

PIELIKUMS I
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dynepo 1 000 SV/0,5 ml šķīdums injekcijām pilnšļircē.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Pilnšļirce 0,5 ml devā satur 1 000 SV (2 000 SV/ml) aktīvās vielas – delta epoetīna (*Epoetin delta*). Delta epoetīns tiek ražots cilvēku šūnu kultūrās (HT-1080), izmantojot gēnu inženierijas metodi. Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām pilnšļircē.

Dzidrs, bezkrāsains un ūdenim līdzīgs šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Dynepo ir indicēts simptomātiskas, ar hronisku nieru mazspēju (HNM) saistītas anēmijas terapijai pieaugušiem pacientiem. To atļauts lietot gan dializējamiem pacientiem, gan pacientiem, kam dialīze nav nepieciešama.

4.2 Devas un lietošanas veids

Terapija ar Dynepo jāuzsāk ārstam, kam ir pieredze ar HNM saistītas anēmijas ārstēšanā.

Dynepo deva jāpielāgo individuāli, lai hemoglobīna koncentrāciju uzturētu mērķkoncentrācijas robežās – no 10 līdz 12 g/dl.

Anēmijas simptomi un sekas var mainīties līdz ar vecumu, dzimumu un vispārējo slimības radīto slodzi; ārstam jāveic konkrētā pacienta slimības klīniskās gaitas un stāvokļa novērtējums. Dynepo jāievada subkutāni vai intravenozi, lai palielinātu hemoglobīna līmeni līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutāna lietošana ieteicama pacientiem, kam netiek veikta hemodialīze, lai izvairītos no perifēro vēnu punkcijas.

Atšķirību dēļ konkrētam pacientam dažkārt vērojams hemoglobīna līmenis virs un zem vēlamā. Hemoglobīna līmeņa svārstības jānovērs, pielāgojot devu un par mērķi uzskatot hemoglobīna līmeni no 10 g/dl (6,2 mmol/l) līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Jāizvairās no ilgstošas hemoglobīna līmeņa virs 12 g/dl (7,5 mmol/l) saglabāšanās; norādījumi par atbilstošu devas pielāgošanu, ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), ir sniegti tālāk (skat. apakšpunktu “Devas pielāgošana” tālāk).

Jāizvairās no hemoglobīna līmeņa palielināšanās vairāk nekā par 2 g/dl (1,25 mmol/l) četru nedēļu laikā. Ja tā notiek, jāveic atbilstoša devas pielāgošana, kā norādīts.

Pacienti stingri jāuzrauga, lai nodrošinātu, ka adekvātas anēmijas simptomu kontroles nodrošināšanai tiek lietota mazākā apstiprinātā Dynepo deva.

Devas pielāgošana

Sākuma deva ir 50 SV/kg trīs reizes nedēļā, ievadot intravenozi. Ja ievada subkutāni – 50 SV/kg divas reizes nedēļā.

Pirmos trīs mēnešus pēc peritoneālas dialīzes sākuma lietot eritropoetīnu var nebūt nepieciešams, jo šī

perioda laikā hemoglobīna koncentrācija bieži paaugstinās.

Lai noteiktu pacienta reakciju pret Dynepo, pirms devas korekcijas nepieciešams pietiekams laika intervāls. Tā kā eritropoēzei nepieciešams laiks, starp brīdi kad izdarīta devas korekcija (terapija ir sākta, deva palielināta vai samazināta, terapija izbeigta) un brīdi, kad iestājas nozīmīgas hemoglobīna daudzuma izmaiņas, iespējams aptuveni 4 nedēļas ilgs intervāls. Tādējādi, devas korekcija, ja vien nav klīnisku indikāciju, nav jāveic biežāk kā reizi mēnesī.

Deva jāsamazina par 25 – 50% vai ārstēšana uz laiku jāpārtrauc un pēc tam jāatsāk ar mazāku devu šādos gadījumos:

- hemoglobīna līmenis sasniedz $\pm$ 12 g/dl vai
- hemoglobīna līmeņa palielināšanās ātrums ir > 2 g/dl jebkurā 4 nedēļu periodā.

Deva jāpalielina par 25 – 50% šādos gadījumos:

- ja hemoglobīna līmenis samazinās zem < 10 g/dl un
- hemoglobīna līmeņa palielināšanās ātrums ir mazāks par 0,7 g/dl jebkurā 4 nedēļu periodā.

Ievades veids

Dynepo atļauts ievadīt intravenozi vai subkutāni. Subkutānu ievadīšanu patstāvīgi var veikt pēc apmācības saņemšanas no profesionāla mediķa.

Nedēļā nepieciešamā Dynepo deva, ievadot subkutāni, ir mazāka, nekā ja preparātu ievada intravenozi.

Zemādas injekcijām adata ir jāiedur visā garumā perpendikulāri ādas krokā, kas izveidojas saspiežot ādu starp īkšķi un rādītājpirkstu; ādas kroka ir šādi jātur visu injekcijas laiku.

Utilizējiet pilnšļirci pēc vienreizējas lietošanas.

Īpašas pacientu grupas

Dynepo nav indicēts ar vēzi saistītas anēmijas ārstēšanai (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Gados vecākiem pacientiem īpašas devas korekcijas nav nepieciešamas.

Pacientiem ar homozigotu sirpjveida šūnu anēmiju un nieru mazspēju, ja vien tas iespējams, kopējā hemoglobīna koncentrācija jāuztur robežās no 7 līdz 9 g/dl.

Pieredze lietošanai bērniem ir ierobežota.

Sakarā ar ierobežotu pieredzi, Dynepo efektivitāti un lietošanas drošību nav iespējams novērtēt pacientiem ar aknu darbības traucējumiem.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām.

Nekontrolēta hipertensija.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pacientiem ar hronisku nieru mazspēju hemoglobīna balstkoncentrācija nedrīkst pārsniegt apakšpunktā 4.2 norādīto hemoglobīna mērķa koncentrāciju.

Klīniskos pētījumos novērots palielināts nāves un smagu kardiovaskulāru traucējumu risks, ja eritropoēzi stimulējoši līdzekļi (ESL) tika lietoti līdz mērķa hemoglobīna koncentrācijai, kas pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolētos klīniskos pētījumos nav pierādīts nozīmīgs ieguvums saistībā ar epoetīnu lietošanu, ja hemoglobīna koncentrācija palielinās virs līmeņa, kāds nepieciešams anēmijas simptomu kontrolei un lai izvairītos no asins pārliešanas.

Hipertensija

Vairumam pacientu ar hronisku nieru mazspēju anamnēzē ir hipertensija. Pacientiem, ko ārstē ar Dynepo, iespējams asinsspiediena paaugstināšanās vai esošās hipertensijas saasinājums. Tādējādi pacientiem, ko ārstē ar Dynepo, īpaši jānodrošina rūpīga asinsspiediena uzraudzība un kontrole. Lai izvairītos no akūtām komplikācijām, kā hipertensīva encefalopātija un ar to saistītas komplikācijas (krampji, trieka), pirms terapijas sākuma un tās laikā pietiekami jākontrolē asinsspiediens. Šo reakciju gadījumā nepieciešama tūlītēja ārsta uzmanība un intensīva medicīniska aprūpe. Īpaša uzmanība jāpievērš iespējamam brīdinājuma signālam – pēkšņām spēcīgām migrēnai līdzīgām galvassāpēm.

Pieaugot asinsspiedienam, var būt nepieciešama terapija ar antihipertensīviem līdzekļiem vai jau nozīmēto antihipertensīvo līdzekļu devas palielinājums. Turklāt, jāapsver nepieciešamība samazināt nozīmēto Dynepo devu. Saglabājoties augstam asinsspiedienam, var būt nepieciešams Dynepo terapiju uz laiku pārtraukt.

Kad hipertensijas kontrole, intensificējot terapiju, ir nodrošināta, ir jāatsāk Dynepo terapija ar samazinātu tā devu.

Dzelzs daudzums

Dynepo terapijas laikā var attīstīties funkcionāls vai absolūts dzelzs deficīts. Šis ir visbiežāk sastopamais gadījums, kad reakcija uz eritropoētīna terapiju ir nepilnīga.

Tādējādi pirms Dynepo terapijas sākuma, kā arī tās laikā jāvērtē pacienta dzelzs krājumi, tai skaitā arī transferīna piesātinājums un feritīna koncentrācija serumā. Transferīna piesātinājumam jābūt ne mazākam par 20 %, bet feritīna koncentrācija nedrīkst būt zemāka kā 100 ng/ml. Ja transferīna piesātinājums krītas zem 20 % vai feritīna koncentrācija kļūst mazāka par 100 ng/ml, jānozīmē dzelzs preparāti. Lai palielinātu transferīna piesātinājumu un feritīna koncentrāciju līdz līmenim, kas pietiekami uztur Dynepo stimulētu eritropoēzi, gandrīz visiem pacientiem diētai eventuāli nepieciešama dzelzs piedeva.

Anēmija pret epoetīnu rezistentiem pacientiem vai pacientiem ar hiporeaktivitāti pret preparātu, kas nereaģē uz devu 20 000 SV nedēļā, ir jāizmeklē, tai skaitā hematologam.

Pacientiem ar pietiekamu dzelzs krājumu, kas neadekvāti reaģē pret Dynepo terapiju, jāizmeklē un, ja nepieciešams, jāārstē sekojoši stāvokļi:

- infekcija/iekaisums,
- slēpts asins zudums,
- hiperparatireoidisms /*Osteitis fibrosa cystica*,
- alumīnija intoksikācija,
- hemoglobīnopātijas, kā talasēmija vai sirpjveida šūnu anēmija,
- vitamīnu deficīts, piemēram, folskābes vai B₁₂ vitamīna trūkums,
- hemolīze,
- ļaundabīgas slimības, tai skaitā multiplā mieloma un mielodisplastiskais sindroms,
- barošanās traucējumi.

Laboratoriskā kontrole

Ieteicams regulāri veikt pilnu asins un trombocītu skaita analīzi.

Hemoglobīna koncentrācija jānosaka reizi nedēļā, līdz tā stabilizējas noteiktā mērķa robežās un ir noteikta preparāta balstdeva. Arī pēc jebkuras devas korekcijas hemoglobīna koncentrācija jānosaka reizi nedēļā, līdz tā stabilizējas noteiktā mērķa robežās. Vēlāk hemoglobīna koncentrācija jānosaka ar pastāvīgiem intervāliem.

Dynepo terapijas laikā regulāri jākontrolē seruma ķīmiskie parametri, tai skaitā kreatinīna un kālija koncentrācija.

Citi

Lai gan Dynepo gadījumā tas nav novērots, sakarā ar anafilaktoīdu reakciju iespēju, lietojot eritropoetīnu, pirmo preparāta devu ieteicams ievadīt medicīniskas kontroles apstākļos.

Dynepo lietošana pacientiem ar nefrosklerozi, bet kam vēl neveic dialīzi, jānozīmē individuāli, jo nav

iespējams droši izslēgt iespējamu nieru mazspējas progresa paātrinājumu.

Lai novērstu trombu veidošanos arteriāli venozajā šuntā, hemodialīzes laikā pacientiem, ko ārstē ar Dynepo, var būt nepieciešamas paaugstinātas antikoagulantu devas.

Neatbilstoši lietojot epoetīnu veseliem cilvēkiem, iespējams pārmērīgs hemoglobīna un hematokrīta pieaugums. Tas var būt saistīts ar dzīvībai bīstamām komplikācijām sirds un asinsvadu sistēmā.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav veikti mijiedarbības pētījumi.

Klīniskajos pētījumos Dynepo terapijas laikā mijiedarbība nav aprakstīta.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Grūtniecība: Pētījumi ar dzīvniekiem nav pietiekami, lai noteiktu ietekmi uz grūtniecību (skatīt apakšpunktu 5.3.). Potenciālais risks cilvēkam nav zināms. Ordinējot grūtniecēm, jāievēro piesardzība. Gadījumā, kad preparātu lieto grūtniecības laikā, jāapsver nepieciešamība mātei vienlaicīgi lietot dzelzi saturošas uztura piedevas.

Zīdīšana: Vai Dynepo izdalās ar mātes pienu, nav zināms. Tā kā daudzas vielas cilvēkam izdalās ar mātes pienu, gadījumā, kad Dynepo nozīmē zīdītājām, ieteicams ievērot piesardzību.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Dynepo neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Aptuveni 10% pacientu var tikt novērotas blakusparādības. Visbiežākās ir hipertensija, ar piekļuves vietu saistīta tromboze un galvassāpes. Klīniskā pieredze ar epoetīniem norāda, ka hipertensijas un trombozes risks var tikt mazināts, veicot devas titrāciju, lai uzturētu hemoglobīna līmeni no 10 līdz 12 g/dl.

Nevēlamo blakusparādību biežums Dynepo terapijas laikā tiek parādīts tabulā zemāk.

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

<u>Orgānu sistēma</u>	<u>Bieži (>1/100, <1/10)</u>	<u>Retāk (>1/1 000 <1/100)</u>	<u>Reti (>1/10 000, <1/1 000)</u>
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		policitēmija trombocitoze	
Nervu sistēmas traucējumi	galvassāpes		krampji
Asinsvadu sistēmas traucējumi	hipertensija		
Kuņģa un zarnu trakta darbības traucējumi:		diareja, nelabums	
Ādas un zemādas audu slimības		nieze	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	ar pieeju saistīta tromboze	sāpes, reakcijas injekcijas vietā (piemēram, sāpes, asiņošana), gripas sindroms	

Novērota seruma ķīmisko parametru, tai skaitā kreatinīna un kālija daudzuma paaugstināšanās (skatīt apakšpunktu 4.4).

4.9 Pārdozēšana

Delta epoetīna maksimālās vienreizējās vai atkārtotās devas, ko droši var lietot, nav noteiktas.

Ja netiek rūpīgi kontrolēts hemoglobīna/hematokrīta daudzums un ja deva nav rūpīgi pielāgota, terapija var izraisīt policitēmiju. Ja pārsniegta ieteiktās mērķkoncentrācijas robeža, terapija ar delta epoetīnu uz laiku jāatceļ, līdz hemoglobīna/hematokrīta daudzums atgriežas ieteiktās mērķkoncentrācijas robežās. Pēc tam delta epoetīna lietošanu, izmantojot mazāku devu, atļauts turpināt (skatīt apakšpunktu 4.2.).

Smagas policitēmijas gadījumā, lai samazinātu hemoglobīna koncentrāciju, var būt indicētas konvencionālas metodes (flebotomija).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Antianēmiskie līdzekļi – ATĶ kods: B03XA.

Eritropoetīns ir glikoproteīns, kas stimulē eritrocītu veidošanos no cīlmes šūnu daļas prekursoriem. Tam ir mitotiski stimulējoša faktora un diferencējoša hormona iedarbība.

Eritropoetīna bioloģiskā efektivitāte pēc intravenozas un subkutānas ievades *in vivo* ir pierādīta dažādos dzīvnieku modeļos (žurkas un suņi). Pēc delta epoetīna ievades pieaug eritrocītu skaits, Hb vērtība, retikulocītu skaits, kā arī ⁵⁹Fe inkorporācijas ātrums.

Klīnisko pētījumu laikā, ņemot vērā klīniskās reakcijas, nav novērotas pazīmes, ka cilvēkam pret delta epoetīnu attīstās neitralizējošas antivielas.

Kad ievadi pārtrauc, eritropoēzes parametri 1 – 3 mēnešos, atgriežas sākotnējā stāvoklī. Pēc preparāta subkutānas ievades eritropoēzes stimulācija notiek līdzīgi kā pēc intravenozas ievades.

Epoetīns ir augšanas faktors, kas galvenokārt stimulē sarkano asinsķermenīšu veidošanos. Eritropoetīnu receptori var atrasties dažādu audzēju šūnu virsmās. Nav pietiekamas informācijas, lai noteiktu, vai epoetīna produktu pielietošanai ir negatīva ietekme uz audzēja progresēšanu laiku vai dzīves ilgumu bez progresēšanas.

Divos pētījumos tika veikta epoetīna iedarbības uz audzēja progresēšanu un/vai dzīves ilgumu izpēte ar augstāku hemoglobīna mērķa koncentrāciju.

Uz nejaušas izvēles principa balstītā Placebo kontroles pētījumā, pielietojot alfa epoetīnu 939 krūts vēža pacientiem ar metastāzēm, pētījumā izmantotais preparāts tika ievadīts, lai sasniegtu un uzturētu hemoglobīna līmeni starp 12 un 14 g/dl. Četrus mēnešu laikā ar slimības progresēšanu saistīto nāves gadījumu skaits bija lielāks (6 % vs 3 %) sievietēm, kuras saņēma alfa epoetīnu. Kopējais letālo gadījumu skaits ievērojami palielinājās, kad tika pielietots alfa epoetīns.

Otrajā Placebo kontroles pētījumā, pielietojot beta epoetīnu 351 pacientam ar galvas un kakla vēzi, pētījumā izmantotais preparāts tika ievadīts, lai uzturētu hemoglobīna līmeni 14 g/dl sievietēm un 15 g/dl vīriešiem. Dzīvotspēja bez lokāli-reģionālas progresēšanas bija ievērojami īsāka pacientiem, kuri saņēma beta epoetīnu. Šī pētījuma rezultātiem traucē nelīdzsvarotība starp terapiju, grupām, sevišķi attiecībā uz audzēja lokalizāciju, smēķētāja statusu un pētījumā iesaistīto pacientu dzimumu.

Turklāt, daži citi pētījumi norāda uz dzīvotspējas palielināšanās tendenci, ļaujot secināt, ka epoetīnam

nav negatīvas ietekmes uz audzēja progresēšanu.

Vēža slimnieki

Dynepo nav indicēts anēmijas ārstēšanai vēža gadījumā.

Eritropoetīns ir augšanas faktors, kas primāri stimulē eritrocītu veidošanos. Eritropoetīna receptori var būt uz dažādu audzēju šūnu virsmas.

Dzīvildze un audzēja progresēšana tika pētīta piecos lielos kontrolētos pētījumos ar alfa epoetīnu, beta epoetīnu un alfa darbepoetīnu, iesaistot kopumā 2833 pacientus, no kuriem četri bija dubultmaskēti placebo kontrolēti pētījumi, un viens bija atklāts pētījums. Divos pētījumos tika iesaistīti ar ķīmijterapiju ārstēti pacienti. Hemoglobīna mērķa koncentrācija divos pētījumos bija > 13 g/dl; trīs atlikušajos pētījumos tā bija 12 – 14 g/dl. Atklātā pētījumā nekonstatēja kopējās dzīvildzes atšķirību starp pacientiem, kas ārstēti ar rekombinantu cilvēka eritropoetīnu, un kontroles grupām. Četros placebo kontrolētos pētījumos riska attiecība kopējai dzīvildzei bija starp 1,25 un 2,47 par labu kontroles grupām. Šajos pētījumos, salīdzinot ar kontroles grupām, konstatēts pastāvīgs neizskaidrojams statistiski nozīmīgs mirstības pieaugums pacientiem, kam ir ar dažādiem bieži sastopamiem vēža veidiem saistīta anēmija un kas saņēmuši rekombinantu cilvēka eritropoetīnu. Kopējās dzīvildzes iznākums pētījumos nav apmierinoši izskaidrots ar trombozes un ar to saistīto komplikāciju atšķirībām starp cilvēkiem, kam tiek lietots rekombinants cilvēka eritropoetīns, un cilvēkiem no kontroles grupas.

Tika veikts arī sistemātisks pārskats, iesaistot vairāk nekā 9000 vēža slimnieku, kas piedalījās 57 klīniskos pētījumos. Veicot kopējās dzīvildzes datu meta-analīzi, tika iegūts riska attiecības punkta aprēķins 1,08 par labu kontroles grupām (95% TI: 0,99, 1,18; 42 pētījumi un 8167 pacienti). Palielinātu trombembolisko traucējumu relatīvo risku (RR 1,67, 95% TI: 1,35, 2,06, 35 pētījumi un 6769 pacienti) novēroja ar rekombinantu cilvēka eritropoetīnu ārstētiem pacientiem. Tādēļ ir iegūti pārliecinoši pierādījumi, kas liecina, ka vēža slimniekiem, kas tiek ārstēti ar rekombinantu cilvēka eritropoetīnu, var tikt nodarīts nozīmīgs kaitējums. Apjoms, kādā šie iznākumi varētu attiekties uz rekombinanta cilvēka eritropoetīna lietošanu vēža slimniekiem, kas tiek ārstēti ar ķīmijterapiju, lai sasniegtu hemoglobīna koncentrāciju līdz 13 g/dl, nav skaidrs, jo pārskatītie dati ietvēra maz pacientu ar šādu raksturojumu. Dzīvildzes iznākumi un audzēja progresēšana pacientiem, kas tiek ārstēti ar Dynepo ar hronisku nieru mazspēju saistītas anēmijas dēļ, nav pētīti. Apjoms, kādā iepriekš apspriestos klīniskos pētījumos novērotie iznākumi var attiekties uz šo pacientu grupu, nav skaidrs, specifiski ņemot vērā, ka nieru indikācijas gadījumā lietotās devas ir mazākas nekā vēža gadījumā.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Eritropoetīna farmakokinētika pēc delta epoetīna ievades ir pētīta gan veselīgiem brīvprātīgajiem, gan pacientiem ar hronisku nieru mazspēju. Pēc intravenozas devas izkliedes tilpums aptuveni atbilst kopējam asins tilpumam un ir robežās no 0,063 līdz 0,097 l/kg. Eliminācijas pusperiods pacientiem ir robežās no 4,7 līdz 13,2 stundām. Veselīgiem cilvēkiem eliminācijas pusperiods ir par aptuveni 50 % īsāks. Pēc devām, kuru lielums ir no 50 līdz 300 SV/kg, noteicamas eritropoetīna koncentrācijas serumā saglabājas ne mazāk kā 24 stundas. Eritropoetīna iedarbība pacientiem, kam intravenozi ievadītas epoetīna devas no 50 līdz 300 SV/kg, pieaug proporcionāli. Pēc atkārtotas intravenozas ievades trīs reizes nedēļā delta epoetīna kumulāciju nenovēroja.

Augstākā delta epoetīna koncentrācija serumā pēc subkutānas ievades iestājas 8 līdz 36 stundas pēc injekcijas. Salīdzinot ar intravenozu ievadi, subkutāni ievadīta delta epoetīna eliminācijas pusperiods ir ilgāks. Pacientiem tas ir robežās no 27 līdz 33 stundām. Subkutāni ievadīta delta epoetīna biopieejamība ir no 26 % līdz 36 %.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Pētījumi ar dzīvniekiem, lietojot gan Dynepo, gan alfa epoetīnu, grūsnām sievietēm dzimuma žurkām un trušiem, neuzrāda nekādu teratogēnu iedarbību, bet norāda uz ar sugu saistītu atgriezenisku ietekmi uz augšanu un hemopoēzi pēcnācējiem.

Veicot neklīniskus pētījumus, ietekme tika novērota tikai tad, ja iedarbība bija pietiekama un pārsniedza maksimālo iedarbību uz cilvēku, norādot uz mazu saistību ar klīnisku pielietojumu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts
Nātrija hidrogēnfosfāta heptahidrāts
Polisorbāts 20
Nātrija hlorīds
Ūdens injekcijām

6.2 Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citiem produktiem.

6.3 Uzglabāšanas laiks

2 gadi

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C). Nesasaldēt. Uzglabāt šļirces ārējā iepakojumā, lai aizsargātu no gaismas iedarbības.

Neatvērtas pilnšļirces atļauts uzglabāt ārpus ledusskapja maksimāli 5 dienas, ja tās tiek uzglabātas kontrolētā temperatūrā, kas zemāka par 25°C. Norādītais derīguma termiņš, kas paredzēts uzglabāšanai pie temperatūras, kas zemāka par 25°C, nedrīkst pārsniegt termiņu, kas noteikts saskaņā ar 24 mēnešu glabāšanas laiku. Pēc 5 dienu uzglabāšanas pie temperatūras, kas zemāka par 25°C, pilnšļirces ir jāiznīcina.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

1. hidrolītiskās klases stikla pilnšļirce ar brombutila gumijas aizbāzni, 27. izmēra nerūsējošā tērauda adata ar izturīga dabiska kaučuka un polistirola adatas aizsargu, polistirola virzuļa kātu un adatas drošības aizsargu. Pieejams iepakojumos pa 6 pilnšļircēm.

6.6 Īpaši norādījumi medicīniskā produkta vai tā atkritumu likvidēšanai un norādījumi par produkta sagatavošanu lietošanai

Neizlietotās zāles vai izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Ievadot subkutāni, injekcijas vieta jāizvēlas rotācijas kārtībā.

Pirms lietošanas pārbaudiet pilnšļirci. Sagatavoto šļirci ar preparātu drīkst izmantot tikai tad, ja šķidrums ir dzidrs, bezkrāsains, bez cietām, redzamām daļiņām un ja tā konsistence līdzīga ūdenim. Pilnšļirci aizliegts kratīt. Ilgstoša enerģiska kratīšana var denaturēt aktīvo substanci.

Pilnšļirce ir nodrošināta ar adatas drošības aizsargu, lai novērstu ievainojumus ar adatu. Tas netraucē pilnšļirces normālai darbībai un pilnšļirce var rotēt/griezties ierīcē. Ievadiet vajadzīgo daudzumu. Kad injekcija izdarīta, adatas drošības aizsargs nosegs adatu pēc virzuļa atlaišanas. Ļaujiet pilnšļircei virzīties uz augšu līdz adata ir pilnīgi aizsargāta.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

EU/1/02/211/001

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmais reģistrācijas datums: 2002.gada 18.marts
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2007. gada 18.marts

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā
<http://www.emea.europa.eu/>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dynepo 2 000 SV/0,5 ml šķīdums injekcijām pilnšļircē.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Pilnšļirce 0,5 ml devā satur 2 000 SV (4 000 SV/ml) aktīvās vielas – delta epoetīna (*Epoetin delta*). Delta epoetīns tiek ražots cilvēku šūnu kultūrās (HT-1080), izmantojot gēnu inženierijas metodi. Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām pilnšļircē.

Dzidrs, bezkrāsains un ūdenim līdzīgs šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Dynepo ir indicēts simptomātiskas, ar hronisku nieru mazspēju (HNM) saistītas anēmijas terapijai pieaugušiem pacientiem. To atļauts lietot gan dializējamiem pacientiem, gan pacientiem, kam dialīze nav nepieciešama.

4.2 Devas un lietošanas veids

Terapija ar Dynepo jāuzsāk ārstam, kam ir pieredze ar HNM saistītas anēmijas ārstēšanā.

Dynepo deva jāpielāgo individuāli, lai hemoglobīna koncentrāciju uzturētu mērķkoncentrācijas robežās – no 10 līdz 12 g/dl.

Anēmijas simptomi un sekas var mainīties līdz ar vecumu, dzimumu un vispārējo slimības radīto slodzi; ārstam jāveic konkrētā pacienta slimības klīniskās gaitas un stāvokļa novērtējums. Dynepo jāievada subkutāni vai intravenozi, lai palielinātu hemoglobīna līmeni līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutāna lietošana ieteicama pacientiem, kam netiek veikta hemodialīze, lai izvairītos no perifēro vēnu punkcijas.

Atšķirību dēļ konkrētam pacientam dažkārt vērojams hemoglobīna līmenis virs un zem vēlamā. Hemoglobīna līmeņa svārstības jānovērs, pielāgojot devu un par mērķi uzskatot hemoglobīna līmeni no 10 g/dl (6,2 mmol/l) līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Jāizvairās no ilgstošas hemoglobīna līmeņa virs 12 g/dl (7,5 mmol/l) saglabāšanās; norādījumi par atbilstošu devas pielāgošanu, ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), ir sniegti tālāk (skat. apakšpunktu “Devas pielāgošana” tālāk).

Jāizvairās no hemoglobīna līmeņa palielināšanās vairāk nekā par 2 g/dl (1,25 mmol/l) četru nedēļu laikā. Ja tā notiek, jāveic atbilstoša devas pielāgošana, kā norādīts.

Pacienti stingri jāuzrauga, lai nodrošinātu, ka adekvātas anēmijas simptomu kontroles nodrošināšanai tiek lietota mazākā apstiprinātā Dynepo deva.

Devas pielāgošana

Sākuma deva ir 50 SV/kg trīs reizes nedēļā, ievadot intravenozi. Ja ievada subkutāni – 50 SV/kg divas reizes nedēļā.

Pirmos trīs mēnešus pēc peritoneālas dialīzes sākuma lietot eritropoetīnu var nebūt nepieciešams, jo šī

perioda laikā hemoglobīna koncentrācija bieži paaugstinās.

Lai noteiktu pacienta reakciju pret Dynepo, pirms devas korekcijas nepieciešams pietiekams laika intervāls. Tā kā eritropoēzei nepieciešams laiks, starp brīdi kad izdarīta devas korekcija (terapija ir sākta, deva palielināta vai samazināta, terapija izbeigta) un brīdi, kad iestājas nozīmīgas hemoglobīna daudzuma izmaiņas, iespējams aptuveni 4 nedēļas ilgs intervāls. Tādējādi, devas korekcija, ja vien nav klīnisku indikāciju, nav jāveic biežāk kā reizi mēnesī.

Deva jāsamazina par 25 – 50% vai ārstēšana uz laiku jāpārtrauc un pēc tam jāatsāk ar mazāku devu šādos gadījumos:

- hemoglobīna līmenis sasniedz $\pm$ 12 g/dl vai
- hemoglobīna līmeņa palielināšanās ātrums ir > 2 g/dl jebkurā 4 nedēļu periodā.

Deva jāpalielina par 25 – 50% šādos gadījumos:

- ja hemoglobīna līmenis samazinās zem < 10 g/dl un
- hemoglobīna līmeņa palielināšanās ātrums ir mazāks par 0,7 g/dl jebkurā 4 nedēļu periodā.

Ievades veids

Dynepo atļauts ievadīt intravenozi vai subkutāni. Subkutānu ievadīšanu patstāvīgi var veikt pēc apmācības saņemšanas no profesionāla mediķa.

Nedēļā nepieciešamā Dynepo deva, ievadot subkutāni, ir mazāka, nekā ja preparātu ievada intravenozi.

Zemādas injekcijām adata ir jāiedur visā garumā perpendikulāri ādas krokā, kas izveidojas saspiežot ādu starp īkšķi un rādītājpirkstu; ādas kroka ir šādi jātur visu injekcijas laiku.

Utilizējiet pilnšļirci pēc vienreizējas lietošanas.

Īpašas pacientu grupas

Dynepo nav indicēts ar vēzi saistītas anēmijas ārstēšanai (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Gados vecākiem pacientiem īpašas devas korekcijas nav nepieciešamas.

Pacientiem ar homozigotu sirpjveida šūnu anēmiju un nieru mazspēju, ja vien tas iespējams, kopējā hemoglobīna koncentrācija jāuztur robežās no 7 līdz 9 g/dl.

Pieredze lietošanai bērniem ir ierobežota.

Sakarā ar ierobežotu pieredzi, Dynepo efektivitāti un lietošanas drošību nav iespējams novērtēt pacientiem ar aknu darbības traucējumiem.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām.

Nekontrolēta hipertensija.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pacientiem ar hronisku nieru mazspēju hemoglobīna balstkoncentrācija nedrīkst pārsniegt apakšpunktā 4.2 norādīto hemoglobīna mērķa koncentrāciju.

Klīniskos pētījumos novērots palielināts nāves un smagu kardiovaskulāru traucējumu risks, ja eritropoēzi stimulējoši līdzekļi (ESL) tika lietoti līdz mērķa hemoglobīna koncentrācijai, kas pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolētos klīniskos pētījumos nav pierādīts nozīmīgs ieguvums saistībā ar epoetīnu lietošanu, ja hemoglobīna koncentrācija palielinās virs līmeņa, kāds nepieciešams anēmijas simptomu kontrolei un lai izvairītos no asins pārliešanas.

Hipertensija

Vairumam pacientu ar hronisku nieru mazspēju anamnēzē ir hipertensija. Pacientiem, ko ārstē ar Dynepo, iespējams asinsspiediena paaugstināšanās vai esošās hipertensijas saasinājums. Tādējādi pacientiem, ko ārstē ar Dynepo, īpaši jānodrošina rūpīga asinsspiediena uzraudzība un kontrole. Lai izvairītos no akūtām komplikācijām, kā hipertensīva encefalopātija un ar to saistītas komplikācijas (krampji, trieka), pirms terapijas sākuma un tās laikā pietiekami jākontrolē asinsspiediens. Šo reakciju gadījumā nepieciešama tūlītēja ārsta uzmanība un intensīva medicīniska aprūpe. Īpaša uzmanība jāpievērš iespējamam brīdinājuma signālam – pēkšņām spēcīgām migrēnai līdzīgām galvassāpēm.

Pieaugot asinsspiedienam, var būt nepieciešama terapija ar antihipertensīviem līdzekļiem vai jau nozīmēto antihipertensīvo līdzekļu devas palielinājums. Turklāt, jāapsver nepieciešamība samazināt nozīmēto Dynepo devu. Saglabājoties augstam asinsspiedienam, var būt nepieciešams Dynepo terapiju uz laiku pārtraukt.

Kad hipertensijas kontrole, intensificējot terapiju, ir nodrošināta, ir jāatsāk Dynepo terapija ar samazinātu tā devu.

Dzelzs daudzums

Dynepo terapijas laikā var attīstīties funkcionāls vai absolūts dzelzs deficīts. Šis ir visbiežāk sastopamais gadījums, kad reakcija uz eritropoētīna terapiju ir nepilnīga.

Tādējādi pirms Dynepo terapijas sākuma, kā arī tās laikā jāvērtē pacienta dzelzs krājumi, tai skaitā arī transferīna piesātinājums un feritīna koncentrācija serumā. Transferīna piesātinājumam jābūt ne mazākam par 20 %, bet feritīna koncentrācija nedrīkst būt zemāka kā 100 ng/ml. Ja transferīna piesātinājums krītas zem 20 % vai feritīna koncentrācija kļūst mazāka par 100 ng/ml, jānozīmē dzelzs preparāti. Lai palielinātu transferīna piesātinājumu un feritīna koncentrāciju līdz līmenim, kas pietiekami uztur Dynepo stimulētu eritropoēzi, gandrīz visiem pacientiem diētai eventuāli nepieciešama dzelzs piedeva.

Anēmija pret epoetīnu rezistentiem pacientiem vai pacientiem ar hiporeaktivitāti pret preparātu, kas nereaģē uz devu 20 000 SV nedēļā, ir jāizmeklē, tai skaitā hematologam.

Pacientiem ar pietiekamu dzelzs krājumu, kas neadekvāti reaģē pret Dynepo terapiju, jāizmeklē un, ja nepieciešams, jāārstē sekojoši stāvokļi:

- infekcija/iekaisums,
- slēpts asins zudums,
- hiperparatireoidisms /*Osteitis fibrosa cystica*,
- alumīnija intoksikācija,
- hemoglobīnopātijas, kā talasēmija vai sirpjveida šūnu anēmija,
- vitamīnu deficīts, piemēram, folskābes vai B₁₂ vitamīna trūkums,
- hemolīze,
- ļaundabīgas slimības, tai skaitā multiplā mieloma un mielodisplastiskais sindroms,
- barošanās traucējumi.

Laboratoriskā kontrole

Ieteicams regulāri veikt pilnu asins un trombocītu skaita analīzi.

Hemoglobīna koncentrācija jānosaka reizi nedēļā, līdz tā stabilizējas noteiktā mērķa robežās un ir noteikta preparāta balstdeva. Arī pēc jebkuras devas korekcijas hemoglobīna koncentrācija jānosaka reizi nedēļā, līdz tā stabilizējas noteiktā mērķa robežās. Vēlāk hemoglobīna koncentrācija jānosaka ar pastāvīgiem intervāliem.

Dynepo terapijas laikā regulāri jākontrolē seruma ķīmiskie parametri, tai skaitā kreatinīna un kālija koncentrācija.

Citi

Lai gan Dynepo gadījumā tas nav novērots, sakarā ar anafilaktoīdu reakciju iespēju, lietojot eritropoetīnu, pirmo preparāta devu ieteicams ievadīt medicīniskas kontroles apstākļos.

Dynepo lietošana pacientiem ar nefrosklerozi, bet kam vēl neveic dialīzi, jānozīmē individuāli, jo nav

iespējams droši izslēgt iespējamu nieru mazspējas progresu paātrinājumu.

Lai novērstu trombu veidošanos arteriāli venozajā šuntā, hemodialīzes laikā pacientiem, ko ārstē ar Dynepo, var būt nepieciešamas paaugstinātas antikoagulantu devas.

Neatbilstoši lietojot epoetīnu veselīgiem cilvēkiem, iespējams pārmērīgs hemoglobīna un hematokrīta pieaugums. Tas var būt saistīts ar dzīvībai bīstamām komplikācijām sirds un asinsvadu sistēmā.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav veikti mijiedarbības pētījumi.

Klīniskajos pētījumos Dynepo terapijas laikā mijiedarbība nav aprakstīta.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Grūtniecība: Pētījumi ar dzīvniekiem nav pietiekami, lai noteiktu ietekmi uz grūtniecību (skatīt apakšpunktu 5.3.). Potenciālais risks cilvēkam nav zināms. Ordinējot grūtniecēm, jāievēro piesardzība. Gadījumā, kad preparātu lieto grūtniecības laikā, jāapsver nepieciešamība mātei vienlaicīgi lietot dzelzi saturošas uztura piedevas.

Zīdīšana: Vai Dynepo izdalās ar mātes pienu, nav zināms. Tā kā daudzas vielas cilvēkam izdalās ar mātes pienu, gadījumā, kad Dynepo nozīmē zīdītājām, ieteicams ievērot piesardzību.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Dynepo neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Aptuveni 10% pacientu var tikt novērotas blakusparādības. Visbiežākās ir hipertensija, ar piekļuves vietu saistīta tromboze un galvassāpes. Klīniskā pieredze ar epoetīniem norāda, ka hipertensijas un trombozes risks var tikt mazināts, veicot devas titrāciju, lai uzturētu hemoglobīna līmeni no 10 līdz 12 g/dl.

Nevēlamo blakusparādību biežums Dynepo terapijas laikā tiek parādīts tabulā zemāk. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

<u>Orgānu sistēma</u>	<u>Bieži (>1/100, <1/10)</u>	<u>Retāk (>1/1 000, <1/100)</u>	<u>Reti (>1/10 000, <1/1 000)</u>
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		policitēmija trombocitoze	
Nervu sistēmas traucējumi	galvassāpes		krampji
Asinsvadu sistēmas traucējumi	hipertensija		
Kuņģa un zarnu trakta darbības traucējumi:		diareja, nelabums	
Ādas un zemādas audu slimības		nieze	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	ar pieeju saistīta tromboze	sāpes, reakcijas injekcijas vietā (piemēram, sāpes, asiņošana), gripas sindroms	

Novērota seruma ķīmisko parametru, tai skaitā kreatinīna un kālija daudzuma paaugstināšanās (skatīt apakšpunktu 4.4).

4.9 Pārdozēšana

Delta epoetīna maksimālās vienreizējās vai atkārtotās devas, ko droši var lietot, nav noteiktas.

Ja netiek rūpīgi kontrolēts hemoglobīna/hematokrīta daudzums un ja deva nav rūpīgi pielāgota, terapija var izraisīt policitēmiju. Ja pārsniegta ieteiktās mērķkoncentrācijas robeža, terapija ar delta epoetīnu uz laiku jāatceļ, līdz hemoglobīna/hematokrīta daudzums atgriežas ieteiktās mērķkoncentrācijas robežās. Pēc tam delta epoetīna lietošanu, izmantojot mazāku devu, atļauts turpināt (skatīt apakšpunktu 4.2.).

Smagas policitēmijas gadījumā, lai samazinātu hemoglobīna koncentrāciju, var būt indicētas konvencionālas metodes (flebotomija).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Antianēmiskie līdzekļi – ATĶ kods: B03XA.

Eritropoetīns ir glikoproteīns, kas stimulē eritrocītu veidošanos no cīlmes šūnu daļas prekursoriem. Tam ir mitotiski stimulējoša faktora un diferencējoša hormona iedarbība.

Eritropoetīna bioloģiskā efektivitāte pēc intravenozas un subkutānas ievades *in vivo* ir pierādīta dažādos dzīvnieku modeļos (žurkas un suņi). Pēc delta epoetīna ievades pieaug eritrocītu skaits, Hb vērtība, retikulocītu skaits, kā arī ⁵⁹Fe inkorporācijas ātrums.

Klīnisko pētījumu laikā, ņemot vērā klīniskās reakcijas, nav novērotas pazīmes, ka cilvēkam pret delta epoetīnu attīstās neitralizējošas antivielas.

Kad ievadi pārtrauc, eritropoēzes parametri 1 – 3 mēnešos, atgriežas sākotnējā stāvoklī. Pēc preparāta subkutānas ievades eritropoēzes stimulācija notiek līdzīgi kā pēc intravenozas ievades.

Epoetīns ir augšanas faktors, kas galvenokārt stimulē sarkano asinsķermenīšu veidošanos. Eritropoetīnu receptori var atrasties dažādu audzēju šūnu virsmās. Nav pietiekamas informācijas, lai noteiktu, vai epoetīna produktu pielietošanai ir negatīva ietekme uz audzēja progresēšanu laiku vai dzīves ilgumu bez progresēšanas.

Divos pētījumos tika veikta epoetīna iedarbības uz audzēja progresēšanu un/vai dzīves ilgumu izpēte ar augstāku hemoglobīna mērķa koncentrāciju.

Uz nejaušas izvēles principa balstītā Placebo kontroles pētījumā, pielietojot alfa epoetīnu 939 krūts vēža pacientiem ar metastāzēm, pētījumā izmantotais preparāts tika ievadīts, lai sasniegtu un uzturētu hemoglobīna līmeni starp 12 un 14 g/dl. Četrus mēnešu laikā ar slimības progresēšanu saistīto nāves gadījumu skaits bija lielāks (6 % vs 3 %) sievietēm, kuras saņēma alfa epoetīnu. Kopējais letālo gadījumu skaits ievērojami palielinājās, kad tika pielietots alfa epoetīns.

Otrajā Placebo kontroles pētījumā, pielietojot beta epoetīnu 351 pacientam ar galvas un kakla vēzi, pētījumā izmantotais preparāts tika ievadīts, lai uzturētu hemoglobīna līmeni 14 g/dl sievietēm un 15 g/dl vīriešiem. Dzīvotspēja bez lokāli-reģionālas progresēšanas bija ievērojami īsāka pacientiem, kuri saņēma beta epoetīnu. Šī pētījuma rezultātiem traucē nelīdzsvarotība starp terapiju, grupām, sevišķi attiecībā uz audzēja lokalizāciju, smēķētāja statusu un pētījumā iesaistīto pacientu dzimumu.

Turklāt, daži citi pētījumi norāda uz dzīvotspējas palielināšanās tendenci, ļaujot secināt, ka epoetīnam

nav negatīvas ietekmes uz audzēja progresēšanu.

Vēža slimnieki

Dynepo nav indicēts anēmijas ārstēšanai vēža gadījumā.

Eritropoetīns ir augšanas faktors, kas primāri stimulē eritrocītu veidošanos. Eritropoetīna receptori var būt uz dažādu audzēju šūnu virsmas.

Dzīvildze un audzēja progresēšana tika pētīta piecos lielos kontrolētos pētījumos ar alfa epoetīnu, beta epoetīnu un alfa darbepoetīnu, iesaistot kopumā 2833 pacientus, no kuriem četri bija dubultmaskēti placebo kontrolēti pētījumi, un viens bija atklāts pētījums. Divos pētījumos tika iesaistīti ar ķīmijterapiju ārstēti pacienti. Hemoglobīna mērķa koncentrācija divos pētījumos bija > 13 g/dl; trīs atlikušajos pētījumos tā bija 12 – 14 g/dl. Atklātā pētījumā nekonstatēja kopējās dzīvildzes atšķirību starp pacientiem, kas ārstēti ar rekombinantu cilvēka eritropoetīnu, un kontroles grupām. Četros placebo kontrolētos pētījumos riska attiecība kopējai dzīvildzei bija starp 1,25 un 2,47 par labu kontroles grupām. Šajos pētījumos, salīdzinot ar kontroles grupām, konstatēts pastāvīgs neizskaidrojams statistiski nozīmīgs mirstības pieaugums pacientiem, kam ir ar dažādiem bieži sastopamiem vēža veidiem saistīta anēmija un kas saņēmuši rekombinantu cilvēka eritropoetīnu. Kopējās dzīvildzes iznākums pētījumos nav apmierinoši izskaidrots ar trombozes un ar to saistīto komplikāciju atšķirībām starp cilvēkiem, kam tiek lietots rekombinants cilvēka eritropoetīns, un cilvēkiem no kontroles grupas.

Tika veikts arī sistemātisks pārskats, iesaistot vairāk nekā 9000 vēža slimnieku, kas piedalījās 57 klīniskos pētījumos. Veicot kopējās dzīvildzes datu meta-analīzi, tika iegūts riska attiecības punkta aprēķins 1,08 par labu kontroles grupām (95% TI: 0,99, 1,18; 42 pētījumi un 8167 pacienti). Palielinātu trombembolisko traucējumu relatīvo risku (RR 1,67, 95% TI: 1,35, 2,06, 35 pētījumi un 6769 pacienti) novēroja ar rekombinantu cilvēka eritropoetīnu ārstētiem pacientiem. Tādēļ ir iegūti pārliecinoši pierādījumi, kas liecina, ka vēža slimniekiem, kas tiek ārstēti ar rekombinantu cilvēka eritropoetīnu, var tikt nodarīts nozīmīgs kaitējums. Apjoms, kādā šie iznākumi varētu attiekties uz rekombinanta cilvēka eritropoetīna lietošanu vēža slimniekiem, kas tiek ārstēti ar ķīmijterapiju, lai sasniegtu hemoglobīna koncentrāciju līdz 13 g/dl, nav skaidrs, jo pārskatītie dati ietvēra maz pacientu ar šādu raksturojumu. Dzīvildzes iznākumi un audzēja progresēšana pacientiem, kas tiek ārstēti ar Dynepo ar hronisku nieru mazspēju saistītas anēmijas dēļ, nav pētīti. Apjoms, kādā iepriekš apspriestos klīniskos pētījumos novērotie iznākumi var attiekties uz šo pacientu grupu, nav skaidrs, specifiski ņemot vērā, ka nieru indikācijas gadījumā lietotās devas ir mazākas nekā vēža gadījumā.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Eritropoetīna farmakokinētika pēc delta epoetīna ievades ir pētīta gan veselīgiem brīvprātīgajiem, gan pacientiem ar hronisku nieru mazspēju. Pēc intravenozas devas izkliedes tilpums aptuveni atbilst kopējam asins tilpumam un ir robežās no 0,063 līdz 0,097 l/kg. Eliminācijas pusperiods pacientiem ir robežās no 4,7 līdz 13,2 stundām. Veselīgiem cilvēkiem eliminācijas pusperiods ir par aptuveni 50 % īsāks. Pēc devām, kuru lielums ir no 50 līdz 300 SV/kg, noteicamas eritropoetīna koncentrācijas serumā saglabājas ne mazāk kā 24 stundas. Eritropoetīna iedarbība pacientiem, kam intravenozi ievadītas epoetīna devas no 50 līdz 300 SV/kg, pieaug proporcionāli. Pēc atkārtotas intravenozas ievades trīs reizes nedēļā delta epoetīna kumulāciju nenovēroja.

Augstākā delta epoetīna koncentrācija serumā pēc subkutānas ievades iestājas 8 līdz 36 stundas pēc injekcijas. Salīdzinot ar intravenozu ievadi, subkutāni ievadīta delta epoetīna eliminācijas pusperiods ir ilgāks. Pacientiem tas ir robežās no 27 līdz 33 stundām. Subkutāni ievadīta delta epoetīna biopieejamība ir no 26 % līdz 36 %.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Pētījumi ar dzīvniekiem, lietojot gan Dynepo, gan alfa epoetīnu, grūsnām sievietēm dzimuma žurkām un trušiem, neuzrāda nekādu teratogēnu iedarbību, bet norāda uz ar sugu saistītu atgriezenisku ietekmi uz augšanu un hemopoēzi pēcnācējiem.

Veicot neklīniskus pētījumus, ietekme tika novērota tikai tad, ja iedarbība bija pietiekama un pārsniedza maksimālo iedarbību uz cilvēku, norādot uz mazu saistību ar klīnisku pielietojumu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts
Nātrija hidrogēnfosfāta heptahidrāts
Polisorbāts 20
Nātrija hlorīds
Ūdens injekcijām

6.2 Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citiem produktiem.

6.3 Uzglabāšanas laiks

2 gadi

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C). Nesasaldēt. Uzglabāt šļirces ārējā iepakojumā, lai aizsargātu no gaismas iedarbības.

Neatvērtas pilnšļirces atļauts uzglabāt ārpus ledusskapja maksimāli 5 dienas, ja tās tiek uzglabātas kontrolētā temperatūrā, kas zemāka par 25°C. Norādītais derīguma termiņš, kas paredzēts uzglabāšanai pie temperatūras, kas zemāka par 25°C, nedrīkst pārsniegt termiņu, kas noteikts saskaņā ar 24 mēnešu glabāšanas laiku. Pēc 5 dienu uzglabāšanas pie temperatūras, kas zemāka par 25°C, pilnšļirces ir jāiznīcina.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

1. hidrolītiskās klases stikla pilnšļirce ar brombutila gumijas aizbāzni, 27. izmēra nerūsējošā tērauda adata ar izturīga dabiska kaučuka un polistirola adatas aizsargu, polistirola virzuļa kātu un adatas drošības aizsargu. Pieejams iepakojumos pa 6 pilnšļircēm.

6.6 Īpaši norādījumi medicīniskā produkta vai tā atkritumu likvidēšanai un norādījumi par produkta sagatavošanu lietošanai

Neizlietotās zāles vai izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Ievadot subkutāni, injekcijas vieta jāizvēlas rotācijas kārtībā.

Pirms lietošanas pārbaudiet pilnšļirci. Sagatavoto šļirci ar preparātu drīkst izmantot tikai tad, ja šķidrums ir dzidrs, bezkrāsains, bez cietām, redzamām daļiņām un ja tā konsistence līdzīga ūdenim. Pilnšļirci aizliegts kratīt. Ilgstoša enerģiska kratīšana var denaturēt aktīvo substanci.

Pilnšļirce ir nodrošināta ar adatas drošības aizsargu, lai novērstu ievainojumus ar adatu. Tas netraucē pilnšļirces normālai darbībai un pilnšļirce var rotēt/griezties ierīcē. Ievadiet vajadzīgo daudzumu. Kad injekcija izdarīta, adatas drošības aizsargs nosegs adatu pēc virzuļa atlaišanas. Ļaujiet pilnšļircei virzīties uz augšu līdz adata ir pilnīgi aizsargāta.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

EU/1/02/211/002

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmais reģistrācijas datums: 2002.gada 18.marts
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2007. gada 18.marts

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā
<http://www.emea.europa.eu/>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dynepo 3 000 SV/0,3 ml šķīdums injekcijām pilnšļircē.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Pilnšļirce 0,3 ml devā satur 3 000 SV (10 000 SV/ml) aktīvās vielas – delta epoetīna (*Epoetin delta*). Delta epoetīns tiek ražots cilvēku šūnu kultūrās (HT-1080), izmantojot gēnu inženierijas metodi. Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām pilnšļircē.

Dzidrs, bezkrāsains un ūdenim līdzīgs šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Dynepo ir indicēts simptomātiskas, ar hronisku nieru mazspēju (HNM) saistītas anēmijas terapijai pieaugušiem pacientiem. To atļauts lietot gan dializējamiem pacientiem, gan pacientiem, kam dialīze nav nepieciešama.

4.2 Devas un lietošanas veids

Terapija ar Dynepo jāuzsāk ārstam, kam ir pieredze ar HNM saistītas anēmijas ārstēšanā.

Dynepo deva jāpielāgo individuāli, lai hemoglobīna koncentrāciju uzturētu mērķkoncentrācijas robežās – no 10 līdz 12 g/dl.

Anēmijas simptomi un sekas var mainīties līdz ar vecumu, dzimumu un vispārējo slimības radīto slodzi; ārstam jāveic konkrētā pacienta slimības klīniskās gaitas un stāvokļa novērtējums. Dynepo jāievada subkutāni vai intravenozi, lai palielinātu hemoglobīna līmeni līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutāna lietošana ieteicama pacientiem, kam netiek veikta hemodialīze, lai izvairītos no perifēro vēnu punkcijas.

Atšķirību dēļ konkrētam pacientam dažkārt vērojams hemoglobīna līmenis virs un zem vēlamā. Hemoglobīna līmeņa svārstības jānovērs, pielāgojot devu un par mērķi uzskatot hemoglobīna līmeni no 10 g/dl (6,2 mmol/l) līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Jāizvairās no ilgstošas hemoglobīna līmeņa virs 12 g/dl (7,5 mmol/l) saglabāšanās; norādījumi par atbilstošu devas pielāgošanu, ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), ir sniegti tālāk (skat. apakšpunktu “Devas pielāgošana” tālāk).

Jāizvairās no hemoglobīna līmeņa palielināšanās vairāk nekā par 2 g/dl (1,25 mmol/l) četru nedēļu laikā. Ja tā notiek, jāveic atbilstoša devas pielāgošana, kā norādīts.

Pacienti stingri jāuzrauga, lai nodrošinātu, ka adekvātas anēmijas simptomu kontroles nodrošināšanai tiek lietota mazākā apstiprinātā Dynepo deva.

Devas pielāgošana

Sākuma deva ir 50 SV/kg trīs reizes nedēļā, ievadot intravenozi. Ja ievada subkutāni – 50 SV/kg divas reizes nedēļā.

Pirmos trīs mēnešus pēc peritoneālas dialīzes sākuma lietot eritropoetīnu var nebūt nepieciešams, jo šī

perioda laikā hemoglobīna koncentrācija bieži paaugstinās.

Lai noteiktu pacienta reakciju pret Dynepo, pirms devas korekcijas nepieciešams pietiekams laika intervāls. Tā kā eritropoēzei nepieciešams laiks, starp brīdi kad izdarīta devas korekcija (terapija ir sākusies, deva palielināta vai samazināta, terapija izbeigta) un brīdi, kad iestājas nozīmīgas hemoglobīna daudzuma izmaiņas, iespējams aptuveni 4 nedēļas ilgs intervāls. Tādējādi, devas korekcija, ja vien nav klīnisku indikāciju, nav jāveic biežāk kā reizi mēnesī.

Deva jāsamazina par 25 – 50% vai ārstēšana uz laiku jāpārtrauc un pēc tam jāatsāk ar mazāku devu šādos gadījumos:

- hemoglobīna līmenis sasniedz ± 12 g/dl vai
- hemoglobīna līmeņa palielināšanās ātrums ir > 2 g/dl jebkurā 4 nedēļu periodā.

Deva jāpalielina par 25 – 50% šādos gadījumos:

- ja hemoglobīna līmenis samazinās zem < 10 g/dl un
- hemoglobīna līmeņa palielināšanās ātrums ir mazāks par 0,7 g/dl jebkurā 4 nedēļu periodā.

Ievades veids

Dynepo atļauts ievadīt intravenozi vai subkutāni. Subkutānu ievadīšanu patstāvīgi var veikt pēc apmācības saņemšanas no profesionāla mediķa.

Nedēļā nepieciešamā Dynepo deva, ievadot subkutāni, ir mazāka, nekā ja preparātu ievada intravenozi.

Zemādas injekcijām adata ir jāiedur visā garumā perpendikulāri ādas krokā, kas izveidojas saspiežot ādu starp īkšķi un rādītājpirkstu; ādas kroka ir šādi jātur visu injekcijas laiku.

Utilizējiet pilnšļirci pēc vienreizējas lietošanas.

Īpašas pacientu grupas

Dynepo nav indicēts ar vēzi saistītas anēmijas ārstēšanai (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Gados vecākiem pacientiem īpašas devas korekcijas nav nepieciešamas.

Pacientiem ar homozigotu sirpjveida šūnu anēmiju un nieru mazspēju, ja vien tas iespējams, kopējā hemoglobīna koncentrācija jātur robežās no 7 līdz 9 g/dl.

Pieredze lietošanai bērniem ir ierobežota.

Sakarā ar ierobežotu pieredzi, Dynepo efektivitāti un lietošanas drošību nav iespējams novērtēt pacientiem ar aknu darbības traucējumiem.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām.

Nekontrolēta hipertensija.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pacientiem ar hronisku nieru mazspēju hemoglobīna balstkoncentrācija nedrīkst pārsniegt apakšpunktā 4.2 norādīto hemoglobīna mērķa koncentrāciju.

Klīniskos pētījumos novērots palielināts nāves un smagu kardiovaskulāru traucējumu risks, ja eritropoēzi stimulējoši līdzekļi (ESL) tika lietoti līdz mērķa hemoglobīna koncentrācijai, kas pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolētos klīniskos pētījumos nav pierādīts nozīmīgs ieguvums saistībā ar epoetīnu lietošanu, ja hemoglobīna koncentrācija palielinās virs līmeņa, kāds nepieciešams anēmijas simptomu kontrolei un lai izvairītos no asins pārliešanas.

Hipertensija

Vairumam pacientu ar hronisku nieru mazspēju anamnēzē ir hipertensija. Pacientiem, ko ārstē ar Dynepo, iespējams asinsspiediena paaugstināšanās vai esošās hipertensijas saasinājums. Tādējādi pacientiem, ko ārstē ar Dynepo, īpaši jānodrošina rūpīga asinsspiediena uzraudzība un kontrole. Lai izvairītos no akūtām komplikācijām, kā hipertensīva encefalopātija un ar to saistītas komplikācijas (krampji, trieka), pirms terapijas sākuma un tās laikā pietiekami jākontrolē asinsspiediens. Šo reakciju gadījumā nepieciešama tūlītēja ārsta uzmanība un intensīva medicīniska aprūpe. Īpaša uzmanība jāpievērš iespējamam brīdinājuma signālam – pēkšņām spēcīgām migrēnai līdzīgām galvassāpēm.

Pieaugot asinsspiedienam, var būt nepieciešama terapija ar antihipertensīviem līdzekļiem vai jau nozīmēto antihipertensīvo līdzekļu devas palielinājums. Turklāt, jāapsver nepieciešamība samazināt nozīmēto Dynepo devu. Saglabājoties augstam asinsspiedienam, var būt nepieciešams Dynepo terapiju uz laiku pārtraukt.

Kad hipertensijas kontrole, intensificējot terapiju, ir nodrošināta, ir jāatsāk Dynepo terapija ar samazinātu tā devu.

Dzelzs daudzums

Dynepo terapijas laikā var attīstīties funkcionāls vai absolūts dzelzs deficīts. Šis ir visbiežāk sastopamais gadījums, kad reakcija uz eritropoētina terapiju ir nepilnīga.

Tādējādi pirms Dynepo terapijas sākuma, kā arī tās laikā jāvērtē pacienta dzelzs krājumi, tai skaitā arī transferīna piesātinājums un feritīna koncentrācija serumā. Transferīna piesātinājumam jābūt ne mazākam par 20 %, bet feritīna koncentrācija nedrīkst būt zemāka kā 100 ng/ml. Ja transferīna piesātinājums krītas zem 20 % vai feritīna koncentrācija kļūst mazāka par 100 ng/ml, jānozīmē dzelzs preparāti. Lai palielinātu transferīna piesātinājumu un feritīna koncentrāciju līdz līmenim, kas pietiekami uztur Dynepo stimulētu eritropoēzi, gandrīz visiem pacientiem diētai eventuāli nepieciešama dzelzs piedeva.

Anēmija pret epoetīnu rezistentiem pacientiem vai pacientiem ar hiporeaktivitāti pret preparātu, kas nereaģē uz devu 20 000 SV nedēļā, ir jāizmeklē, tai skaitā hematologam.

Pacientiem ar pietiekamu dzelzs krājumu, kas neadekvāti reaģē pret Dynepo terapiju, jāizmeklē un, ja nepieciešams, jāārstē sekojoši stāvokļi:

- infekcija/iekaisums,
- slēpts asins zudums,
- hiperparatireoidisms /*Osteitis fibrosa cystica*,
- alumīnija intoksikācija,
- hemoglobīnopātijas, kā talasēmija vai sirpjveida šūnu anēmija,
- vitamīnu deficīts, piemēram, folskābes vai B₁₂ vitamīna trūkums,
- hemolīze,
- ļaundabīgas slimības, tai skaitā multiplā mieloma un mielodisplastiskais sindroms,
- barošanās traucējumi.

Laboratoriskā kontrole

Ieteicams regulāri veikt pilnu asins un trombocītu skaita analīzi.

Hemoglobīna koncentrācija jānosaka reizi nedēļā, līdz tā stabilizējas noteiktā mērķa robežās un ir noteikta preparāta balstdeva. Arī pēc jebkuras devas korekcijas hemoglobīna koncentrācija jānosaka reizi nedēļā, līdz tā stabilizējas noteiktā mērķa robežās. Vēlāk hemoglobīna koncentrācija jānosaka ar pastāvīgiem intervāliem.

Dynepo terapijas laikā regulāri jākontrolē seruma ķīmiskie parametri, tai skaitā kreatinīna un kālija koncentrācija.

Citi

Lai gan Dynepo gadījumā tas nav novērots, sakarā ar anafilaktoīdu reakciju iespēju, lietojot eritropoētīnu, pirmo preparāta devu ieteicams ievadīt medicīniskas kontroles apstākļos.

Dynepo lietošana pacientiem ar nefrosklerozi, bet kam vēl neveic dialīzi, jānozīmē individuāli, jo nav

iespējams droši izslēgt iespējamu nieru mazspējas progresu paātrinājumu.

Lai novērstu trombu veidošanos arteriāli venozajā šuntā, hemodialīzes laikā pacientiem, ko ārstē ar Dynepo, var būt nepieciešamas paaugstinātas antikoagulantu devas.

Neatbilstoši lietojot epoetīnu veselīgiem cilvēkiem, iespējams pārmērīgs hemoglobīna un hematokrīta pieaugums. Tas var būt saistīts ar dzīvībai bīstamām komplikācijām sirds un asinsvadu sistēmā.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav veikti mijiedarbības pētījumi.

Klīniskajos pētījumos Dynepo terapijas laikā mijiedarbība nav aprakstīta.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Grūtniecība: Pētījumi ar dzīvniekiem nav pietiekami, lai noteiktu ietekmi uz grūtniecību (skatīt apakšpunktu 5.3.). Potenciālais risks cilvēkam nav zināms. Ordinējot grūtniecēm, jāievēro piesardzība. Gadījumā, kad preparātu lieto grūtniecības laikā, jāapsver nepieciešamība mātei vienlaicīgi lietot dzelzi saturošas uztura piedevas.

Zīdīšana: Vai Dynepo izdalās ar mātes pienu, nav zināms. Tā kā daudzas vielas cilvēkam izdalās ar mātes pienu, gadījumā, kad Dynepo nozīmē zīdītājām, ieteicams ievērot piesardzību.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Dynepo neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Aptuveni 10% pacientu var tikt novērotas blakusparādības. Visbiežākās ir hipertensija, ar piekļuves vietu saistīta tromboze un galvassāpes. Klīniskā pieredze ar epoetīniem norāda, ka hipertensijas un trombozes risks var tikt mazināts, veicot devas titrāciju, lai uzturētu hemoglobīna līmeni no 10 līdz 12 g/dl.

Nevēlamo blakusparādību biežums Dynepo terapijas laikā tiek parādīts tabulā zemāk.

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

<u>Orgānu sistēma</u>	<u>Bieži (>1/100, <1/10)</u>	<u>Retāk (>1/1 000, <1/100)</u>	<u>Reti (>1/10 000, <1/1 000)</u>
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		policitēmija trombocitoze	
Nervu sistēmas traucējumi	galvassāpes		krampji
Asinsvadu sistēmas traucējumi	hipertensija		
Kuņģa un zarnu trakta darbības traucējumi:		diareja, nelabums	
Ādas un zemādas audu slimības		nieze	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	ar pieeju saistīta tromboze	sāpes, reakcijas injekcijas vietā (piemēram, sāpes, asiņošana), gripas sindroms	

Novērota seruma ķīmisko parametru, tai skaitā kreatinīna un kālija daudzuma paaugstināšanās (skatīt apakšpunktu 4.4).

4.9 Pārdozēšana

Delta epoetīna maksimālās vienreizējās vai atkārtotās devas, ko droši var lietot, nav noteiktas.

Ja netiek rūpīgi kontrolēts hemoglobīna/hematokrīta daudzums un ja deva nav rūpīgi pielāgota, terapija var izraisīt policitēmiju. Ja pārsniegta ieteiktās mērķkoncentrācijas robeža, terapija ar delta epoetīnu uz laiku jāatceļ, līdz hemoglobīna/hematokrīta daudzums atgriežas ieteiktās mērķkoncentrācijas robežās. Pēc tam delta epoetīna lietošanu, izmantojot mazāku devu, atļauts turpināt (skatīt apakšpunktu 4.2.).

Smagas policitēmijas gadījumā, lai samazinātu hemoglobīna koncentrāciju, var būt indicētas konvencionālas metodes (flebotomija).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Antianēmiskie līdzekļi – ATĶ kods: B03XA.

Eritropoetīns ir glikoproteīns, kas stimulē eritrocītu veidošanos no cīlmes šūnu daļas prekursoriem. Tam ir mitotiski stimulējoša faktora un diferencējoša hormona iedarbība.

Eritropoetīna bioloģiskā efektivitāte pēc intravenozas un subkutānas ievades *in vivo* ir pierādīta dažādos dzīvnieku modeļos (žurkas un suņi). Pēc delta epoetīna ievades pieaug eritrocītu skaits, Hb vērtība, retikulocītu skaits, kā arī ⁵⁹Fe inkorporācijas ātrums.

Klīnisko pētījumu laikā, ņemot vērā klīniskās reakcijas, nav novērotas pazīmes, ka cilvēkam pret delta epoetīnu attīstās neitralizējošas antivielas.

Kad ievadi pārtrauc, eritropoēzes parametri 1 – 3 mēnešos, atgriežas sākotnējā stāvoklī. Pēc preparāta subkutānas ievades eritropoēzes stimulācija notiek līdzīgi kā pēc intravenozas ievades.

Epoetīns ir augšanas faktors, kas galvenokārt stimulē sarkano asinsķermenīšu veidošanos. Eritropoetīnu receptori var atrasties dažādu audzēju šūnu virsmās. Nav pietiekamas informācijas, lai noteiktu, vai epoetīna produktu pielietošanai ir negatīva ietekme uz audzēja progresēšanu laiku vai dzīves ilgumu bez progresēšanas.

Divos pētījumos tika veikta epoetīna iedarbības uz audzēja progresēšanu un/vai dzīves ilgumu izpēte ar augstāku hemoglobīna mērķa koncentrāciju.

Uz nejaušas izvēles principa balstītā Placebo kontroles pētījumā, pielietojot alfa epoetīnu 939 krūts vēža pacientiem ar metastāzēm, pētījumā izmantotais preparāts tika ievadīts, lai sasniegtu un uzturētu hemoglobīna līmeni starp 12 un 14 g/dl. Četrus mēnešu laikā ar slimības progresēšanu saistīto nāves gadījumu skaits bija lielāks (6 % vs 3 %) sievietēm, kuras saņēma alfa epoetīnu. Kopējais letālo gadījumu skaits ievērojami palielinājās, kad tika pielietots alfa epoetīns.

Otrajā Placebo kontroles pētījumā, pielietojot beta epoetīnu 351 pacientam ar galvas un kakla vēzi, pētījumā izmantotais preparāts tika ievadīts, lai uzturētu hemoglobīna līmeni 14 g/dl sievietēm un 15 g/dl vīriešiem. Dzīvotspēja bez lokāli-reģionālas progresēšanas bija ievērojami īsāka pacientiem, kuri saņēma beta epoetīnu. Šī pētījuma rezultātiem traucē nelīdzsvarotība starp terapiju, grupām, sevišķi attiecībā uz audzēja lokalizāciju, smēķētāja statusu un pētījumā iesaistīto pacientu dzimumu.

Turklāt, daži citi pētījumi norāda uz dzīvotspējas palielināšanās tendenci, ļaujot secināt, ka epoetīnam

nav negatīvas ietekmes uz audzēja progresēšanu.

Vēža slimnieki

Dynepo nav indicēts anēmijas ārstēšanai vēža gadījumā.

Eritropoetīns ir augšanas faktors, kas primāri stimulē eritrocītu veidošanos. Eritropoetīna receptori var būt uz dažādu audzēju šūnu virsmas.

Dzīvildze un audzēja progresēšana tika pētīta piecos lielos kontrolētos pētījumos ar alfa epoetīnu, beta epoetīnu un alfa darbepoetīnu, iesaistot kopumā 2833 pacientus, no kuriem četri bija dubultmaskēti placebo kontrolēti pētījumi, un viens bija atklāts pētījums. Divos pētījumos tika iesaistīti ar ķīmijterapiju ārstēti pacienti. Hemoglobīna mērķa koncentrācija divos pētījumos bija > 13 g/dl; trīs atlikušajos pētījumos tā bija 12 – 14 g/dl. Atklātā pētījumā nekonstatēja kopējās dzīvildzes atšķirību starp pacientiem, kas ārstēti ar rekombinantu cilvēka eritropoetīnu, un kontroles grupām. Četros placebo kontrolētos pētījumos riska attiecība kopējai dzīvildzei bija starp 1,25 un 2,47 par labu kontroles grupām. Šajos pētījumos, salīdzinot ar kontroles grupām, konstatēts pastāvīgs neizskaidrojams statistiski nozīmīgs mirstības pieaugums pacientiem, kam ir ar dažādiem bieži sastopamiem vēža veidiem saistīta anēmija un kas saņēmuši rekombinantu cilvēka eritropoetīnu. Kopējās dzīvildzes iznākums pētījumos nav apmierinoši izskaidrots ar trombozes un ar to saistīto komplikāciju atšķirībām starp cilvēkiem, kam tiek lietots rekombinants cilvēka eritropoetīns, un cilvēkiem no kontroles grupas.

Tika veikts arī sistemātisks pārskats, iesaistot vairāk nekā 9000 vēža slimnieku, kas piedalījās 57 klīniskos pētījumos. Veicot kopējās dzīvildzes datu meta-analīzi, tika iegūts riska attiecības punkta aprēķins 1,08 par labu kontroles grupām (95% TI: 0,99, 1,18; 42 pētījumi un 8167 pacienti). Palielinātu trombembolisko traucējumu relatīvo risku (RR 1,67, 95% TI: 1,35, 2,06, 35 pētījumi un 6769 pacienti) novēroja ar rekombinantu cilvēka eritropoetīnu ārstētiem pacientiem. Tādēļ ir iegūti pārliecinoši pierādījumi, kas liecina, ka vēža slimniekiem, kas tiek ārstēti ar rekombinantu cilvēka eritropoetīnu, var tikt nodarīts nozīmīgs kaitējums. Apjoms, kādā šie iznākumi varētu attiekties uz rekombinanta cilvēka eritropoetīna lietošanu vēža slimniekiem, kas tiek ārstēti ar ķīmijterapiju, lai sasniegtu hemoglobīna koncentrāciju līdz 13 g/dl, nav skaidrs, jo pārskatītie dati ietvēra maz pacientu ar šādu raksturojumu. Dzīvildzes iznākumi un audzēja progresēšana pacientiem, kas tiek ārstēti ar Dynepo ar hronisku nieru mazspēju saistītas anēmijas dēļ, nav pētīti. Apjoms, kādā iepriekš apspriestos klīniskos pētījumos novērotie iznākumi var attiekties uz šo pacientu grupu, nav skaidrs, specifiski ņemot vērā, ka nieru indikācijas gadījumā lietotās devas ir mazākas nekā vēža gadījumā.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Eritropoetīna farmakokinētika pēc delta epoetīna ievades ir pētīta gan veselīgiem brīvprātīgajiem, gan pacientiem ar hronisku nieru mazspēju. Pēc intravenozas devas izkļiedes tilpums aptuveni atbilst kopējam asins tilpumam un ir robežās no 0,063 līdz 0,097 l/kg. Eliminācijas pusperiods pacientiem ir robežās no 4,7 līdz 13,2 stundām. Veselīgiem cilvēkiem eliminācijas pusperiods ir par aptuveni 50 % īsāks. Pēc devām, kuru lielums ir no 50 līdz 300 SV/kg, noteicamas eritropoetīna koncentrācijas serumā saglabājas ne mazāk kā 24 stundas. Eritropoetīna iedarbība pacientiem, kam intravenozi ievadītas epoetīna devas no 50 līdz 300 SV/kg, pieaug proporcionāli. Pēc atkārtotas intravenozas ievades trīs reizes nedēļā delta epoetīna kumulāciju nenovēroja.

Augstākā delta epoetīna koncentrācija serumā pēc subkutānas ievades iestājas 8 līdz 36 stundas pēc injekcijas. Salīdzinot ar intravenozu ievadi, subkutāni ievadīta delta epoetīna eliminācijas pusperiods ir ilgāks. Pacientiem tas ir robežās no 27 līdz 33 stundām. Subkutāni ievadīta delta epoetīna biopieejamība ir no 26 % līdz 36 %.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Pētījumi ar dzīvniekiem, lietojot gan Dynepo, gan alfa epoetīnu, grūsnām sievietēm dzimuma žurkām un trušiem, neuzrāda nekādu teratogēnu iedarbību, bet norāda uz ar sugu saistītu atgriezenisku ietekmi uz augšanu un hemopoēzi pēcnācējiem.

Veicot neklīniskus pētījumus, ietekme tika novērota tikai tad, ja iedarbība bija pietiekama un pārsniedza maksimālo iedarbību uz cilvēku, norādot uz mazu saistību ar klīnisku pielietojumu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts
Nātrija hidrogēnfosfāta heptahidrāts
Polisorbāts 20
Nātrija hlorīds
Ūdens injekcijām

6.2 Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citiem produktiem.

6.3 Uzglabāšanas laiks

2 gadi

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C). Nesasaldēt. Uzglabāt šļirces ārējā iepakojumā, lai aizsargātu no gaismas iedarbības.

Neatvērtas pilnšļirces atļauts uzglabāt ārpus ledusskapja maksimāli 5 dienas, ja tās tiek uzglabātas kontrolētā temperatūrā, kas zemāka par 25°C. Norādītais derīguma termiņš, kas paredzēts uzglabāšanai pie temperatūras, kas zemāka par 25°C, nedrīkst pārsniegt termiņu, kas noteikts saskaņā ar 24 mēnešu glabāšanas laiku. Pēc 5 dienu uzglabāšanas pie temperatūras, kas zemāka par 25°C, pilnšļirces ir jāiznīcina.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

1. hidrolītiskās klases stikla pilnšļirce ar brombutila gumijas aizbāzni, 27. izmēra nerūsējošā tērauda adata ar izturīga dabiska kaučuka un polistirola adatas aizsargu, polistirola virzuļa kātu un adatas drošības aizsargu. Pieejams iepakojumos pa 6 pilnšļircēm.

6.6 Īpaši norādījumi medicīniskā produkta vai tā atkritumu likvidēšanai un norādījumi par produkta sagatavošanu lietošanai

Neizlietotās zāles vai izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Ievadot subkutāni, injekcijas vieta jāizvēlas rotācijas kārtībā.

Pirms lietošanas pārbaudiet pilnšļirci. Sagatavoto šļirci ar preparātu drīkst izmantot tikai tad, ja šķidrums ir dzidrs, bezkrāsains, bez cietām, redzamām daļiņām un ja tā konsistence līdzīga ūdenim. Pilnšļirci aizliegts kratīt. Ilgstoša enerģiska kratīšana var denaturēt aktīvo substanci.

Pilnšļirce ir nodrošināta ar adatas drošības aizsargu, lai novērstu ievainojumus ar adatu. Tas netraucē pilnšļirces normālai darbībai un pilnšļirce var rotēt/griezties ierīcē. Ievadiet vajadzīgo daudzumu. Kad injekcija izdarīta, adatas drošības aizsargs nosegs adatu pēc virzuļa atlaišanas. Ļaujiet pilnšļircei virzīties uz augšu līdz adata ir pilnīgi aizsargāta.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

EU/1/02/211/003

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmais reģistrācijas datums: 2002.gada 18.marts
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2007. gada 18.marts

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā
<http://www.emea.europa.eu/>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dynepo 4 000 SV/0,4 ml šķīdums injekcijām pilnšļircē.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Pilnšļirce 0,4 ml devā satur 4 000 SV (10 000 SV/ml) aktīvās vielas – delta epoetīna (*Epoetin delta*). Delta epoetīns tiek ražots cilvēku šūnu kultūrās (HT-1080), izmantojot gēnu inženierijas metodi. Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām pilnšļircē.

Dzidrs, bezkrāsains un ūdenim līdzīgs šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Dynepo ir indicēts simptomātiskas, ar hronisku nieru mazspēju (HNM) saistītas anēmijas terapijai pieaugušiem pacientiem. To atļauts lietot gan dializējamiem pacientiem, gan pacientiem, kam dialīze nav nepieciešama.

4.2 Devas un lietošanas veids

Terapija ar Dynepo jāuzsāk ārstam, kam ir pieredze ar HNM saistītas anēmijas ārstēšanā.

Dynepo deva jāpielāgo individuāli, lai hemoglobīna koncentrāciju uzturētu mērķkoncentrācijas robežās – no 10 līdz 12 g/dl.

Anēmijas simptomi un sekas var mainīties līdz ar vecumu, dzimumu un vispārējo slimības radīto slodzi; ārstam jāveic konkrētā pacienta slimības klīniskās gaitas un stāvokļa novērtējums. Dynepo jāievada subkutāni vai intravenozi, lai palielinātu hemoglobīna līmeni līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutāna lietošana ieteicama pacientiem, kam netiek veikta hemodialīze, lai izvairītos no perifēro vēnu punkcijas.

Atšķirību dēļ konkrētam pacientam dažkārt vērojams hemoglobīna līmenis virs un zem vēlamā. Hemoglobīna līmeņa svārstības jānovērs, pielāgojot devu un par mērķi uzskatot hemoglobīna līmeni no 10 g/dl (6,2 mmol/l) līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Jāizvairās no ilgstošas hemoglobīna līmeņa virs 12 g/dl (7,5 mmol/l) saglabāšanās; norādījumi par atbilstošu devas pielāgošanu, ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), ir sniegti tālāk (skat. apakšpunktu “Devas pielāgošana” tālāk).

Jāizvairās no hemoglobīna līmeņa palielināšanās vairāk nekā par 2 g/dl (1,25 mmol/l) četru nedēļu laikā. Ja tā notiek, jāveic atbilstoša devas pielāgošana, kā norādīts.

Pacienti stingri jāuzrauga, lai nodrošinātu, ka adekvātas anēmijas simptomu kontroles nodrošināšanai tiek lietota mazākā apstiprinātā Dynepo deva.

Devas pielāgošana

Sākuma deva ir 50 SV/kg trīs reizes nedēļā, ievadot intravenozi. Ja ievada subkutāni – 50 SV/kg divas reizes nedēļā.

Pirmos trīs mēnešus pēc peritoneālas dialīzes sākuma lietot eritropoetīnu var nebūt nepieciešams, jo šī

perioda laikā hemoglobīna koncentrācija bieži paaugstinās.

Lai noteiktu pacienta reakciju pret Dynepo, pirms devas korekcijas nepieciešams pietiekams laika intervāls. Tā kā eritropoēzei nepieciešams laiks, starp brīdi kad izdarīta devas korekcija (terapija ir sākta, deva palielināta vai samazināta, terapija izbeigta) un brīdi, kad iestājas nozīmīgas hemoglobīna daudzuma izmaiņas, iespējams aptuveni 4 nedēļas ilgs intervāls. Tādējādi, devas korekcija, ja vien nav klīnisku indikāciju, nav jāveic biežāk kā reizi mēnesī.

Deva jāsamazina par 25 – 50% vai ārstēšana uz laiku jāpārtrauc un pēc tam jāatsāk ar mazāku devu šādos gadījumos:

- hemoglobīna līmenis sasniedz $\pm$ 12 g/dl vai
- hemoglobīna līmeņa palielināšanās ātrums ir > 2 g/dl jebkurā 4 nedēļu periodā.

Deva jāpalielina par 25 – 50% šādos gadījumos:

- ja hemoglobīna līmenis samazinās zem < 10 g/dl un
- hemoglobīna līmeņa palielināšanās ātrums ir mazāks par 0,7 g/dl jebkurā 4 nedēļu periodā.

Ievades veids

Dynepo atļauts ievadīt intravenozi vai subkutāni. Subkutānu ievadīšanu patstāvīgi var veikt pēc apmācības saņemšanas no profesionāla mediķa.

Nedēļā nepieciešamā Dynepo deva, ievadot subkutāni, ir mazāka, nekā ja preparātu ievada intravenozi.

Zemādas injekcijām adata ir jāiedur visā garumā perpendikulāri ādas krokā, kas izveidojas saspiežot ādu starp īkšķi un rādītājpirkstu; ādas kroka ir šādi jātur visu injekcijas laiku.

Utilizējiet pilnšļirci pēc vienreizējas lietošanas.

Īpašas pacientu grupas

Dynepo nav indicēts ar vēzi saistītas anēmijas ārstēšanai (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Gados vecākiem pacientiem īpašas devas korekcijas nav nepieciešamas.

Pacientiem ar homozigotu sirpjveida šūnu anēmiju un nieru mazspēju, ja vien tas iespējams, kopējā hemoglobīna koncentrācija jāuztur robežās no 7 līdz 9 g/dl.

Pieredze lietošanai bērniem ir ierobežota.

Sakarā ar ierobežotu pieredzi, Dynepo efektivitāti un lietošanas drošību nav iespējams novērtēt pacientiem ar aknu darbības traucējumiem.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām.

Nekontrolēta hipertensija.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pacientiem ar hronisku nieru mazspēju hemoglobīna balstkoncentrācija nedrīkst pārsniegt apakšpunktā 4.2 norādīto hemoglobīna mērķa koncentrāciju.

Klīniskos pētījumos novērots palielināts nāves un smagu kardiovaskulāru traucējumu risks, ja eritropoēzi stimulējoši līdzekļi (ESL) tika lietoti līdz mērķa hemoglobīna koncentrācijai, kas pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolētos klīniskos pētījumos nav pierādīts nozīmīgs ieguvums saistībā ar epoetīnu lietošanu, ja hemoglobīna koncentrācija palielinās virs līmeņa, kāds nepieciešams anēmijas simptomu kontrolei un lai izvairītos no asins pārliešanas.

Hipertensija

Vairumam pacientu ar hronisku nieru mazspēju anamnēzē ir hipertensija. Pacientiem, ko ārstē ar Dynepo, iespējams asinsspiediena paaugstināšanās vai esošās hipertensijas saasinājums. Tādējādi pacientiem, ko ārstē ar Dynepo, īpaši jānodrošina rūpīga asinsspiediena uzraudzība un kontrole. Lai izvairītos no akūtām komplikācijām, kā hipertensīva encefalopātija un ar to saistītas komplikācijas (krampji, trieka), pirms terapijas sākuma un tās laikā pietiekami jākontrolē asinsspiediens. Šo reakciju gadījumā nepieciešama tūlītēja ārsta uzmanība un intensīva medicīniska aprūpe. Īpaša uzmanība jāpievērš iespējamam brīdinājuma signālam – pēkšņām spēcīgām migrēnai līdzīgām galvassāpēm.

Pieaugot asinsspiedienam, var būt nepieciešama terapija ar antihipertensīviem līdzekļiem vai jau nozīmēto antihipertensīvo līdzekļu devas palielinājums. Turklāt, jāapsver nepieciešamība samazināt nozīmēto Dynepo devu. Saglabājoties augstam asinsspiedienam, var būt nepieciešams Dynepo terapiju uz laiku pārtraukt.

Kad hipertensijas kontrole, intensificējot terapiju, ir nodrošināta, ir jāatsāk Dynepo terapija ar samazinātu tā devu.

Dzelzs daudzums

Dynepo terapijas laikā var attīstīties funkcionāls vai absolūts dzelzs deficīts. Šis ir visbiežāk sastopamais gadījums, kad reakcija uz eritropoētīna terapiju ir nepilnīga.

Tādējādi pirms Dynepo terapijas sākuma, kā arī tās laikā jāvērtē pacienta dzelzs krājumi, tai skaitā arī transferīna piesātinājums un feritīna koncentrācija serumā. Transferīna piesātinājumam jābūt ne mazākam par 20 %, bet feritīna koncentrācija nedrīkst būt zemāka kā 100 ng/ml. Ja transferīna piesātinājums krītas zem 20 % vai feritīna koncentrācija kļūst mazāka par 100 ng/ml, jānozīmē dzelzs preparāti. Lai palielinātu transferīna piesātinājumu un feritīna koncentrāciju līdz līmenim, kas pietiekami uztur Dynepo stimulētu eritropoēzi, gandrīz visiem pacientiem diētai eventuāli nepieciešama dzelzs piedeva.

Anēmija pret epoetīnu rezistentiem pacientiem vai pacientiem ar hiporeaktivitāti pret preparātu, kas nereaģē uz devu 20 000 SV nedēļā, ir jāizmeklē, tai skaitā hematologam.

Pacientiem ar pietiekamu dzelzs krājumu, kas neadekvāti reaģē pret Dynepo terapiju, jāizmeklē un, ja nepieciešams, jāārstē sekojoši stāvokļi:

- infekcija/iekaisums,
- slēpts asins zudums,
- hiperparatireoidisms /*Osteitis fibrosa cystica*,
- alumīnija intoksikācija,
- hemoglobīnopātijas, kā talasēmija vai sirpjveida šūnu anēmija,
- vitamīnu deficīts, piemēram, folskābes vai B₁₂ vitamīna trūkums,
- hemolīze,
- ļaundabīgas slimības, tai skaitā multiplā mieloma un mielodisplastiskais sindroms,
- barošanās traucējumi.

Laboratoriskā kontrole

Ieteicams regulāri veikt pilnu asins un trombocītu skaita analīzi.

Hemoglobīna koncentrācija jānosaka reizi nedēļā, līdz tā stabilizējas noteiktā mērķa robežās un ir noteikta preparāta balstdeva. Arī pēc jebkuras devas korekcijas hemoglobīna koncentrācija jānosaka reizi nedēļā, līdz tā stabilizējas noteiktā mērķa robežās. Vēlāk hemoglobīna koncentrācija jānosaka ar pastāvīgiem intervāliem.

Dynepo terapijas laikā regulāri jākontrolē seruma ķīmiskie parametri, tai skaitā kreatinīna un kālija koncentrācija.

Citi

Lai gan Dynepo gadījumā tas nav novērots, sakarā ar anafilaktoīdu reakciju iespēju, lietojot eritropoetīnu, pirmo preparāta devu ieteicams ievadīt medicīniskas kontroles apstākļos.

Dynepo lietošana pacientiem ar nefrosklerozi, bet kam vēl neveic dialīzi, jānozīmē individuāli, jo nav

iespējams droši izslēgt iespējamu nieru mazspējas progresu paātrinājumu.

Lai novērstu trombu veidošanos arteriāli venozajā šuntā, hemodialīzes laikā pacientiem, ko ārstē ar Dynepo, var būt nepieciešamas paaugstinātas antikoagulantu devas.

Neatbilstoši lietojot epoetīnu veselīgiem cilvēkiem, iespējams pārmērīgs hemoglobīna un hematokrīta pieaugums. Tas var būt saistīts ar dzīvībai bīstamām komplikācijām sirds un asinsvadu sistēmā.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav veikti mijiedarbības pētījumi.

Klīniskajos pētījumos Dynepo terapijas laikā mijiedarbība nav aprakstīta.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Grūtniecība: Pētījumi ar dzīvniekiem nav pietiekami, lai noteiktu ietekmi uz grūtniecību (skatīt apakšpunktu 5.3.). Potenciālais risks cilvēkam nav zināms. Ordinējot grūtniecēm, jāievēro piesardzība. Gadījumā, kad preparātu lieto grūtniecības laikā, jāapsver nepieciešamība mātei vienlaicīgi lietot dzelzi saturošas uztura piedevas.

Zīdīšana: Vai Dynepo izdalās ar mātes pienu, nav zināms. Tā kā daudzas vielas cilvēkam izdalās ar mātes pienu, gadījumā, kad Dynepo nozīmē zīdītājām, ieteicams ievērot piesardzību.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Dynepo neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Aptuveni 10% pacientu var tikt novērotas blakusparādības. Visbiežākās ir hipertensija, ar piekļuves vietu saistīta tromboze un galvassāpes. Klīniskā pieredze ar epoetīniem norāda, ka hipertensijas un trombozes risks var tikt mazināts, veicot devas titrāciju, lai uzturētu hemoglobīna līmeni no 10 līdz 12 g/dl.

Nevēlamo blakusparādību biežums Dynepo terapijas laikā tiek parādīts tabulā zemāk. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

<u>Orgānu sistēma</u>	<u>Bieži (>1/100, <1/10)</u>	<u>Retāk (>1/1 000, <1/100)</u>	<u>Reti (>1/10 000, <1/1 000)</u>
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		policitēmija trombocitoze	
Nervu sistēmas traucējumi	galvassāpes		krampji
Asinsvadu sistēmas traucējumi	hipertensija		
Kuņģa un zarnu trakta darbības traucējumi:		diareja, nelabums	
Ādas un zemādas audu slimības		nieze	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	ar pieeju saistīta tromboze	sāpes, reakcijas injekcijas vietā (piemēram, sāpes, asiņošana), gripas sindroms	

Novērota seruma ķīmisko parametru, tai skaitā kreatinīna un kālija daudzuma paaugstināšanās (skatīt apakšpunktu 4.4).

4.9 Pārdozēšana

Delta epoetīna maksimālās vienreizējās vai atkārtotās devas, ko droši var lietot, nav noteiktas.

Ja netiek rūpīgi kontrolēts hemoglobīna/hematokrīta daudzums un ja deva nav rūpīgi pielāgota, terapija var izraisīt policitēmiju. Ja pārsniegta ieteiktās mērķkoncentrācijas robeža, terapija ar delta epoetīnu uz laiku jāatceļ, līdz hemoglobīna/hematokrīta daudzums atgriežas ieteiktās mērķkoncentrācijas robežās. Pēc tam delta epoetīna lietošanu, izmantojot mazāku devu, atļauts turpināt (skatīt apakšpunktu 4.2.).

Smagas policitēmijas gadījumā, lai samazinātu hemoglobīna koncentrāciju, var būt indicētas konvencionālas metodes (flebotomija).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Antianēmiskie līdzekļi – ATĶ kods: B03XA.

Eritropoetīns ir glikoproteīns, kas stimulē eritrocītu veidošanos no cīlmes šūnu daļas prekursoriem. Tam ir mitotiski stimulējoša faktora un diferencējoša hormona iedarbība.

Eritropoetīna bioloģiskā efektivitāte pēc intravenozas un subkutānas ievades *in vivo* ir pierādīta dažādos dzīvnieku modeļos (žurkas un suņi). Pēc delta epoetīna ievades pieaug eritrocītu skaits, Hb vērtība, retikulocītu skaits, kā arī ⁵⁹Fe inkorporācijas ātrums.

Klīnisko pētījumu laikā, ņemot vērā klīniskās reakcijas, nav novērotas pazīmes, ka cilvēkam pret delta epoetīnu attīstās neitralizējošas antivielas.

Kad ievadi pārtrauc, eritropoēzes parametri 1 – 3 mēnešos, atgriežas sākotnējā stāvoklī. Pēc preparāta subkutānas ievades eritropoēzes stimulācija notiek līdzīgi kā pēc intravenozas ievades.

Epoetīns ir augšanas faktors, kas galvenokārt stimulē sarkano asinsķermenīšu veidošanos. Eritropoetīnu receptori var atrasties dažādu audzēju šūnu virsmās. Nav pietiekamas informācijas, lai noteiktu, vai epoetīna produktu pielietošanai ir negatīva ietekme uz audzēja progresēšanu laiku vai dzīves ilgumu bez progresēšanas.

Divos pētījumos tika veikta epoetīna iedarbības uz audzēja progresēšanu un/vai dzīves ilgumu izpēte ar augstāku hemoglobīna mērķa koncentrāciju.

Uz nejaušas izvēles principa balstītā Placebo kontroles pētījumā, pielietojot alfa epoetīnu 939 krūts vēža pacientiem ar metastāzēm, pētījumā izmantotais preparāts tika ievadīts, lai sasniegtu un uzturētu hemoglobīna līmeni starp 12 un 14 g/dl. Četru mēnešu laikā ar slimības progresēšanu saistīto nāves gadījumu skaits bija lielāks (6 % vs 3 %) sievietēm, kuras saņēma alfa epoetīnu. Kopējais letālo gadījumu skaits ievērojami palielinājās, kad tika pielietots alfa epoetīns.

Otrajā Placebo kontroles pētījumā, pielietojot beta epoetīnu 351 pacientam ar galvas un kakla vēzi, pētījumā izmantotais preparāts tika ievadīts, lai uzturētu hemoglobīna līmeni 14 g/dl sievietēm un 15 g/dl vīriešiem. Dzīvotspēja bez lokāli-reģionālas progresēšanas bija ievērojami īsāka pacientiem, kuri saņēma beta epoetīnu. Šī pētījuma rezultātiem traucē nelīdzsvarotība starp terapiju, grupām, sevišķi attiecībā uz audzēja lokalizāciju, smēķētāja statusu un pētījumā iesaistīto pacientu dzimumu.

Turklāt, daži citi pētījumi norāda uz dzīvotspējas palielināšanās tendenci, ļaujot secināt, ka epoetīnam

nav negatīvas ietekmes uz audzēja progresēšanu.

Vēža slimnieki

Dynepo nav indicēts anēmijas ārstēšanai vēža gadījumā.

Eritropoetīns ir augšanas faktors, kas primāri stimulē eritrocītu veidošanos. Eritropoetīna receptori var būt uz dažādu audzēju šūnu virsmas.

Dzīvildze un audzēja progresēšana tika pētīta piecos lielos kontrolētos pētījumos ar alfa epoetīnu, beta epoetīnu un alfa darbepoetīnu, iesaistot kopumā 2833 pacientus, no kuriem četri bija dubultmaskēti placebo kontrolēti pētījumi, un viens bija atklāts pētījums. Divos pētījumos tika iesaistīti ar ķīmijterapiju ārstēti pacienti. Hemoglobīna mērķa koncentrācija divos pētījumos bija > 13 g/dl; trīs atlikušajos pētījumos tā bija 12 – 14 g/dl. Atklātā pētījumā nekonstatēja kopējās dzīvildzes atšķirību starp pacientiem, kas ārstēti ar rekombinantu cilvēka eritropoetīnu, un kontroles grupām. Četros placebo kontrolētos pētījumos riska attiecība kopējai dzīvildzei bija starp 1,25 un 2,47 par labu kontroles grupām. Šajos pētījumos, salīdzinot ar kontroles grupām, konstatēts pastāvīgs neizskaidrojams statistiski nozīmīgs mirstības pieaugums pacientiem, kam ir ar dažādiem bieži sastopamiem vēža veidiem saistīta anēmija un kas saņēmuši rekombinantu cilvēka eritropoetīnu. Kopējās dzīvildzes iznākums pētījumos nav apmierinoši izskaidrots ar trombozes un ar to saistīto komplikāciju atšķirībām starp cilvēkiem, kam tiek lietots rekombinants cilvēka eritropoetīns, un cilvēkiem no kontroles grupas.

Tika veikts arī sistemātisks pārskats, iesaistot vairāk nekā 9000 vēža slimnieku, kas piedalījās 57 klīniskos pētījumos. Veicot kopējās dzīvildzes datu meta-analīzi, tika iegūts riska attiecības punkta aprēķins 1,08 par labu kontroles grupām (95% TI: 0,99, 1,18; 42 pētījumi un 8167 pacienti). Palielinātu trombembolisko traucējumu relatīvo risku (RR 1,67, 95% TI: 1,35, 2,06, 35 pētījumi un 6769 pacienti) novēroja ar rekombinantu cilvēka eritropoetīnu ārstētiem pacientiem. Tādēļ ir iegūti pārliecinoši pierādījumi, kas liecina, ka vēža slimniekiem, kas tiek ārstēti ar rekombinantu cilvēka eritropoetīnu, var tikt nodarīts nozīmīgs kaitējums. Apjoms, kādā šie iznākumi varētu attiekties uz rekombinanta cilvēka eritropoetīna lietošanu vēža slimniekiem, kas tiek ārstēti ar ķīmijterapiju, lai sasniegtu hemoglobīna koncentrāciju līdz 13 g/dl, nav skaidrs, jo pārskatītie dati ietvēra maz pacientu ar šādu raksturojumu. Dzīvildzes iznākumi un audzēja progresēšana pacientiem, kas tiek ārstēti ar Dynepo ar hronisku nieru mazspēju saistītas anēmijas dēļ, nav pētīti. Apjoms, kādā iepriekš apspriestos klīniskos pētījumos novērotie iznākumi var attiekties uz šo pacientu grupu, nav skaidrs, specifiski ņemot vērā, ka nieru indikācijas gadījumā lietotās devas ir mazākas nekā vēža gadījumā.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Eritropoetīna farmakokinētika pēc delta epoetīna ievades ir pētīta gan veselīgiem brīvprātīgajiem, gan pacientiem ar hronisku nieru mazspēju. Pēc intravenozas devas izkliedes tilpums aptuveni atbilst kopējam asins tilpumam un ir robežās no 0,063 līdz 0,097 l/kg. Eliminācijas pusperiods pacientiem ir robežās no 4,7 līdz 13,2 stundām. Veselīgiem cilvēkiem eliminācijas pusperiods ir par aptuveni 50 % īsāks. Pēc devām, kuru lielums ir no 50 līdz 300 SV/kg, noteicamas eritropoetīna koncentrācijas serumā saglabājas ne mazāk kā 24 stundas. Eritropoetīna iedarbība pacientiem, kam intravenozi ievadītas epoetīna devas no 50 līdz 300 SV/kg, pieaug proporcionāli. Pēc atkārtotas intravenozas ievades trīs reizes nedēļā delta epoetīna kumulāciju nenovēroja.

Augstākā delta epoetīna koncentrācija serumā pēc subkutānas ievades iestājas 8 līdz 36 stundas pēc injekcijas. Salīdzinot ar intravenozu ievadi, subkutāni ievadīta delta epoetīna eliminācijas pusperiods ir ilgāks. Pacientiem tas ir robežās no 27 līdz 33 stundām. Subkutāni ievadīta delta epoetīna biopieejamība ir no 26 % līdz 36 %.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Pētījumi ar dzīvniekiem, lietojot gan Dynepo, gan alfa epoetīnu, grūsnām sievietēm dzimuma žurkām un trušiem, neuzrāda nekādu teratogēnu iedarbību, bet norāda uz ar sugu saistītu atgriezenisku ietekmi uz augšanu un hemopoēzi pēcnācējiem.

Veicot neklīniskus pētījumus, ietekme tika novērota tikai tad, ja iedarbība bija pietiekama un pārsniedza maksimālo iedarbību uz cilvēku, norādot uz mazu saistību ar klīnisku pielietojumu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts
Nātrija hidrogēnfosfāta heptahidrāts
Polisorbāts 20
Nātrija hlorīds
Ūdens injekcijām

6.2 Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citiem produktiem.

6.3 Uzglabāšanas laiks

2 gadi

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C). Nesasaldēt. Uzglabāt šļirces ārējā iepakojumā, lai aizsargātu no gaismas iedarbības.

Neatvērtas pilnšļirces atļauts uzglabāt ārpus ledusskapja maksimāli 5 dienas, ja tās tiek uzglabātas kontrolētā temperatūrā, kas zemāka par 25°C. Norādītais derīguma termiņš, kas paredzēts uzglabāšanai pie temperatūras, kas zemāka par 25°C, nedrīkst pārsniegt termiņu, kas noteikts saskaņā ar 24 mēnešu glabāšanas laiku. Pēc 5 dienu uzglabāšanas pie temperatūras, kas zemāka par 25°C, pilnšļirces ir jāiznīcina.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

1. hidrolītiskās klases stikla pilnšļirce ar brombutila gumijas aizbāzni, 27. izmēra nerūsējošā tērauda adata ar izturīga dabiska kaučuka un polistirola adatas aizsargu, polistirola virzuļa kātu un adatas drošības aizsargu. Pieejams iepakojumos pa 6 pilnšļircēm.

6.6 Īpaši norādījumi medicīniskā produkta vai tā atkritumu likvidēšanai un norādījumi par produkta sagatavošanu lietošanai

Neizlietotās zāles vai izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Ievadot subkutāni, injekcijas vieta jāizvēlas rotācijas kārtībā.

Pirms lietošanas pārbaudiet pilnšļirci. Sagatavoto šļirci ar preparātu drīkst izmantot tikai tad, ja šķidrums ir dzidrs, bezkrāsains, bez cietām, redzamām daļiņām un ja tā konsistence līdzīga ūdenim. Pilnšļirci aizliegts kratīt. Ilgstoša enerģiska kratīšana var denaturēt aktīvo substanci.

Pilnšļirce ir nodrošināta ar adatas drošības aizsargu, lai novērstu ievainojumus ar adatu. Tas netraucē pilnšļirces normālai darbībai un pilnšļirce var rotēt/griezties ierīcē. Ievadiet vajadzīgo daudzumu. Kad injekcija izdarīta, adatas drošības aizsargs nosegs adatu pēc virzuļa atlaišanas. Ļaujiet pilnšļircei virzīties uz augšu līdz adata ir pilnīgi aizsargāta.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

EU/1/02/211/004

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmais reģistrācijas datums: 2002.gada 18.marts
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2007. gada 18.marts

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā
<http://www.emea.europa.eu/>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dynepo 5 000 SV/0,5 ml šķīdums injekcijām pilnšļircē.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Pilnšļirce 0,5 ml devā satur 5 000 SV (10 000 SV/ml) aktīvās vielas – delta epoetīna (*Epoetin delta*). Delta epoetīns tiek ražots cilvēku šūnu kultūrās (HT-1080), izmantojot gēnu inženierijas metodi. Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām pilnšļircē.

Dzidrs, bezkrāsains un ūdenim līdzīgs šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Dynepo ir indicēts simptomātiskas, ar hronisku nieru mazspēju (HNM) saistītas anēmijas terapijai pieaugušiem pacientiem. To atļauts lietot gan dializējamiem pacientiem, gan pacientiem, kam dialīze nav nepieciešama.

4.2 Devas un lietošanas veids

Terapija ar Dynepo jāuzsāk ārstam, kam ir pieredze ar HNM saistītas anēmijas ārstēšanā.

Dynepo deva jāpielāgo individuāli, lai hemoglobīna koncentrāciju uzturētu mērķkoncentrācijas robežās – no 10 līdz 12 g/dl.

Anēmijas simptomi un sekas var mainīties līdz ar vecumu, dzimumu un vispārējo slimības radīto slodzi; ārstam jāveic konkrētā pacienta slimības klīniskās gaitas un stāvokļa novērtējums. Dynepo jāievada subkutāni vai intravenozi, lai palielinātu hemoglobīna līmeni līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutāna lietošana ieteicama pacientiem, kam netiek veikta hemodialīze, lai izvairītos no perifēro vēnu punkcijas.

Atšķirību dēļ konkrētam pacientam dažkārt vērojams hemoglobīna līmenis virs un zem vēlamā. Hemoglobīna līmeņa svārstības jānovērs, pielāgojot devu un par mērķi uzskatot hemoglobīna līmeni no 10 g/dl (6,2 mmol/l) līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Jāizvairās no ilgstošas hemoglobīna līmeņa virs 12 g/dl (7,5 mmol/l) saglabāšanās; norādījumi par atbilstošu devas pielāgošanu, ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), ir sniegti tālāk (skat. apakšpunktu “Devas pielāgošana” tālāk).

Jāizvairās no hemoglobīna līmeņa palielināšanās vairāk nekā par 2 g/dl (1,25 mmol/l) četru nedēļu laikā. Ja tā notiek, jāveic atbilstoša devas pielāgošana, kā norādīts.

Pacienti stingri jāuzrauga, lai nodrošinātu, ka adekvātas anēmijas simptomu kontroles nodrošināšanai tiek lietota mazākā apstiprinātā Dynepo deva.

Devas pielāgošana

Sākuma deva ir 50 SV/kg trīs reizes nedēļā, ievadot intravenozi. Ja ievada subkutāni – 50 SV/kg divas reizes nedēļā.

Pirmos trīs mēnešus pēc peritoneālas dialīzes sākuma lietot eritropoetīnu var nebūt nepieciešams, jo šī

perioda laikā hemoglobīna koncentrācija bieži paaugstinās.

Lai noteiktu pacienta reakciju pret Dynepo, pirms devas korekcijas nepieciešams pietiekams laika intervāls. Tā kā eritropoēzei nepieciešams laiks, starp brīdi kad izdarīta devas korekcija (terapija ir sākta, deva palielināta vai samazināta, terapija izbeigta) un brīdi, kad iestājas nozīmīgas hemoglobīna daudzuma izmaiņas, iespējams aptuveni 4 nedēļas ilgs intervāls. Tādējādi, devas korekcija, ja vien nav klīnisku indikāciju, nav jāveic biežāk kā reizi mēnesī.

Deva jāsamazina par 25 – 50% vai ārstēšana uz laiku jāpārtrauc un pēc tam jāatsāk ar mazāku devu šādos gadījumos:

- hemoglobīna līmenis sasniedz $\pm$ 12 g/dl vai
- hemoglobīna līmeņa palielināšanās ātrums ir > 2 g/dl jebkurā 4 nedēļu periodā.

Deva jāpalielina par 25 – 50% šādos gadījumos:

- ja hemoglobīna līmenis samazinās zem < 10 g/dl un
- hemoglobīna līmeņa palielināšanās ātrums ir mazāks par 0,7 g/dl jebkurā 4 nedēļu periodā.

Ievades veids

Dynepo atļauts ievadīt intravenozi vai subkutāni. Subkutānu ievadīšanu patstāvīgi var veikt pēc apmācības saņemšanas no profesionāla mediķa.

Nedēļā nepieciešamā Dynepo deva, ievadot subkutāni, ir mazāka, nekā ja preparātu ievada intravenozi.

Zemādas injekcijām adata ir jāiedur visā garumā perpendikulāri ādas krokā, kas izveidojas saspiežot ādu starp īkšķi un rādītājpirkstu; ādas kroka ir šādi jātur visu injekcijas laiku.

Utilizējiet pilnšļirci pēc vienreizējas lietošanas.

Īpašas pacientu grupas

Dynepo nav indicēts ar vēzi saistītas anēmijas ārstēšanai (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Gados vecākiem pacientiem īpašas devas korekcijas nav nepieciešamas.

Pacientiem ar homozigotu sirpjveida šūnu anēmiju un nieru mazspēju, ja vien tas iespējams, kopējā hemoglobīna koncentrācija jātur robežās no 7 līdz 9 g/dl.

Pieredze lietošanai bērniem ir ierobežota.

Sakarā ar ierobežotu pieredzi, Dynepo efektivitāti un lietošanas drošību nav iespējams novērtēt pacientiem ar aknu darbības traucējumiem.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām.

Nekontrolēta hipertensija.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pacientiem ar hronisku nieru mazspēju hemoglobīna balstkoncentrācija nedrīkst pārsniegt apakšpunktā 4.2 norādīto hemoglobīna mērķa koncentrāciju.

Klīniskos pētījumos novērots palielināts nāves un smagu kardiovaskulāru traucējumu risks, ja eritropoēzi stimulējoši līdzekļi (ESL) tika lietoti līdz mērķa hemoglobīna koncentrācijai, kas pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolētos klīniskos pētījumos nav pierādīts nozīmīgs ieguvums saistībā ar epoetīnu lietošanu, ja hemoglobīna koncentrācija palielinās virs līmeņa, kāds nepieciešams anēmijas simptomu kontrolei un lai izvairītos no asins pārliešanas.

Hipertensija

Vairumam pacientu ar hronisku nieru mazspēju anamnēzē ir hipertensija. Pacientiem, ko ārstē ar Dynepo, iespējams asinsspiediena paaugstināšanās vai esošās hipertensijas saasinājums. Tādējādi pacientiem, ko ārstē ar Dynepo, īpaši jānodrošina rūpīga asinsspiediena uzraudzība un kontrole. Lai izvairītos no akūtām komplikācijām, kā hipertensīva encefalopātija un ar to saistītas komplikācijas (krampji, trieka), pirms terapijas sākuma un tās laikā pietiekami jākontrolē asinsspiediens. Šo reakciju gadījumā nepieciešama tūlītēja ārsta uzmanība un intensīva medicīniska aprūpe. Īpaša uzmanība jāpievērš iespējamam brīdinājuma signālam – pēkšņām spēcīgām migrēnai līdzīgām galvassāpēm.

Pieaugot asinsspiedienam, var būt nepieciešama terapija ar antihipertensīviem līdzekļiem vai jau nozīmēto antihipertensīvo līdzekļu devas palielinājums. Turklāt, jāapsver nepieciešamība samazināt nozīmēto Dynepo devu. Saglabājoties augstam asinsspiedienam, var būt nepieciešams Dynepo terapiju uz laiku pārtraukt.

Kad hipertensijas kontrole, intensificējot terapiju, ir nodrošināta, ir jāatsāk Dynepo terapija ar samazinātu tā devu.

Dzelzs daudzums

Dynepo terapijas laikā var attīstīties funkcionāls vai absolūts dzelzs deficīts. Šis ir visbiežāk sastopamais gadījums, kad reakcija uz eritropoētīna terapiju ir nepilnīga.

Tādējādi pirms Dynepo terapijas sākuma, kā arī tās laikā jāvērtē pacienta dzelzs krājumi, tai skaitā arī transferīna piesātinājums un feritīna koncentrācija serumā. Transferīna piesātinājumam jābūt ne mazākam par 20 %, bet feritīna koncentrācija nedrīkst būt zemāka kā 100 ng/ml. Ja transferīna piesātinājums krītas zem 20 % vai feritīna koncentrācija kļūst mazāka par 100 ng/ml, jānozīmē dzelzs preparāti. Lai palielinātu transferīna piesātinājumu un feritīna koncentrāciju līdz līmenim, kas pietiekami uztur Dynepo stimulētu eritropoēzi, gandrīz visiem pacientiem diētai eventuāli nepieciešama dzelzs piedeva.

Anēmija pret epoetīnu rezistentiem pacientiem vai pacientiem ar hiporeaktivitāti pret preparātu, kas nereaģē uz devu 20 000 SV nedēļā, ir jāizmeklē, tai skaitā hematologam.

Pacientiem ar pietiekamu dzelzs krājumu, kas neadekvāti reaģē pret Dynepo terapiju, jāizmeklē un, ja nepieciešams, jāārstē sekojoši stāvokļi:

- infekcija/iekaisums,
- slēpts asins zudums,
- hiperparatireoidisms /*Osteitis fibrosa cystica*,
- alumīnija intoksikācija,
- hemoglobīnopātijas, kā talasēmija vai sirpjveida šūnu anēmija,
- vitamīnu deficīts, piemēram, folskābes vai B₁₂ vitamīna trūkums,
- hemolīze,
- ļaundabīgas slimības, tai skaitā multiplā mieloma un mielodisplastiskais sindroms,
- barošanās traucējumi.

Laboratoriskā kontrole

Ieteicams regulāri veikt pilnu asins un trombocītu skaita analīzi.

Hemoglobīna koncentrācija jānosaka reizi nedēļā, līdz tā stabilizējas noteiktā mērķa robežās un ir noteikta preparāta balstdeva. Arī pēc jebkuras devas korekcijas hemoglobīna koncentrācija jānosaka reizi nedēļā, līdz tā stabilizējas noteiktā mērķa robežās. Vēlāk hemoglobīna koncentrācija jānosaka ar pastāvīgiem intervāliem.

Dynepo terapijas laikā regulāri jākontrolē seruma ķīmiskie parametri, tai skaitā kreatinīna un kālija koncentrācija.

Citi

Lai gan Dynepo gadījumā tas nav novērots, sakarā ar anafilaktoīdu reakciju iespēju, lietojot eritropoetīnu, pirmo preparāta devu ieteicams ievadīt medicīniskas kontroles apstākļos.

Dynepo lietošana pacientiem ar nefrosklerozi, bet kam vēl neveic dialīzi, jānozīmē individuāli, jo nav

iespējams droši izslēgt iespējamu nieru mazspējas progresu paātrinājumu.

Lai novērstu trombu veidošanos arteriāli venozajā šuntā, hemodialīzes laikā pacientiem, ko ārstē ar Dynepo, var būt nepieciešamas paaugstinātas antikoagulantu devas.

Neatbilstoši lietojot epoetīnu veselīgiem cilvēkiem, iespējams pārmērīgs hemoglobīna un hematokrīta pieaugums. Tas var būt saistīts ar dzīvībai bīstamām komplikācijām sirds un asinsvadu sistēmā.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav veikti mijiedarbības pētījumi.

Klīniskajos pētījumos Dynepo terapijas laikā mijiedarbība nav aprakstīta.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Grūtniecība: Pētījumi ar dzīvniekiem nav pietiekami, lai noteiktu ietekmi uz grūtniecību (skatīt apakšpunktu 5.3.). Potenciālais risks cilvēkam nav zināms. Ordinējot grūtniecēm, jāievēro piesardzība. Gadījumā, kad preparātu lieto grūtniecības laikā, jāapsver nepieciešamība mātei vienlaicīgi lietot dzelzi saturošas uztura piedevas.

Zīdīšana: Vai Dynepo izdalās ar mātes pienu, nav zināms. Tā kā daudzas vielas cilvēkam izdalās ar mātes pienu, gadījumā, kad Dynepo nozīmē zīdītājām, ieteicams ievērot piesardzību.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Dynepo neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Aptuveni 10% pacientu var tikt novērotas blakusparādības. Visbiežākās ir hipertensija, ar piekļuves vietu saistīta tromboze un galvassāpes. Klīniskā pieredze ar epoetīniem norāda, ka hipertensijas un trombozes risks var tikt mazināts, veicot devas titrāciju, lai uzturētu hemoglobīna līmeni no 10 līdz 12 g/dl.

Nevēlamo blakusparādību biežums Dynepo terapijas laikā tiek parādīts tabulā zemāk. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

<u>Orgānu sistēma</u>	<u>Bieži (>1/100, <1/10)</u>	<u>Retāk (>1/1 000, <1/100)</u>	<u>Reti (>1/10 000, <1/1 000)</u>
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		policitēmija trombocitoze	
Nervu sistēmas traucējumi	galvassāpes		krampji
Asinsvadu sistēmas traucējumi	hipertensija		
Kuņģa un zarnu trakta darbības traucējumi:		diareja, nelabums	
Ādas un zemādas audu slimības		nieze	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	ar pieeju saistīta tromboze	sāpes, reakcijas injekcijas vietā (piemēram, sāpes, asiņošana), gripas sindroms	

Novērota seruma ķīmisko parametru, tai skaitā kreatinīna un kālija daudzuma paaugstināšanās (skatīt apakšpunktu 4.4).

4.9 Pārdozēšana

Delta epoetīna maksimālās vienreizējās vai atkārtotās devas, ko droši var lietot, nav noteiktas.

Ja netiek rūpīgi kontrolēts hemoglobīna/hematokrīta daudzums un ja deva nav rūpīgi pielāgota, terapija var izraisīt policitēmiju. Ja pārsniegta ieteiktās mērķkoncentrācijas robeža, terapija ar delta epoetīnu uz laiku jāatceļ, līdz hemoglobīna/hematokrīta daudzums atgriežas ieteiktās mērķkoncentrācijas robežās. Pēc tam delta epoetīna lietošanu, izmantojot mazāku devu, atļauts turpināt (skatīt apakšpunktu 4.2.).

Smagas policitēmijas gadījumā, lai samazinātu hemoglobīna koncentrāciju, var būt indicētas konvencionālas metodes (flebotomija).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Antianēmiskie līdzekļi – ATĶ kods: B03XA.

Eritropoetīns ir glikoproteīns, kas stimulē eritrocītu veidošanos no cīlmes šūnu daļas prekursoriem. Tam ir mitotiski stimulējoša faktora un diferencējoša hormona iedarbība.

Eritropoetīna bioloģiskā efektivitāte pēc intravenozas un subkutānas ievades *in vivo* ir pierādīta dažādos dzīvnieku modeļos (žurkas un suņi). Pēc delta epoetīna ievades pieaug eritrocītu skaits, Hb vērtība, retikulocītu skaits, kā arī ⁵⁹Fe inkorporācijas ātrums.

Klīnisko pētījumu laikā, ņemot vērā klīniskās reakcijas, nav novērotas pazīmes, ka cilvēkam pret delta epoetīnu attīstās neitralizējošas antivielas.

Kad ievadi pārtrauc, eritropoēzes parametri 1 – 3 mēnešos, atgriežas sākotnējā stāvoklī. Pēc preparāta subkutānas ievades eritropoēzes stimulācija notiek līdzīgi kā pēc intravenozas ievades.

Epoetīns ir augšanas faktors, kas galvenokārt stimulē sarkano asinsķermenīšu veidošanos. Eritropoetīnu receptori var atrasties dažādu audzēju šūnu virsmās. Nav pietiekamas informācijas, lai noteiktu, vai epoetīna produktu pielietošanai ir negatīva ietekme uz audzēja progresēšanu laiku vai dzīves ilgumu bez progresēšanas.

Divos pētījumos tika veikta epoetīna iedarbības uz audzēja progresēšanu un/vai dzīves ilgumu izpēte ar augstāku hemoglobīna mērķa koncentrāciju.

Uz nejaušas izvēles principa balstītā Placebo kontroles pētījumā, pielietojot alfa epoetīnu 939 krūts vēža pacientiem ar metastāzēm, pētījumā izmantotais preparāts tika ievadīts, lai sasniegtu un uzturētu hemoglobīna līmeni starp 12 un 14 g/dl. Četru mēnešu laikā ar slimības progresēšanu saistīto nāves gadījumu skaits bija lielāks (6 % vs 3 %) sievietēm, kuras saņēma alfa epoetīnu. Kopējais letālo gadījumu skaits ievērojami palielinājās, kad tika pielietots alfa epoetīns.

Otrajā Placebo kontroles pētījumā, pielietojot beta epoetīnu 351 pacientam ar galvas un kakla vēzi, pētījumā izmantotais preparāts tika ievadīts, lai uzturētu hemoglobīna līmeni 14 g/dl sievietēm un 15 g/dl vīriešiem. Dzīvotspēja bez lokāli-reģionālas progresēšanas bija ievērojami īsāka pacientiem, kuri saņēma beta epoetīnu. Šī pētījuma rezultātiem traucē nelīdzsvarotība starp terapiju, grupām, sevišķi attiecībā uz audzēja lokalizāciju, smēķētāja statusu un pētījumā iesaistīto pacientu dzimumu.

Turklāt, daži citi pētījumi norāda uz dzīvotspējas palielināšanās tendenci, ļaujot secināt, ka epoetīnam

nav negatīvas ietekmes uz audzēja progresēšanu.

Vēža slimnieki

Dynepo nav indicēts anēmijas ārstēšanai vēža gadījumā.

Eritropoetīns ir augšanas faktors, kas primāri stimulē eritrocītu veidošanos. Eritropoetīna receptori var būt uz dažādu audzēju šūnu virsmas.

Dzīvildze un audzēja progresēšana tika pētīta piecos lielos kontrolētos pētījumos ar alfa epoetīnu, beta epoetīnu un alfa darbepoetīnu, iesaistot kopumā 2833 pacientus, no kuriem četri bija dubultmaskēti placebo kontrolēti pētījumi, un viens bija atklāts pētījums. Divos pētījumos tika iesaistīti ar ķīmijterapiju ārstēti pacienti. Hemoglobīna mērķa koncentrācija divos pētījumos bija > 13 g/dl; trīs atlikušajos pētījumos tā bija 12 – 14 g/dl. Atklātā pētījumā nekonstatēja kopējās dzīvildzes atšķirību starp pacientiem, kas ārstēti ar rekombinantu cilvēka eritropoetīnu, un kontroles grupām. Četros placebo kontrolētos pētījumos riska attiecība kopējai dzīvildzei bija starp 1,25 un 2,47 par labu kontroles grupām. Šajos pētījumos, salīdzinot ar kontroles grupām, konstatēts pastāvīgs neizskaidrojams statistiski nozīmīgs mirstības pieaugums pacientiem, kam ir ar dažādiem bieži sastopamiem vēža veidiem saistīta anēmija un kas saņēmuši rekombinantu cilvēka eritropoetīnu. Kopējās dzīvildzes iznākums pētījumos nav apmierinoši izskaidrots ar trombozes un ar to saistīto komplikāciju atšķirībām starp cilvēkiem, kam tiek lietots rekombinants cilvēka eritropoetīns, un cilvēkiem no kontroles grupas.

Tika veikts arī sistemātisks pārskats, iesaistot vairāk nekā 9000 vēža slimnieku, kas piedalījās 57 klīniskos pētījumos. Veicot kopējās dzīvildzes datu meta-analīzi, tika iegūts riska attiecības punkta aprēķins 1,08 par labu kontroles grupām (95% TI: 0,99, 1,18; 42 pētījumi un 8167 pacienti). Palielinātu trombembolisko traucējumu relatīvo risku (RR 1,67, 95% TI: 1,35, 2,06, 35 pētījumi un 6769 pacienti) novēroja ar rekombinantu cilvēka eritropoetīnu ārstētiem pacientiem. Tādēļ ir iegūti pārliecinoši pierādījumi, kas liecina, ka vēža slimniekiem, kas tiek ārstēti ar rekombinantu cilvēka eritropoetīnu, var tikt nodarīts nozīmīgs kaitējums. Apjoms, kādā šie iznākumi varētu attiekties uz rekombinanta cilvēka eritropoetīna lietošanu vēža slimniekiem, kas tiek ārstēti ar ķīmijterapiju, lai sasniegtu hemoglobīna koncentrāciju līdz 13 g/dl, nav skaidrs, jo pārskatītie dati ietvēra maz pacientu ar šādu raksturojumu. Dzīvildzes iznākumi un audzēja progresēšana pacientiem, kas tiek ārstēti ar Dynepo ar hronisku nieru mazspēju saistītas anēmijas dēļ, nav pētīti. Apjoms, kādā iepriekš apspriestos klīniskos pētījumos novērotie iznākumi var attiekties uz šo pacientu grupu, nav skaidrs, specifiski ņemot vērā, ka nieru indikācijas gadījumā lietotās devas ir mazākas nekā vēža gadījumā.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Eritropoetīna farmakokinētika pēc delta epoetīna ievades ir pētīta gan veselīgiem brīvprātīgajiem, gan pacientiem ar hronisku nieru mazspēju. Pēc intravenozas devas izkliedes tilpums aptuveni atbilst kopējam asins tilpumam un ir robežās no 0,063 līdz 0,097 l/kg. Eliminācijas pusperiods pacientiem ir robežās no 4,7 līdz 13,2 stundām. Veselīgiem cilvēkiem eliminācijas pusperiods ir par aptuveni 50 % īsāks. Pēc devām, kuru lielums ir no 50 līdz 300 SV/kg, noteicamas eritropoetīna koncentrācijas serumā saglabājas ne mazāk kā 24 stundas. Eritropoetīna iedarbība pacientiem, kam intravenozi ievadītas epoetīna devas no 50 līdz 300 SV/kg, pieaug proporcionāli. Pēc atkārtotas intravenozas ievades trīs reizes nedēļā delta epoetīna kumulāciju nenovēroja.

Augstākā delta epoetīna koncentrācija serumā pēc subkutānas ievades iestājas 8 līdz 36 stundas pēc injekcijas. Salīdzinot ar intravenozu ievadi, subkutāni ievadīta delta epoetīna eliminācijas pusperiods ir ilgāks. Pacientiem tas ir robežās no 27 līdz 33 stundām. Subkutāni ievadīta delta epoetīna biopieejamība ir no 26 % līdz 36 %.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Pētījumi ar dzīvniekiem, lietojot gan Dynepo, gan alfa epoetīnu, grūsnām sievietēm dzimuma žurkām un trušiem, neuzrāda nekādu teratogēnu iedarbību, bet norāda uz ar sugu saistītu atgriezenisku ietekmi uz augšanu un hemopoēzi pēcnācējiem.

Veicot neklīniskus pētījumus, ietekme tika novērota tikai tad, ja iedarbība bija pietiekama un pārsniedza maksimālo iedarbību uz cilvēku, norādot uz mazu saistību ar klīnisku pielietojumu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts
Nātrija hidrogēnfosfāta heptahidrāts
Polisorbāts 20
Nātrija hlorīds
Ūdens injekcijām

6.2 Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citiem produktiem.

6.3 Uzglabāšanas laiks

2 gadi

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C). Nesasaldēt. Uzglabāt šļircēs ārējā iepakojumā, lai aizsargātu no gaismas iedarbības.

Neatvērtas pilnšļirces atļauts uzglabāt ārpus ledusskapja maksimāli 5 dienas, ja tās tiek uzglabātas kontrolētā temperatūrā, kas zemāka par 25°C. Norādītais derīguma termiņš, kas paredzēts uzglabāšanai pie temperatūras, kas zemāka par 25°C, nedrīkst pārsniegt termiņu, kas noteikts saskaņā ar 24 mēnešu glabāšanas laiku. Pēc 5 dienu uzglabāšanas pie temperatūras, kas zemāka par 25°C, pilnšļirces ir jāiznīcina.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

1. hidrolītiskās klases stikla pilnšļirce ar brombutila gumijas aizbāzni, 27. izmēra nerūsējošā tērauda adata ar izturīga dabiska kaučuka un polistirola adatas aizsargu, polistirola virzuļa kātu un adatas drošības aizsargu. Pieejams iepakojumos pa 6 pilnšļircēm.

6.6 Īpaši norādījumi medicīniskā produkta vai tā atkritumu likvidēšanai un norādījumi par produkta sagatavošanu lietošanai

Neizlietotās zāles vai izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Ievadot subkutāni, injekcijas vieta jāizvēlas rotācijas kārtībā.

Pirms lietošanas pārbaudiet pilnšļirci. Sagatavoto šļirci ar preparātu drīkst izmantot tikai tad, ja šķidrums ir dzidrs, bezkrāsains, bez cietām, redzamām daļiņām un ja tā konsistence līdzīga ūdenim. Pilnšļirci aizliegts kratīt. Ilgstoša enerģiska kratīšana var denaturēt aktīvo substanci.

Pilnšļirce ir nodrošināta ar adatas drošības aizsargu, lai novērstu ievainojumus ar adatu. Tas netraucē pilnšļirces normālai darbībai un pilnšļirce var rotēt/griezties ierīcē. Ievadiet vajadzīgo daudzumu. Kad injekcija izdarīta, adatas drošības aizsargs nosegs adatu pēc virzuļa atlaišanas. Ļaujiet pilnšļircei virzīties uz augšu līdz adata ir pilnīgi aizsargāta.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

EU/1/02/211/010

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmais reģistrācijas datums: 2002.gada 18.marts
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2007. gada 18.marts

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dynepo 6 000 SV/0,3 ml šķīdums injekcijām pilnšļircē.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Pilnšļirce 0,3 ml devā satur 6 000 SV (20 000 SV/ml) aktīvās vielas – delta epoetīna (*Epoetin delta*). Delta epoetīns tiek ražots cilvēku šūnu kultūrās (HT-1080), izmantojot gēnu inženierijas metodi. Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām pilnšļircē.

Dzidrs, bezkrāsains un ūdenim līdzīgs šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Dynepo ir indicēts simptomātiskas, ar hronisku nieru mazspēju (HNM) saistītas anēmijas terapijai pieaugušiem pacientiem. To atļauts lietot gan dializējamiem pacientiem, gan pacientiem, kam dialīze nav nepieciešama.

4.2 Devas un lietošanas veids

Terapija ar Dynepo jāuzsāk ārstam, kam ir pieredze ar HNM saistītas anēmijas ārstēšanā.

Dynepo deva jāpielāgo individuāli, lai hemoglobīna koncentrāciju uzturētu mērķkoncentrācijas robežās – no 10 līdz 12 g/dl.

Anēmijas simptomi un sekas var mainīties līdz ar vecumu, dzimumu un vispārējo slimības radīto slodzi; ārstam jāveic konkrētā pacienta slimības klīniskās gaitas un stāvokļa novērtējums. Dynepo jāievada subkutāni vai intravenozi, lai palielinātu hemoglobīna līmeni līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutāna lietošana ieteicama pacientiem, kam netiek veikta hemodialīze, lai izvairītos no perifēro vēnu punkcijas.

Atšķirību dēļ konkrētam pacientam dažkārt vērojams hemoglobīna līmenis virs un zem vēlamā. Hemoglobīna līmeņa svārstības jānovērs, pielāgojot devu un par mērķi uzskatot hemoglobīna līmeni no 10 g/dl (6,2 mmol/l) līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Jāizvairās no ilgstošas hemoglobīna līmeņa virs 12 g/dl (7,5 mmol/l) saglabāšanās; norādījumi par atbilstošu devas pielāgošanu, ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), ir sniegti tālāk (skat. apakšpunktu “Devas pielāgošana” tālāk).

Jāizvairās no hemoglobīna līmeņa palielināšanās vairāk nekā par 2 g/dl (1,25 mmol/l) četru nedēļu laikā. Ja tā notiek, jāveic atbilstoša devas pielāgošana, kā norādīts.

Pacienti stingri jāuzrauga, lai nodrošinātu, ka adekvātas anēmijas simptomu kontroles nodrošināšanai tiek lietota mazākā apstiprinātā Dynepo deva.

Devas pielāgošana

Sākuma deva ir 50 SV/kg trīs reizes nedēļā, ievadot intravenozi. Ja ievada subkutāni – 50 SV/kg divas reizes nedēļā.

Pirmos trīs mēnešus pēc peritoneālas dialīzes sākuma lietot eritropoetīnu var nebūt nepieciešams, jo šī

perioda laikā hemoglobīna koncentrācija bieži paaugstinās.

Lai noteiktu pacienta reakciju pret Dynepo, pirms devas korekcijas nepieciešams pietiekams laika intervāls. Tā kā eritropoēzei nepieciešams laiks, starp brīdi kad izdarīta devas korekcija (terapija ir sākusies, deva palielināta vai samazināta, terapija izbeigta) un brīdi, kad iestājas nozīmīgas hemoglobīna daudzuma izmaiņas, iespējams aptuveni 4 nedēļas ilgs intervāls. Tādējādi, devas korekcija, ja vien nav klīnisku indikāciju, nav jāveic biežāk kā reizi mēnesī.

Deva jāsamazina par 25 – 50% vai ārstēšana uz laiku jāpārtrauc un pēc tam jāatsāk ar mazāku devu šādos gadījumos:

- hemoglobīna līmenis sasniedz $\pm$ 12 g/dl vai
- hemoglobīna līmeņa palielināšanās ātrums ir > 2 g/dl jebkurā 4 nedēļu periodā.

Deva jāpalielina par 25 – 50% šādos gadījumos:

- ja hemoglobīna līmenis samazinās zem < 10 g/dl un
- hemoglobīna līmeņa palielināšanās ātrums ir mazāks par 0,7 g/dl jebkurā 4 nedēļu periodā.

Ievades veids

Dynepo atļauts ievadīt intravenozi vai subkutāni. Subkutānu ievadīšanu patstāvīgi var veikt pēc apmācības saņemšanas no profesionāla mediķa.

Nedēļā nepieciešamā Dynepo deva, ievadot subkutāni, ir mazāka, nekā ja preparātu ievada intravenozi.

Zemādas injekcijām adata ir jāiedur visā garumā perpendikulāri ādas krokā, kas izveidojas saspiežot ādu starp īkšķi un rādītājpirkstu; ādas kroka ir šādi jātur visu injekcijas laiku.

Utilizējiet pilnšļirci pēc vienreizējas lietošanas.

Īpašas pacientu grupas

Dynepo nav indicēts ar vēzi saistītas anēmijas ārstēšanai (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Gados vecākiem pacientiem īpašas devas korekcijas nav nepieciešamas.

Pacientiem ar homozigotu sirpjveida šūnu anēmiju un nieru mazspēju, ja vien tas iespējams, kopējā hemoglobīna koncentrācija jātur robežās no 7 līdz 9 g/dl.

Pieredze lietošanai bērniem ir ierobežota.

Sakarā ar ierobežotu pieredzi, Dynepo efektivitāti un lietošanas drošību nav iespējams novērtēt pacientiem ar aknu darbības traucējumiem.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām.

Nekontrolēta hipertensija.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pacientiem ar hronisku nieru mazspēju hemoglobīna balstkoncentrācija nedrīkst pārsniegt apakšpunktā 4.2 norādīto hemoglobīna mērķa koncentrāciju.

Klīniskos pētījumos novērots palielināts nāves un smagu kardiovaskulāru traucējumu risks, ja eritropoēzi stimulējoši līdzekļi (ESL) tika lietoti līdz mērķa hemoglobīna koncentrācijai, kas pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolētos klīniskos pētījumos nav pierādīts nozīmīgs ieguvums saistībā ar epoetīnu lietošanu, ja hemoglobīna koncentrācija palielinās virs līmeņa, kāds nepieciešams anēmijas simptomu kontrolei un lai izvairītos no asins pārliešanas.

Hipertensija

Vairumam pacientu ar hronisku nieru mazspēju anamnēzē ir hipertensija. Pacientiem, ko ārstē ar Dynepo, iespējams asinsspiediena paaugstināšanās vai esošās hipertensijas saasinājums. Tādējādi pacientiem, ko ārstē ar Dynepo, īpaši jānodrošina rūpīga asinsspiediena uzraudzība un kontrole. Lai izvairītos no akūtām komplikācijām, kā hipertensīva encefalopātija un ar to saistītas komplikācijas (krampji, trieka), pirms terapijas sākuma un tās laikā pietiekami jākontrolē asinsspiediens. Šo reakciju gadījumā nepieciešama tūlītēja ārsta uzmanība un intensīva medicīniska aprūpe. Īpaša uzmanība jāpievērš iespējamam brīdinājuma signālam – pēkšņām spēcīgām migrēnai līdzīgām galvassāpēm.

Pieaugot asinsspiedienam, var būt nepieciešama terapija ar antihipertensīviem līdzekļiem vai jau nozīmēto antihipertensīvo līdzekļu devas palielinājums. Turklāt, jāapsver nepieciešamība samazināt nozīmēto Dynepo devu. Saglabājoties augstam asinsspiedienam, var būt nepieciešams Dynepo terapiju uz laiku pārtraukt.

Kad hipertensijas kontrole, intensificējot terapiju, ir nodrošināta, ir jāatsāk Dynepo terapija ar samazinātu tā devu.

Dzelzs daudzums

Dynepo terapijas laikā var attīstīties funkcionāls vai absolūts dzelzs deficīts. Šis ir visbiežāk sastopamais gadījums, kad reakcija uz eritropoētina terapiju ir nepilnīga.

Tādējādi pirms Dynepo terapijas sākuma, kā arī tās laikā jāvērtē pacienta dzelzs krājumi, tai skaitā arī transferīna piesātinājums un feritīna koncentrācija serumā. Transferīna piesātinājumam jābūt ne mazākam par 20 %, bet feritīna koncentrācija nedrīkst būt zemāka kā 100 ng/ml. Ja transferīna piesātinājums krītas zem 20 % vai feritīna koncentrācija kļūst mazāka par 100 ng/ml, jānozīmē dzelzs preparāti. Lai palielinātu transferīna piesātinājumu un feritīna koncentrāciju līdz līmenim, kas pietiekami uztur Dynepo stimulētu eritropoēzi, gandrīz visiem pacientiem diētai eventuāli nepieciešama dzelzs piedeva.

Anēmija pret epoetīnu rezistentiem pacientiem vai pacientiem ar hiporeaktivitāti pret preparātu, kas nereaģē uz devu 20 000 SV nedēļā, ir jāizmeklē, tai skaitā hematologam.

Pacientiem ar pietiekamu dzelzs krājumu, kas neadekvāti reaģē pret Dynepo terapiju, jāizmeklē un, ja nepieciešams, jāārstē sekojoši stāvokļi:

- infekcija/iekaisums,
- slēpts asins zudums,
- hiperparatireoidisms /*Osteitis fibrosa cystica*,
- alumīnija intoksikācija,
- hemoglobīnopātijas, kā talasēmija vai sirpjveida šūnu anēmija,
- vitamīnu deficīts, piemēram, folskābes vai B₁₂ vitamīna trūkums,
- hemolīze,
- ļaundabīgas slimības, tai skaitā multiplā mieloma un mielodisplastiskais sindroms,
- barošanās traucējumi.

Laboratoriskā kontrole

Ieteicams regulāri veikt pilnu asins un trombocītu skaita analīzi.

Hemoglobīna koncentrācija jānosaka reizi nedēļā, līdz tā stabilizējas noteiktā mērķa robežās un ir noteikta preparāta balstdeva. Arī pēc jebkuras devas korekcijas hemoglobīna koncentrācija jānosaka reizi nedēļā, līdz tā stabilizējas noteiktā mērķa robežās. Vēlāk hemoglobīna koncentrācija jānosaka ar pastāvīgiem intervāliem.

Dynepo terapijas laikā regulāri jākontrolē seruma ķīmiskie parametri, tai skaitā kreatinīna un kālija koncentrācija.

Citi

Lai gan Dynepo gadījumā tas nav novērots, sakarā ar anafilaktoīdu reakciju iespēju, lietojot eritropoētīnu, pirmo preparāta devu ieteicams ievadīt medicīniskas kontroles apstākļos.

Dynepo lietošana pacientiem ar nefrosklerozi, bet kam vēl neveic dialīzi, jānozīmē individuāli, jo nav

iespējams droši izslēgt iespējamu nieru mazspējas progresa paātrinājumu.

Lai novērstu trombu veidošanos arteriāli venozajā šuntā, hemodialīzes laikā pacientiem, ko ārstē ar Dynepo, var būt nepieciešamas paaugstinātas antikoagulantu devas.

Neatbilstoši lietojot epoetīnu veselīgiem cilvēkiem, iespējams pārmērīgs hemoglobīna un hematokrīta pieaugums. Tas var būt saistīts ar dzīvībai bīstamām komplikācijām sirds un asinsvadu sistēmā.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav veikti mijiedarbības pētījumi.

Klīniskajos pētījumos Dynepo terapijas laikā mijiedarbība nav aprakstīta.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Grūtniecība: Pētījumi ar dzīvniekiem nav pietiekami, lai noteiktu ietekmi uz grūtniecību (skatīt apakšpunktu 5.3.). Potenciālais risks cilvēkam nav zināms. Ordinējot grūtniecēm, jāievēro piesardzība. Gadījumā, kad preparātu lieto grūtniecības laikā, jāapsver nepieciešamība mātei vienlaicīgi lietot dzelzi saturošas uztura piedevas.

Zīdīšana: Vai Dynepo izdalās ar mātes pienu, nav zināms. Tā kā daudzas vielas cilvēkam izdalās ar mātes pienu, gadījumā, kad Dynepo nozīmē zīdītājām, ieteicams ievērot piesardzību.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Dynepo neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Aptuveni 10% pacientu var tikt novērotas blakusparādības. Visbiežākās ir hipertensija, ar piekļuves vietu saistīta tromboze un galvassāpes. Klīniskā pieredze ar epoetīniem norāda, ka hipertensijas un trombozes risks var tikt mazināts, veicot devas titrāciju, lai uzturētu hemoglobīna līmeni no 10 līdz 12 g/dl.

Nevēlamo blakusparādību biežums Dynepo terapijas laikā tiek parādīts tabulā zemāk. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

<u>Orgānu sistēma</u>	<u>Bieži (>1/100, <1/10)</u>	<u>Retāk (>1/1 000, <1/100)</u>	<u>Reti (>1/10 000, <1/1 000)</u>
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		policitēmija trombocitoze	
Nervu sistēmas traucējumi	galvassāpes		krampji
Asinsvadu sistēmas traucējumi	hipertensija		
Kuņģa un zarnu trakta darbības traucējumi:		diareja, nelabums	
Ādas un zemādas audu slimības		nieze	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	ar pieeju saistīta tromboze	sāpes, reakcijas injekcijas vietā (piemēram, sāpes, asiņošana), gripas sindroms	

Novērota seruma ķīmisko parametru, tai skaitā kreatinīna un kālija daudzuma paaugstināšanās (skatīt apakšpunktu 4.4).

4.9 Pārdozēšana

Delta epoetīna maksimālās vienreizējās vai atkārtotās devas, ko droši var lietot, nav noteiktas.

Ja netiek rūpīgi kontrolēts hemoglobīna/hematokrīta daudzums un ja deva nav rūpīgi pielāgota, terapija var izraisīt policitēmiju. Ja pārsniegta ieteiktās mērķkoncentrācijas robeža, terapija ar delta epoetīnu uz laiku jāatceļ, līdz hemoglobīna/hematokrīta daudzums atgriežas ieteiktās mērķkoncentrācijas robežās. Pēc tam delta epoetīna lietošanu, izmantojot mazāku devu, atļauts turpināt (skatīt apakšpunktu 4.2.).

Smagas policitēmijas gadījumā, lai samazinātu hemoglobīna koncentrāciju, var būt indicētas konvencionālas metodes (flebotomija).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Antianēmiskie līdzekļi – ATĶ kods: B03XA.

Eritropoetīns ir glikoproteīns, kas stimulē eritrocītu veidošanos no cīlmes šūnu daļas prekursoriem. Tam ir mitotiski stimulējoša faktora un diferencējoša hormona iedarbība.

Eritropoetīna bioloģiskā efektivitāte pēc intravenozas un subkutānas ievades *in vivo* ir pierādīta dažādos dzīvnieku modeļos (žurkas un suņi). Pēc delta epoetīna ievades pieaug eritrocītu skaits, Hb vērtība, retikulocītu skaits, kā arī ⁵⁹Fe inkorporācijas ātrums.

Klīnisko pētījumu laikā, ņemot vērā klīniskās reakcijas, nav novērotas pazīmes, ka cilvēkam pret delta epoetīnu attīstās neitralizējošas antivielas.

Kad ievadi pārtrauc, eritropoēzes parametri 1 – 3 mēnešos, atgriežas sākotnējā stāvoklī. Pēc preparāta subkutānas ievades eritropoēzes stimulācija notiek līdzīgi kā pēc intravenozas ievades.

Epoetīns ir augšanas faktors, kas galvenokārt stimulē sarkano asinsķermenīšu veidošanos. Eritropoetīnu receptori var atrasties dažādu audzēju šūnu virsmās. Nav pietiekamas informācijas, lai noteiktu, vai epoetīna produktu pielietošanai ir negatīva ietekme uz audzēja progresēšanu laiku vai dzīves ilgumu bez progresēšanas.

Divos pētījumos tika veikta epoetīna iedarbības uz audzēja progresēšanu un/vai dzīves ilgumu izpēte ar augstāku hemoglobīna mērķa koncentrāciju.

Uz nejaušas izvēles principa balstītā Placebo kontroles pētījumā, pielietojot alfa epoetīnu 939 krūts vēža pacientiem ar metastāzēm, pētījumā izmantotais preparāts tika ievadīts, lai sasniegtu un uzturētu hemoglobīna līmeni starp 12 un 14 g/dl. Četrus mēnešu laikā ar slimības progresēšanu saistīto nāves gadījumu skaits bija lielāks (6 % vs 3 %) sievietēm, kuras saņēma alfa epoetīnu. Kopējais letālo gadījumu skaits ievērojami palielinājās, kad tika pielietots alfa epoetīns.

Otrajā Placebo kontroles pētījumā, pielietojot beta epoetīnu 351 pacientam ar galvas un kakla vēzi, pētījumā izmantotais preparāts tika ievadīts, lai uzturētu hemoglobīna līmeni 14 g/dl sievietēm un 15 g/dl vīriešiem. Dzīvotspēja bez lokāli-reģionālas progresēšanas bija ievērojami īsāka pacientiem, kuri saņēma beta epoetīnu. Šī pētījuma rezultātiem traucē nelīdzsvarotība starp terapiju, grupām, sevišķi attiecībā uz audzēja lokalizāciju, smēķētāja statusu un pētījumā iesaistīto pacientu dzimumu.

Turklāt, daži citi pētījumi norāda uz dzīvotspējas palielināšanās tendenci, ļaujot secināt, ka epoetīnam

nav negatīvas ietekmes uz audzēja progresēšanu.

Vēža slimnieki

Dynepo nav indicēts anēmijas ārstēšanai vēža gadījumā.

Eritropoetīns ir augšanas faktors, kas primāri stimulē eritrocītu veidošanos. Eritropoetīna receptori var būt uz dažādu audzēju šūnu virsmas.

Dzīvildze un audzēja progresēšana tika pētīta piecos lielos kontrolētos pētījumos ar alfa epoetīnu, beta epoetīnu un alfa darbepoetīnu, iesaistot kopumā 2833 pacientus, no kuriem četri bija dubultmaskēti placebo kontrolēti pētījumi, un viens bija atklāts pētījums. Divos pētījumos tika iesaistīti ar ķīmijterapiju ārstēti pacienti. Hemoglobīna mērķa koncentrācija divos pētījumos bija > 13 g/dl; trīs atlikušajos pētījumos tā bija 12 – 14 g/dl. Atklātā pētījumā nekonstatēja kopējās dzīvildzes atšķirību starp pacientiem, kas ārstēti ar rekombinantu cilvēka eritropoetīnu, un kontroles grupām. Četros placebo kontrolētos pētījumos riska attiecība kopējai dzīvildzei bija starp 1,25 un 2,47 par labu kontroles grupām. Šajos pētījumos, salīdzinot ar kontroles grupām, konstatēts pastāvīgs neizskaidrojams statistiski nozīmīgs mirstības pieaugums pacientiem, kam ir ar dažādiem bieži sastopamiem vēža veidiem saistīta anēmija un kas saņēmuši rekombinantu cilvēka eritropoetīnu. Kopējās dzīvildzes iznākums pētījumos nav apmierinoši izskaidrots ar trombozes un ar to saistīto komplikāciju atšķirībām starp cilvēkiem, kam tiek lietots rekombinants cilvēka eritropoetīns, un cilvēkiem no kontroles grupas.

Tika veikts arī sistemātisks pārskats, iesaistot vairāk nekā 9000 vēža slimnieku, kas piedalījās 57 klīniskos pētījumos. Veicot kopējās dzīvildzes datu meta-analīzi, tika iegūts riska attiecības punkta aprēķins 1,08 par labu kontroles grupām (95% TI: 0,99, 1,18; 42 pētījumi un 8167 pacienti). Palielinātu trombembolisko traucējumu relatīvo risku (RR 1,67, 95% TI: 1,35, 2,06, 35 pētījumi un 6769 pacienti) novēroja ar rekombinantu cilvēka eritropoetīnu ārstētiem pacientiem. Tādēļ ir iegūti pārliecinoši pierādījumi, kas liecina, ka vēža slimniekiem, kas tiek ārstēti ar rekombinantu cilvēka eritropoetīnu, var tikt nodarīts nozīmīgs kaitējums. Apjoms, kādā šie iznākumi varētu attiekties uz rekombinanta cilvēka eritropoetīna lietošanu vēža slimniekiem, kas tiek ārstēti ar ķīmijterapiju, lai sasniegtu hemoglobīna koncentrāciju līdz 13 g/dl, nav skaidrs, jo pārskatītie dati ietvēra maz pacientu ar šādu raksturojumu. Dzīvildzes iznākumi un audzēja progresēšana pacientiem, kas tiek ārstēti ar Dynepo ar hronisku nieru mazspēju saistītas anēmijas dēļ, nav pētīti. Apjoms, kādā iepriekš apspriestos klīniskos pētījumos novērotie iznākumi var attiekties uz šo pacientu grupu, nav skaidrs, specifiski ņemot vērā, ka nieru indikācijas gadījumā lietotās devas ir mazākas nekā vēža gadījumā.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Eritropoetīna farmakokinētika pēc delta epoetīna ievades ir pētīta gan veselīgiem brīvprātīgajiem, gan pacientiem ar hronisku nieru mazspēju. Pēc intravenozas devas izkliedes tilpums aptuveni atbilst kopējam asins tilpumam un ir robežās no 0,063 līdz 0,097 l/kg. Eliminācijas pusperiods pacientiem ir robežās no 4,7 līdz 13,2 stundām. Veselīgiem cilvēkiem eliminācijas pusperiods ir par aptuveni 50 % īsāks. Pēc devām, kuru lielums ir no 50 līdz 300 SV/kg, noteicamas eritropoetīna koncentrācijas serumā saglabājas ne mazāk kā 24 stundas. Eritropoetīna iedarbība pacientiem, kam intravenozi ievadītas epoetīna devas no 50 līdz 300 SV/kg, pieaug proporcionāli. Pēc atkārtotas intravenozas ievades trīs reizes nedēļā delta epoetīna kumulāciju nenovēroja.

Augstākā delta epoetīna koncentrācija serumā pēc subkutānas ievades iestājas 8 līdz 36 stundas pēc injekcijas. Salīdzinot ar intravenozu ievadi, subkutāni ievadīta delta epoetīna eliminācijas pusperiods ir ilgāks. Pacientiem tas ir robežās no 27 līdz 33 stundām. Subkutāni ievadīta delta epoetīna biopieejamība ir no 26 % līdz 36 %.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Pētījumi ar dzīvniekiem, lietojot gan Dynepo, gan alfa epoetīnu, grūsnām sievietēm dzimuma žurkām un trušiem, neuzrāda nekādu teratogēnu iedarbību, bet norāda uz ar sugu saistītu atgriezenisku ietekmi uz augšanu un hemopoēzi pēcnācējiem.

Veicot neklīniskus pētījumus, ietekme tika novērota tikai tad, ja iedarbība bija pietiekama un pārsniedza maksimālo iedarbību uz cilvēku, norādot uz mazu saistību ar klīnisku pielietojumu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts
Nātrija hidrogēnfosfāta heptahidrāts
Polisorbāts 20
Nātrija hlorīds
Ūdens injekcijām

6.2 Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citiem produktiem.

6.3 Uzglabāšanas laiks

2 gadi

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C). Nesasaldēt. Uzglabāt šļirces ārējā iepakojumā, lai aizsargātu no gaismas iedarbības.

Neatvērtas pilnšļirces atļauts uzglabāt ārpus ledusskapja maksimāli 5 dienas, ja tās tiek uzglabātas kontrolētā temperatūrā, kas zemāka par 25°C. Norādītais derīguma termiņš, kas paredzēts uzglabāšanai pie temperatūras, kas zemāka par 25°C, nedrīkst pārsniegt termiņu, kas noteikts saskaņā ar 24 mēnešu glabāšanas laiku. Pēc 5 dienu uzglabāšanas pie temperatūras, kas zemāka par 25°C, pilnšļirces ir jāiznīcina.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

1. hidrolītiskās klases stikla pilnšļirce ar brombutila gumijas aizbāzni, 27. izmēra nerūsējošā tērauda adata ar izturīga dabiska kaučuka un polistirola adatas aizsargu, polistirola virzuļa kātu un adatas drošības aizsargu. Pieejams iepakojumos pa 6 pilnšļircēm.

6.6 Īpaši norādījumi medicīniskā produkta vai tā atkritumu likvidēšanai un norādījumi par produkta sagatavošanu lietošanai

Neizlietotās zāles vai izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Ievadot subkutāni, injekcijas vieta jāizvēlas rotācijas kārtībā.

Pirms lietošanas pārbaudiet pilnšļirci. Sagatavoto šļirci ar preparātu drīkst izmantot tikai tad, ja šķidrums ir dzidrs, bezkrāsains, bez cietām, redzamām daļiņām un ja tā konsistence līdzīga ūdenim. Pilnšļirci aizliegts kratīt. Ilgstoša enerģiska kratīšana var denaturēt aktīvo substanci.

Pilnšļirce ir nodrošināta ar adatas drošības aizsargu, lai novērstu ievainojumus ar adatu. Tas netraucē pilnšļirces normālai darbībai un pilnšļirce var rotēt/griezties ierīcē. Ievadiet vajadzīgo daudzumu. Kad injekcija izdarīta, adatas drošības aizsargs nosegs adatu pēc virzuļa atlaišanas. Ļaujiet pilnšļircei virzīties uz augšu līdz adata ir pilnīgi aizsargāta.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

EU/1/02/211/011

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmais reģistrācijas datums: 2002.gada 18.marts
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2007. gada 18.marts

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dynepo 8 000 SV/0,4 ml šķīdums injekcijām pilnšļircē.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Pilnšļirce 0,4 ml devā satur 8 000 SV (20 000 SV/ml) aktīvās vielas – delta epoetīna (*Epoetin delta*). Delta epoetīns tiek ražots cilvēku šūnu kultūrās (HT-1080), izmantojot gēnu inženierijas metodi. Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām pilnšļircē.

Dzidrs, bezkrāsains un ūdenim līdzīgs šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Dynepo ir indicēts simptomātiskas, ar hronisku nieru mazspēju (HNM) saistītas anēmijas terapijai pieaugušiem pacientiem. To atļauts lietot gan dializējamiem pacientiem, gan pacientiem, kam dialīze nav nepieciešama.

4.2 Devas un lietošanas veids

Terapija ar Dynepo jāuzsāk ārstam, kam ir pieredze ar HNM saistītas anēmijas ārstēšanā.

Dynepo deva jāpielāgo individuāli, lai hemoglobīna koncentrāciju uzturētu mērķkoncentrācijas robežās – no 10 līdz 12 g/dl.

Anēmijas simptomi un sekas var mainīties līdz ar vecumu, dzimumu un vispārējo slimības radīto slodzi; ārstam jāveic konkrētā pacienta slimības klīniskās gaitas un stāvokļa novērtējums. Dynepo jāievada subkutāni vai intravenozi, lai palielinātu hemoglobīna līmeni līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutāna lietošana ieteicama pacientiem, kam netiek veikta hemodialīze, lai izvairītos no perifēro vēnu punkcijas.

Atšķirību dēļ konkrētam pacientam dažkārt vērojams hemoglobīna līmenis virs un zem vēlamā. Hemoglobīna līmeņa svārstības jānovērs, pielāgojot devu un par mērķi uzskatot hemoglobīna līmeni no 10 g/dl (6,2 mmol/l) līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Jāizvairās no ilgstošas hemoglobīna līmeņa virs 12 g/dl (7,5 mmol/l) saglabāšanās; norādījumi par atbilstošu devas pielāgošanu, ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), ir sniegti tālāk (skat. apakšpunktu “Devas pielāgošana” tālāk).

Jāizvairās no hemoglobīna līmeņa palielināšanās vairāk nekā par 2 g/dl (1,25 mmol/l) četru nedēļu laikā. Ja tā notiek, jāveic atbilstoša devas pielāgošana, kā norādīts.

Pacienti stingri jāuzrauga, lai nodrošinātu, ka adekvātas anēmijas simptomu kontroles nodrošināšanai tiek lietota mazākā apstiprinātā Dynepo deva.

Devas pielāgošana

Sākuma deva ir 50 SV/kg trīs reizes nedēļā, ievadot intravenozi. Ja ievada subkutāni – 50 SV/kg divas reizes nedēļā.

Pirmos trīs mēnešus pēc peritoneālas dialīzes sākuma lietot eritropoetīnu var nebūt nepieciešams, jo šī

perioda laikā hemoglobīna koncentrācija bieži paaugstinās.

Lai noteiktu pacienta reakciju pret Dynepo, pirms devas korekcijas nepieciešams pietiekams laika intervāls. Tā kā eritropoēzei nepieciešams laiks, starp brīdi kad izdarīta devas korekcija (terapija ir sākusies, deva palielināta vai samazināta, terapija izbeigta) un brīdi, kad iestājas nozīmīgas hemoglobīna daudzuma izmaiņas, iespējams aptuveni 4 nedēļas ilgs intervāls. Tādējādi, devas korekcija, ja vien nav klīnisku indikāciju, nav jāveic biežāk kā reizi mēnesī.

Deva jāsamazina par 25 – 50% vai ārstēšana uz laiku jāpārtrauc un pēc tam jāatsāk ar mazāku devu šādos gadījumos:

- hemoglobīna līmenis sasniedz ± 12 g/dl vai
- hemoglobīna līmeņa palielināšanās ātrums ir > 2 g/dl jebkurā 4 nedēļu periodā.

Deva jāpalielina par 25 – 50% šādos gadījumos:

- ja hemoglobīna līmenis samazinās zem < 10 g/dl un
- hemoglobīna līmeņa palielināšanās ātrums ir mazāks par 0,7 g/dl jebkurā 4 nedēļu periodā.

Ievades veids

Dynepo atļauts ievadīt intravenozi vai subkutāni. Subkutānu ievadīšanu patstāvīgi var veikt pēc apmācības saņemšanas no profesionāla mediķa.

Nedēļā nepieciešamā Dynepo deva, ievadot subkutāni, ir mazāka, nekā ja preparātu ievada intravenozi.

Zemādas injekcijām adata ir jāiedur visā garumā perpendikulāri ādas krokā, kas izveidojas saspiežot ādu starp īkšķi un rādītājpirkstu; ādas kroka ir šādi jātur visu injekcijas laiku.

Utilizējiet pilnšļirci pēc vienreizējas lietošanas.

Īpašas pacientu grupas

Dynepo nav indicēts ar vēzi saistītas anēmijas ārstēšanai (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Gados vecākiem pacientiem īpašas devas korekcijas nav nepieciešamas.

Pacientiem ar homozigotu sirpjveida šūnu anēmiju un nieru mazspēju, ja vien tas iespējams, kopējā hemoglobīna koncentrācija jātur robežās no 7 līdz 9 g/dl.

Pieredze lietošanai bērniem ir ierobežota.

Sakarā ar ierobežotu pieredzi, Dynepo efektivitāti un lietošanas drošību nav iespējams novērtēt pacientiem ar aknu darbības traucējumiem.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām.

Nekontrolēta hipertensija.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pacientiem ar hronisku nieru mazspēju hemoglobīna balstkoncentrācija nedrīkst pārsniegt apakšpunktā 4.2 norādīto hemoglobīna mērķa koncentrāciju.

Klīniskos pētījumos novērots palielināts nāves un smagu kardiovaskulāru traucējumu risks, ja eritropoēzi stimulējoši līdzekļi (ESL) tika lietoti līdz mērķa hemoglobīna koncentrācijai, kas pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolētos klīniskos pētījumos nav pierādīts nozīmīgs ieguvums saistībā ar epoetīnu lietošanu, ja hemoglobīna koncentrācija palielinās virs līmeņa, kāds nepieciešams anēmijas simptomu kontrolei un lai izvairītos no asins pārliešanas.

Hipertensija

Vairumam pacientu ar hronisku nieru mazspēju anamnēzē ir hipertensija. Pacientiem, ko ārstē ar Dynepo, iespējams asinsspiediena paaugstināšanās vai esošās hipertensijas saasinājums. Tādējādi pacientiem, ko ārstē ar Dynepo, īpaši jānodrošina rūpīga asinsspiediena uzraudzība un kontrole. Lai izvairītos no akūtām komplikācijām, kā hipertensīva encefalopātija un ar to saistītas komplikācijas (krampji, trieka), pirms terapijas sākuma un tās laikā pietiekami jākontrolē asinsspiediens. Šo reakciju gadījumā nepieciešama tūlītēja ārsta uzmanība un intensīva medicīniska aprūpe. Īpaša uzmanība jāpievērš iespējamam brīdinājuma signālam – pēkšņām spēcīgām migrēnai līdzīgām galvassāpēm.

Pieaugot asinsspiedienam, var būt nepieciešama terapija ar antihipertensīviem līdzekļiem vai jau nozīmēto antihipertensīvo līdzekļu devas palielinājums. Turklāt, jāapsver nepieciešamība samazināt nozīmēto Dynepo devu. Saglabājoties augstam asinsspiedienam, var būt nepieciešams Dynepo terapiju uz laiku pārtraukt.

Kad hipertensijas kontrole, intensificējot terapiju, ir nodrošināta, ir jāatsāk Dynepo terapija ar samazinātu tā devu.

Dzelzs daudzums

Dynepo terapijas laikā var attīstīties funkcionāls vai absolūts dzelzs deficīts. Šis ir visbiežāk sastopamais gadījums, kad reakcija uz eritropoētina terapiju ir nepilnīga.

Tādējādi pirms Dynepo terapijas sākuma, kā arī tās laikā jāvērtē pacienta dzelzs krājumi, tai skaitā arī transferīna piesātinājums un feritīna koncentrācija serumā. Transferīna piesātinājumam jābūt ne mazākam par 20 %, bet feritīna koncentrācija nedrīkst būt zemāka kā 100 ng/ml. Ja transferīna piesātinājums krītas zem 20 % vai feritīna koncentrācija kļūst mazāka par 100 ng/ml, jānozīmē dzelzs preparāti. Lai palielinātu transferīna piesātinājumu un feritīna koncentrāciju līdz līmenim, kas pietiekami uztur Dynepo stimulētu eritropoēzi, gandrīz visiem pacientiem diētai eventuāli nepieciešama dzelzs piedeva.

Anēmija pret epoetīnu rezistentiem pacientiem vai pacientiem ar hiporeaktivitāti pret preparātu, kas nereaģē uz devu 20 000 SV nedēļā, ir jāizmeklē, tai skaitā hematologam.

Pacientiem ar pietiekamu dzelzs krājumu, kas neadekvāti reaģē pret Dynepo terapiju, jāizmeklē un, ja nepieciešams, jāārstē sekojoši stāvokļi:

- infekcija/iekaisums,
- slēpts asins zudums,
- hiperparatireoidisms /*Osteitis fibrosa cystica*,
- alumīnija intoksikācija,
- hemoglobīnopātijas, kā talasēmija vai sirpjveida šūnu anēmija,
- vitamīnu deficīts, piemēram, folskābes vai B₁₂ vitamīna trūkums,
- hemolīze,
- ļaundabīgas slimības, tai skaitā multiplā mieloma un mielodisplastiskais sindroms,
- barošanās traucējumi.

Laboratoriskā kontrole

Ieteicams regulāri veikt pilnu asins un trombocītu skaita analīzi.

Hemoglobīna koncentrācija jānosaka reizi nedēļā, līdz tā stabilizējas noteiktā mērķa robežās un ir noteikta preparāta balstdeva. Arī pēc jebkuras devas korekcijas hemoglobīna koncentrācija jānosaka reizi nedēļā, līdz tā stabilizējas noteiktā mērķa robežās. Vēlāk hemoglobīna koncentrācija jānosaka ar pastāvīgiem intervāliem.

Dynepo terapijas laikā regulāri jākontrolē seruma ķīmiskie parametri, tai skaitā kreatinīna un kālija koncentrācija.

Citi

Lai gan Dynepo gadījumā tas nav novērots, sakarā ar anafilaktoīdu reakciju iespēju, lietojot eritropoētīnu, pirmo preparāta devu ieteicams ievadīt medicīniskas kontroles apstākļos.

Dynepo lietošana pacientiem ar nefrosklerozi, bet kam vēl neveic dialīzi, jānozīmē individuāli, jo nav

iespējams droši izslēgt iespējamu nieru mazspējas progresu paātrinājumu.

Lai novērstu trombu veidošanos arteriāli venozajā šuntā, hemodialīzes laikā pacientiem, ko ārstē ar Dynepo, var būt nepieciešamas paaugstinātas antikoagulantu devas.

Neatbilstoši lietojot epoetīnu veselīgiem cilvēkiem, iespējams pārmērīgs hemoglobīna un hematokrīta pieaugums. Tas var būt saistīts ar dzīvībai bīstamām komplikācijām sirds un asinsvadu sistēmā.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav veikti mijiedarbības pētījumi.

Klīniskajos pētījumos Dynepo terapijas laikā mijiedarbība nav aprakstīta.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Grūtniecība: Pētījumi ar dzīvniekiem nav pietiekami, lai noteiktu ietekmi uz grūtniecību (skatīt apakšpunktu 5.3.). Potenciālais risks cilvēkam nav zināms. Ordinējot grūtniecēm, jāievēro piesardzība. Gadījumā, kad preparātu lieto grūtniecības laikā, jāapsver nepieciešamība mātei vienlaicīgi lietot dzelzi saturošas uztura piedevas.

Zīdīšana: Vai Dynepo izdalās ar mātes pienu, nav zināms. Tā kā daudzas vielas cilvēkam izdalās ar mātes pienu, gadījumā, kad Dynepo nozīmē zīdītājām, ieteicams ievērot piesardzību.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Dynepo neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Aptuveni 10% pacientu var tikt novērotas blakusparādības. Visbiežākās ir hipertensija, ar piekļuves vietu saistīta tromboze un galvassāpes. Klīniskā pieredze ar epoetīniem norāda, ka hipertensijas un trombozes risks var tikt mazināts, veicot devas titrāciju, lai uzturētu hemoglobīna līmeni no 10 līdz 12 g/dl.

Nevēlamo blakusparādību biežums Dynepo terapijas laikā tiek parādīts tabulā zemāk. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

<u>Orgānu sistēma</u>	<u>Bieži (>1/100, <1/10)</u>	<u>Retāk (>1/1 000, <1/100)</u>	<u>Reti (>1/10 000, <1/1 000)</u>
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		policitēmija trombocitoze	
Nervu sistēmas traucējumi	galvassāpes		krampji
Asinsvadu sistēmas traucējumi	hipertensija		
Kuņģa un zarnu trakta darbības traucējumi:		diareja, nelabums	
Ādas un zemādas audu slimības		nieze	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	ar pieeju saistīta tromboze	sāpes, reakcijas injekcijas vietā (piemēram, sāpes, asiņošana), gripas sindroms	

Novērota seruma ķīmisko parametru, tai skaitā kreatinīna un kālija daudzuma paaugstināšanās (skatīt apakšpunktu 4.4).

4.9 Pārdozēšana

Delta epoetīna maksimālās vienreizējās vai atkārtotās devas, ko droši var lietot, nav noteiktas.

Ja netiek rūpīgi kontrolēts hemoglobīna/hematokrīta daudzums un ja deva nav rūpīgi pielāgota, terapija var izraisīt policitēmiju. Ja pārsniegta ieteiktās mērķkoncentrācijas robeža, terapija ar delta epoetīnu uz laiku jāatceļ, līdz hemoglobīna/hematokrīta daudzums atgriežas ieteiktās mērķkoncentrācijas robežās. Pēc tam delta epoetīna lietošanu, izmantojot mazāku devu, atļauts turpināt (skatīt apakšpunktu 4.2.).

Smagas policitēmijas gadījumā, lai samazinātu hemoglobīna koncentrāciju, var būt indicētas konvencionālas metodes (flebotomija).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Antianēmiskie līdzekļi – ATĶ kods: B03XA.

Eritropoetīns ir glikoproteīns, kas stimulē eritrocītu veidošanos no cīlmes šūnu daļas prekursoriem. Tam ir mitotiski stimulējoša faktora un diferencējoša hormona iedarbība.

Eritropoetīna bioloģiskā efektivitāte pēc intravenozas un subkutānas ievades *in vivo* ir pierādīta dažādos dzīvnieku modeļos (žurkas un suņi). Pēc delta epoetīna ievades pieaug eritrocītu skaits, Hb vērtība, retikulocītu skaits, kā arī ⁵⁹Fe inkorporācijas ātrums.

Klīnisko pētījumu laikā, ņemot vērā klīniskās reakcijas, nav novērotas pazīmes, ka cilvēkam pret delta epoetīnu attīstās neitralizējošas antivielas.

Kad ievadi pārtrauc, eritropoēzes parametri 1 – 3 mēnešos, atgriežas sākotnējā stāvoklī. Pēc preparāta subkutānas ievades eritropoēzes stimulācija notiek līdzīgi kā pēc intravenozas ievades.

Epoetīns ir augšanas faktors, kas galvenokārt stimulē sarkano asinsķermenīšu veidošanos. Eritropoetīnu receptori var atrasties dažādu audzēju šūnu virsmās. Nav pietiekamas informācijas, lai noteiktu, vai epoetīna produktu pielietošanai ir negatīva ietekme uz audzēja progresēšanu laiku vai dzīves ilgumu bez progresēšanas.

Divos pētījumos tika veikta epoetīna iedarbības uz audzēja progresēšanu un/vai dzīves ilgumu izpēte ar augstāku hemoglobīna mērķa koncentrāciju.

Uz nejaušas izvēles principa balstītā Placebo kontroles pētījumā, pielietojot alfa epoetīnu 939 krūts vēža pacientiem ar metastāzēm, pētījumā izmantotais preparāts tika ievadīts, lai sasniegtu un uzturētu hemoglobīna līmeni starp 12 un 14 g/dl. Četru mēnešu laikā ar slimības progresēšanu saistīto nāves gadījumu skaits bija lielāks (6 % vs 3 %) sievietēm, kuras saņēma alfa epoetīnu. Kopējais letālo gadījumu skaits ievērojami palielinājās, kad tika pielietots alfa epoetīns.

Otrajā Placebo kontroles pētījumā, pielietojot beta epoetīnu 351 pacientam ar galvas un kakla vēzi, pētījumā izmantotais preparāts tika ievadīts, lai uzturētu hemoglobīna līmeni 14 g/dl sievietēm un 15 g/dl vīriešiem. Dzīvotspēja bez lokāli-reģionālas progresēšanas bija ievērojami īsāka pacientiem, kuri saņēma beta epoetīnu. Šī pētījuma rezultātiem traucē nelīdzsvarotība starp terapiju, grupām, sevišķi attiecībā uz audzēja lokalizāciju, smēķētāja statusu un pētījumā iesaistīto pacientu dzimumu.

Turklāt, daži citi pētījumi norāda uz dzīvotspējas palielināšanās tendenci, ļaujot secināt, ka epoetīnam

nav negatīvas ietekmes uz audzēja progresēšanu.

Vēža slimnieki

Dynepo nav indicēts anēmijas ārstēšanai vēža gadījumā.

Eritropoetīns ir augšanas faktors, kas primāri stimulē eritrocītu veidošanos. Eritropoetīna receptori var būt uz dažādu audzēju šūnu virsmas.

Dzīvildze un audzēja progresēšana tika pētīta piecos lielos kontrolētos pētījumos ar alfa epoetīnu, beta epoetīnu un alfa darbepoetīnu, iesaistot kopumā 2833 pacientus, no kuriem četri bija dubultmaskēti placebo kontrolēti pētījumi, un viens bija atklāts pētījums. Divos pētījumos tika iesaistīti ar ķīmijterapiju ārstēti pacienti. Hemoglobīna mērķa koncentrācija divos pētījumos bija > 13 g/dl; trīs atlikušajos pētījumos tā bija 12 – 14 g/dl. Atklātā pētījumā nekonstatēja kopējās dzīvildzes atšķirību starp pacientiem, kas ārstēti ar rekombinantu cilvēka eritropoetīnu, un kontroles grupām. Četros placebo kontrolētos pētījumos riska attiecība kopējai dzīvildzei bija starp 1,25 un 2,47 par labu kontroles grupām. Šajos pētījumos, salīdzinot ar kontroles grupām, konstatēts pastāvīgs neizskaidrojams statistiski nozīmīgs mirstības pieaugums pacientiem, kam ir ar dažādiem bieži sastopamiem vēža veidiem saistīta anēmija un kas saņēmuši rekombinantu cilvēka eritropoetīnu. Kopējās dzīvildzes iznākums pētījumos nav apmierinoši izskaidrots ar trombozes un ar to saistīto komplikāciju atšķirībām starp cilvēkiem, kam tiek lietots rekombinants cilvēka eritropoetīns, un cilvēkiem no kontroles grupas.

Tika veikts arī sistemātisks pārskats, iesaistot vairāk nekā 9000 vēža slimnieku, kas piedalījās 57 klīniskos pētījumos. Veicot kopējās dzīvildzes datu meta-analīzi, tika iegūts riska attiecības punkta aprēķins 1,08 par labu kontroles grupām (95% TI: 0,99, 1,18; 42 pētījumi un 8167 pacienti). Palielinātu trombembolisko traucējumu relatīvo risku (RR 1,67, 95% TI: 1,35, 2,06, 35 pētījumi un 6769 pacienti) novēroja ar rekombinantu cilvēka eritropoetīnu ārstētiem pacientiem. Tādēļ ir iegūti pārliecinoši pierādījumi, kas liecina, ka vēža slimniekiem, kas tiek ārstēti ar rekombinantu cilvēka eritropoetīnu, var tikt nodarīts nozīmīgs kaitējums. Apjoms, kādā šie iznākumi varētu attiekties uz rekombinanta cilvēka eritropoetīna lietošanu vēža slimniekiem, kas tiek ārstēti ar ķīmijterapiju, lai sasniegtu hemoglobīna koncentrāciju līdz 13 g/dl, nav skaidrs, jo pārskatītie dati ietvēra maz pacientu ar šādu raksturojumu. Dzīvildzes iznākumi un audzēja progresēšana pacientiem, kas tiek ārstēti ar Dynepo ar hronisku nieru mazspēju saistītas anēmijas dēļ, nav pētīti. Apjoms, kādā iepriekš apspriestos klīniskos pētījumos novērotie iznākumi var attiekties uz šo pacientu grupu, nav skaidrs, specifiski ņemot vērā, ka nieru indikācijas gadījumā lietotās devas ir mazākas nekā vēža gadījumā.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Eritropoetīna farmakokinētika pēc delta epoetīna ievades ir pētīta gan veselīgiem brīvprātīgajiem, gan pacientiem ar hronisku nieru mazspēju. Pēc intravenozas devas izkliedes tilpums aptuveni atbilst kopējam asins tilpumam un ir robežās no 0,063 līdz 0,097 l/kg. Eliminācijas pusperiods pacientiem ir robežās no 4,7 līdz 13,2 stundām. Veselīgiem cilvēkiem eliminācijas pusperiods ir par aptuveni 50 % īsāks. Pēc devām, kuru lielums ir no 50 līdz 300 SV/kg, noteicamas eritropoetīna koncentrācijas serumā saglabājas ne mazāk kā 24 stundas. Eritropoetīna iedarbība pacientiem, kam intravenozi ievadītas epoetīna devas no 50 līdz 300 SV/kg, pieaug proporcionāli. Pēc atkārtotas intravenozas ievades trīs reizes nedēļā delta epoetīna kumulāciju nenovēroja.

Augstākā delta epoetīna koncentrācija serumā pēc subkutānas ievades iestājas 8 līdz 36 stundas pēc injekcijas. Salīdzinot ar intravenozu ievadi, subkutāni ievadīta delta epoetīna eliminācijas pusperiods ir ilgāks. Pacientiem tas ir robežās no 27 līdz 33 stundām. Subkutāni ievadīta delta epoetīna biopieejamība ir no 26 % līdz 36 %.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Pētījumi ar dzīvniekiem, lietojot gan Dynepo, gan alfa epoetīnu, grūsnām sievietēm dzimuma žurkām un trušiem, neuzrāda nekādu teratogēnu iedarbību, bet norāda uz ar sugu saistītu atgriezenisku ietekmi uz augšanu un hemopoēzi pēcnācējiem.

Veicot neklīniskus pētījumus, ietekme tika novērota tikai tad, ja iedarbība bija pietiekama un pārsniedza maksimālo iedarbību uz cilvēku, norādot uz mazu saistību ar klīnisku pielietojumu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts
Nātrija hidrogēnfosfāta heptahidrāts
Polisorbāts 20
Nātrija hlorīds
Ūdens injekcijām

6.2 Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citiem produktiem.

6.3 Uzglabāšanas laiks

2 gadi

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C). Nesasaldēt. Uzglabāt šļirces ārējā iepakojumā, lai aizsargātu no gaismas iedarbības.

Neatvērtas pilnšļirces atļauts uzglabāt ārpus ledusskapja maksimāli 5 dienas, ja tās tiek uzglabātas kontrolētā temperatūrā, kas zemāka par 25°C. Norādītais derīguma termiņš, kas paredzēts uzglabāšanai pie temperatūras, kas zemāka par 25°C, nedrīkst pārsniegt termiņu, kas noteikts saskaņā ar 24 mēnešu glabāšanas laiku. Pēc 5 dienu uzglabāšanas pie temperatūras, kas zemāka par 25°C, pilnšļirces ir jāiznīcina.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

1. hidrolītiskās klases stikla pilnšļirce ar brombutila gumijas aizbāzni, 27. izmēra nerūsējošā tērauda adata ar izturīga dabiska kaučuka un polistirola adatas aizsargu, polistirola virzuļa kātu un adatas drošības aizsargu. Pieejams iepakojumos pa 6 pilnšļircēm.

6.6 Īpaši norādījumi medicīniskā produkta vai tā atkritumu likvidēšanai un norādījumi par produkta sagatavošanu lietošanai

Neizlietotās zāles vai izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Ievadot subkutāni, injekcijas vieta jāizvēlas rotācijas kārtībā.

Pirms lietošanas pārbaudiet pilnšļirci. Sagatavoto šļirci ar preparātu drīkst izmantot tikai tad, ja šķidrums ir dzidrs, bezkrāsains, bez cietām, redzamām daļiņām un ja tā konsistence līdzīga ūdenim. Pilnšļirci aizliegts kratīt. Ilgstoša enerģiska kratīšana var denaturēt aktīvo substanci.

Pilnšļirce ir nodrošināta ar adatas drošības aizsargu, lai novērstu ievainojumus ar adatu. Tas netraucē pilnšļirces normālai darbībai un pilnšļirce var rotēt/griezties ierīcē. Ievadiet vajadzīgo daudzumu. Kad injekcija izdarīta, adatas drošības aizsargs nosegs adatu pēc virzuļa atlaišanas. Ļaujiet pilnšļircei virzīties uz augšu līdz adata ir pilnīgi aizsargāta.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

EU/1/02/211/012

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmais reģistrācijas datums: 2002.gada 18.marts
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2007. gada 18.marts

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā
<http://www.emea.europa.eu/>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dynepo 10 000 SV/0,5 ml šķīdums injekcijām pilnšļircē.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Pilnšļirce 0,5 ml devā satur 10 000 SV (20 000 SV/ml) aktīvās vielas – delta epoetīna (*Epoetin delta*). Delta epoetīns tiek ražots cilvēku šūnu kultūrās (HT-1080), izmantojot gēnu inženierijas metodi. Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām pilnšļircē.

Dzidrs, bezkrāsains un ūdenim līdzīgs šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Dynepo ir indicēts simptomātiskas, ar hronisku nieru mazspēju (HNM) saistītas anēmijas terapijai pieaugušiem pacientiem. To atļauts lietot gan dializējamiem pacientiem, gan pacientiem, kam dialīze nav nepieciešama.

4.2 Devas un lietošanas veids

Terapija ar Dynepo jāuzsāk ārstam, kam ir pieredze ar HNM saistītas anēmijas ārstēšanā.

Dynepo deva jāpielāgo individuāli, lai hemoglobīna koncentrāciju uzturētu mērķkoncentrācijas robežās – no 10 līdz 12 g/dl.

Anēmijas simptomi un sekas var mainīties līdz ar vecumu, dzimumu un vispārējo slimības radīto slodzi; ārstam jāveic konkrētā pacienta slimības klīniskās gaitas un stāvokļa novērtējums. Dynepo jāievada subkutāni vai intravenozi, lai palielinātu hemoglobīna līmeni līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutāna lietošana ieteicama pacientiem, kam netiek veikta hemodialīze, lai izvairītos no perifēro vēnu punkcijas.

Atšķirību dēļ konkrētam pacientam dažkārt vērojams hemoglobīna līmenis virs un zem vēlamā. Hemoglobīna līmeņa svārstības jānovērs, pielāgojot devu un par mērķi uzskatot hemoglobīna līmeni no 10 g/dl (6,2 mmol/l) līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Jāizvairās no ilgstošas hemoglobīna līmeņa virs 12 g/dl (7,5 mmol/l) saglabāšanās; norādījumi par atbilstošu devas pielāgošanu, ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), ir sniegti tālāk (skat. apakšpunktu “Devas pielāgošana” tālāk).

Jāizvairās no hemoglobīna līmeņa palielināšanās vairāk nekā par 2 g/dl (1,25 mmol/l) četru nedēļu laikā. Ja tā notiek, jāveic atbilstoša devas pielāgošana, kā norādīts.

Pacienti stingri jāuzrauga, lai nodrošinātu, ka adekvātas anēmijas simptomu kontroles nodrošināšanai tiek lietota mazākā apstiprinātā Dynepo deva.

Devas pielāgošana

Sākuma deva ir 50 SV/kg trīs reizes nedēļā, ievadot intravenozi. Ja ievada subkutāni – 50 SV/kg divas reizes nedēļā.

Pirmos trīs mēnešus pēc peritoneālas dialīzes sākuma lietot eritropoetīnu var nebūt nepieciešams, jo šī

perioda laikā hemoglobīna koncentrācija bieži paaugstinās.

Lai noteiktu pacienta reakciju pret Dynepo, pirms devas korekcijas nepieciešams pietiekams laika intervāls. Tā kā eritropoēzei nepieciešams laiks, starp brīdi kad izdarīta devas korekcija (terapija ir sākusies, deva palielināta vai samazināta, terapija izbeigta) un brīdi, kad iestājas nozīmīgas hemoglobīna daudzuma izmaiņas, iespējams aptuveni 4 nedēļas ilgs intervāls. Tādējādi, devas korekcija, ja vien nav klīnisku indikāciju, nav jāveic biežāk kā reizi mēnesī.

Deva jāsamazina par 25 – 50% vai ārstēšana uz laiku jāpārtrauc un pēc tam jāatsāk ar mazāku devu šādos gadījumos:

- hemoglobīna līmenis sasniedz ± 12 g/dl vai
- hemoglobīna līmeņa palielināšanās ātrums ir > 2 g/dl jebkurā 4 nedēļu periodā.

Deva jāpalielina par 25 – 50% šādos gadījumos:

- ja hemoglobīna līmenis samazinās zem < 10 g/dl un
- hemoglobīna līmeņa palielināšanās ātrums ir mazāks par 0,7 g/dl jebkurā 4 nedēļu periodā.

Ievades veids

Dynepo atļauts ievadīt intravenozi vai subkutāni. Subkutānu ievadīšanu patstāvīgi var veikt pēc apmācības saņemšanas no profesionāla mediķa.

Nedēļā nepieciešamā Dynepo deva, ievadot subkutāni, ir mazāka, nekā ja preparātu ievada intravenozi.

Zemādas injekcijām adata ir jāiedur visā garumā perpendikulāri ādas krokā, kas izveidojas saspiežot ādu starp īkšķi un rādītājpirkstu; ādas kroka ir šādi jātur visu injekcijas laiku.

Utilizējiet pilnšļirci pēc vienreizējas lietošanas.

Īpašas pacientu grupas

Dynepo nav indicēts ar vēzi saistītas anēmijas ārstēšanai (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Gados vecākiem pacientiem īpašas devas korekcijas nav nepieciešamas.

Pacientiem ar homozigotu sirpjveida šūnu anēmiju un nieru mazspēju, ja vien tas iespējams, kopējā hemoglobīna koncentrācija jātur robežās no 7 līdz 9 g/dl.

Pieredze lietošanai bērniem ir ierobežota.

Sakarā ar ierobežotu pieredzi, Dynepo efektivitāti un lietošanas drošību nav iespējams novērtēt pacientiem ar aknu darbības traucējumiem.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām.

Nekontrolēta hipertensija.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pacientiem ar hronisku nieru mazspēju hemoglobīna balstkoncentrācija nedrīkst pārsniegt apakšpunktā 4.2 norādīto hemoglobīna mērķa koncentrāciju.

Klīniskos pētījumos novērots palielināts nāves un smagu kardiovaskulāru traucējumu risks, ja eritropoēzi stimulējoši līdzekļi (ESL) tika lietoti līdz mērķa hemoglobīna koncentrācijai, kas pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolētos klīniskos pētījumos nav pierādīts nozīmīgs ieguvums saistībā ar epoetīnu lietošanu, ja hemoglobīna koncentrācija palielinās virs līmeņa, kāds nepieciešams anēmijas simptomu kontrolei un lai izvairītos no asins pārliešanas.

Hipertensija

Vairumam pacientu ar hronisku nieru mazspēju anamnēzē ir hipertensija. Pacientiem, ko ārstē ar Dynepo, iespējams asinsspiediena paaugstināšanās vai esošās hipertensijas saasinājums. Tādējādi pacientiem, ko ārstē ar Dynepo, īpaši jānodrošina rūpīga asinsspiediena uzraudzība un kontrole. Lai izvairītos no akūtām komplikācijām, kā hipertensīva encefalopātija un ar to saistītas komplikācijas (krampji, trieka), pirms terapijas sākuma un tās laikā pietiekami jākontrolē asinsspiediens. Šo reakciju gadījumā nepieciešama tūlītēja ārsta uzmanība un intensīva medicīniska aprūpe. Īpaša uzmanība jāpievērš iespējamam brīdinājuma signālam – pēkšņām spēcīgām migrēnai līdzīgām galvassāpēm.

Pieaugot asinsspiedienam, var būt nepieciešama terapija ar antihipertensīviem līdzekļiem vai jau nozīmēto antihipertensīvo līdzekļu devas palielinājums. Turklāt, jāapsver nepieciešamība samazināt nozīmēto Dynepo devu. Saglabājoties augstam asinsspiedienam, var būt nepieciešams Dynepo terapiju uz laiku pārtraukt.

Kad hipertensijas kontrole, intensificējot terapiju, ir nodrošināta, ir jāatsāk Dynepo terapija ar samazinātu tā devu.

Dzelzs daudzums

Dynepo terapijas laikā var attīstīties funkcionāls vai absolūts dzelzs deficīts. Šis ir visbiežāk sastopamais gadījums, kad reakcija uz eritropoētīna terapiju ir nepilnīga.

Tādējādi pirms Dynepo terapijas sākuma, kā arī tās laikā jāvērtē pacienta dzelzs krājumi, tai skaitā arī transferīna piesātinājums un feritīna koncentrācija serumā. Transferīna piesātinājumam jābūt ne mazākam par 20 %, bet feritīna koncentrācija nedrīkst būt zemāka kā 100 ng/ml. Ja transferīna piesātinājums krītas zem 20 % vai feritīna koncentrācija kļūst mazāka par 100 ng/ml, jānozīmē dzelzs preparāti. Lai palielinātu transferīna piesātinājumu un feritīna koncentrāciju līdz līmenim, kas pietiekami uztur Dynepo stimulētu eritropoēzi, gandrīz visiem pacientiem diētai eventuāli nepieciešama dzelzs piedeva.

Anēmija pret epoetīnu rezistentiem pacientiem vai pacientiem ar hiporeaktivitāti pret preparātu, kas nereaģē uz devu 20 000 SV nedēļā, ir jāizmeklē, tai skaitā hematologam.

Pacientiem ar pietiekamu dzelzs krājumu, kas neadekvāti reaģē pret Dynepo terapiju, jāizmeklē un, ja nepieciešams, jāārstē sekojoši stāvokļi:

- infekcija/iekaisums,
- slēpts asins zudums,
- hiperparatireoidisms /*Osteitis fibrosa cystica*,
- alumīnija intoksikācija,
- hemoglobīnopātijas, kā talasēmija vai sirpjveida šūnu anēmija,
- vitamīnu deficīts, piemēram, folskābes vai B₁₂ vitamīna trūkums,
- hemolīze,
- ļaundabīgas slimības, tai skaitā multiplā mieloma un mielodisplastiskais sindroms,
- barošanās traucējumi.

Laboratoriskā kontrole

Ieteicams regulāri veikt pilnu asins un trombocītu skaita analīzi.

Hemoglobīna koncentrācija jānosaka reizi nedēļā, līdz tā stabilizējas noteiktā mērķa robežās un ir noteikta preparāta balstdeva. Arī pēc jebkuras devas korekcijas hemoglobīna koncentrācija jānosaka reizi nedēļā, līdz tā stabilizējas noteiktā mērķa robežās. Vēlāk hemoglobīna koncentrācija jānosaka ar pastāvīgiem intervāliem.

Dynepo terapijas laikā regulāri jākontrolē seruma ķīmiskie parametri, tai skaitā kreatinīna un kālija koncentrācija.

Citi

Lai gan Dynepo gadījumā tas nav novērots, sakarā ar anafilaktoīdu reakciju iespēju, lietojot eritropoetīnu, pirmo preparāta devu ieteicams ievadīt medicīniskas kontroles apstākļos.

Dynepo lietošana pacientiem ar nefrosklerozi, bet kam vēl neveic dialīzi, jānozīmē individuāli, jo nav

iespējams droši izslēgt iespējamu nieru mazspējas progresu paātrinājumu.

Lai novērstu trombu veidošanos arteriāli venozajā šuntā, hemodialīzes laikā pacientiem, ko ārstē ar Dynepo, var būt nepieciešamas paaugstinātas antikoagulantu devas.

Neatbilstoši lietojot epoetīnu veselīgiem cilvēkiem, iespējams pārmērīgs hemoglobīna un hematokrīta pieaugums. Tas var būt saistīts ar dzīvībai bīstamām komplikācijām sirds un asinsvadu sistēmā.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav veikti mijiedarbības pētījumi.

Klīniskajos pētījumos Dynepo terapijas laikā mijiedarbība nav aprakstīta.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Grūtniecība: Pētījumi ar dzīvniekiem nav pietiekami, lai noteiktu ietekmi uz grūtniecību (skatīt apakšpunktu 5.3.). Potenciālais risks cilvēkam nav zināms. Ordinējot grūtniecēm, jāievēro piesardzība. Gadījumā, kad preparātu lieto grūtniecības laikā, jāapsver nepieciešamība mātei vienlaicīgi lietot dzelzi saturošas uztura piedevas.

Zīdīšana: Vai Dynepo izdalās ar mātes pienu, nav zināms. Tā kā daudzas vielas cilvēkam izdalās ar mātes pienu, gadījumā, kad Dynepo nozīmē zīdītājām, ieteicams ievērot piesardzību.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Dynepo neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Aptuveni 10% pacientu var tikt novērotas blakusparādības. Visbiežākās ir hipertensija, ar piekļuves vietu saistīta tromboze un galvassāpes. Klīniskā pieredze ar epoetīniem norāda, ka hipertensijas un trombozes risks var tikt mazināts, veicot devas titrāciju, lai uzturētu hemoglobīna līmeni no 10 līdz 12 g/dl.

Nevēlamo blakusparādību biežums Dynepo terapijas laikā tiek parādīts tabulā zemāk. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

<u>Orgānu sistēma</u>	<u>Bieži (>1/100, <1/10)</u>	<u>Retāk (>1/1 000, <1/100)</u>	<u>Reti (>1/10 000, <1/1 000)</u>
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		policitēmija trombocitoze	
Nervu sistēmas traucējumi	galvassāpes		krampji
Asinsvadu sistēmas traucējumi	hipertensija		
Kuņģa un zarnu trakta darbības traucējumi:		diareja, nelabums	
Ādas un zemādas audu slimības		nieze	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	ar pieeju saistīta tromboze	sāpes, reakcijas injekcijas vietā (piemēram, sāpes, asiņošana), gripas sindroms	

Novērota seruma ķīmisko parametru, tai skaitā kreatinīna un kālija daudzuma paaugstināšanās (skatīt apakšpunktu 4.4).

4.9 Pārdozēšana

Delta epoetīna maksimālās vienreizējās vai atkārtotās devas, ko droši var lietot, nav noteiktas.

Ja netiek rūpīgi kontrolēts hemoglobīna/hematokrīta daudzums un ja deva nav rūpīgi pielāgota, terapija var izraisīt policitēmiju. Ja pārsniegta ieteiktās mērķkoncentrācijas robeža, terapija ar delta epoetīnu uz laiku jāatceļ, līdz hemoglobīna/hematokrīta daudzums atgriežas ieteiktās mērķkoncentrācijas robežās. Pēc tam delta epoetīna lietošanu, izmantojot mazāku devu, atļauts turpināt (skatīt apakšpunktu 4.2.).

Smagas policitēmijas gadījumā, lai samazinātu hemoglobīna koncentrāciju, var būt indicētas konvencionālas metodes (flebotomija).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Antianēmiskie līdzekļi – ATĶ kods: B03XA.

Eritropoetīns ir glikoproteīns, kas stimulē eritrocītu veidošanos no cīlmes šūnu daļas prekursoriem. Tam ir mitotiski stimulējoša faktora un diferencējoša hormona iedarbība.

Eritropoetīna bioloģiskā efektivitāte pēc intravenozas un subkutānas ievades *in vivo* ir pierādīta dažādos dzīvnieku modeļos (žurkas un suņi). Pēc delta epoetīna ievades pieaug eritrocītu skaits, Hb vērtība, retikulocītu skaits, kā arī ⁵⁹Fe inkorporācijas ātrums.

Klīnisko pētījumu laikā, ņemot vērā klīniskās reakcijas, nav novērotas pazīmes, ka cilvēkam pret delta epoetīnu attīstās neitralizējošas antivielas.

Kad ievadi pārtrauc, eritropoēzes parametri 1 – 3 mēnešos, atgriežas sākotnējā stāvoklī. Pēc preparāta subkutānas ievades eritropoēzes stimulācija notiek līdzīgi kā pēc intravenozas ievades.

Epoetīns ir augšanas faktors, kas galvenokārt stimulē sarkano asinsķermenīšu veidošanos. Eritropoetīnu receptori var atrasties dažādu audzēju šūnu virsmās. Nav pietiekamas informācijas, lai noteiktu, vai epoetīna produktu pielietošanai ir negatīva ietekme uz audzēja progresēšanu laiku vai dzīves ilgumu bez progresēšanas.

Divos pētījumos tika veikta epoetīna iedarbības uz audzēja progresēšanu un/vai dzīves ilgumu izpēte ar augstāku hemoglobīna mērķa koncentrāciju.

Uz nejaušas izvēles principa balstītā Placebo kontroles pētījumā, pielietojot alfa epoetīnu 939 krūts vēža pacientiem ar metastāzēm, pētījumā izmantotais preparāts tika ievadīts, lai sasniegtu un uzturētu hemoglobīna līmeni starp 12 un 14 g/dl. Četrus mēnešu laikā ar slimības progresēšanu saistīto nāves gadījumu skaits bija lielāks (6 % vs 3 %) sievietēm, kuras saņēma alfa epoetīnu. Kopējais letālo gadījumu skaits ievērojami palielinājās, kad tika pielietots alfa epoetīns.

Otrajā Placebo kontroles pētījumā, pielietojot beta epoetīnu 351 pacientam ar galvas un kakla vēzi, pētījumā izmantotais preparāts tika ievadīts, lai uzturētu hemoglobīna līmeni 14 g/dl sievietēm un 15 g/dl vīriešiem. Dzīvotspēja bez lokāli-reģionālas progresēšanas bija ievērojami īsāka pacientiem, kuri saņēma beta epoetīnu. Šī pētījuma rezultātiem traucē nelīdzsvarotība starp terapiju, grupām, sevišķi attiecībā uz audzēja lokalizāciju, smēķētāja statusu un pētījumā iesaistīto pacientu dzimumu.

Turklāt, daži citi pētījumi norāda uz dzīvotspējas palielināšanās tendenci, ļaujot secināt, ka epoetīnam

nav negatīvas ietekmes uz audzēja progresēšanu.

Vēža slimnieki

Dynepo nav indicēts anēmijas ārstēšanai vēža gadījumā.

Eritropoetīns ir augšanas faktors, kas primāri stimulē eritrocītu veidošanos. Eritropoetīna receptori var būt uz dažādu audzēju šūnu virsmas.

Dzīvildze un audzēja progresēšana tika pētīta piecos lielos kontrolētos pētījumos ar alfa epoetīnu, beta epoetīnu un alfa darbepoetīnu, iesaistot kopumā 2833 pacientus, no kuriem četri bija dubultmaskēti placebo kontrolēti pētījumi, un viens bija atklāts pētījums. Divos pētījumos tika iesaistīti ar ķīmijterapiju ārstēti pacienti. Hemoglobīna mērķa koncentrācija divos pētījumos bija > 13 g/dl; trīs atlikušajos pētījumos tā bija 12 – 14 g/dl. Atklātā pētījumā nekonstatēja kopējās dzīvildzes atšķirību starp pacientiem, kas ārstēti ar rekombinantu cilvēka eritropoetīnu, un kontroles grupām. Četros placebo kontrolētos pētījumos riska attiecība kopējai dzīvildzei bija starp 1,25 un 2,47 par labu kontroles grupām. Šajos pētījumos, salīdzinot ar kontroles grupām, konstatēts pastāvīgs neizskaidrojams statistiski nozīmīgs mirstības pieaugums pacientiem, kam ir ar dažādiem bieži sastopamiem vēža veidiem saistīta anēmija un kas saņēmuši rekombinantu cilvēka eritropoetīnu. Kopējās dzīvildzes iznākums pētījumos nav apmierinoši izskaidrots ar trombozes un ar to saistīto komplikāciju atšķirībām starp cilvēkiem, kam tiek lietots rekombinants cilvēka eritropoetīns, un cilvēkiem no kontroles grupas.

Tika veikts arī sistemātisks pārskats, iesaistot vairāk nekā 9000 vēža slimnieku, kas piedalījās 57 klīniskos pētījumos. Veicot kopējās dzīvildzes datu meta-analīzi, tika iegūts riska attiecības punkta aprēķins 1,08 par labu kontroles grupām (95% TI: 0,99, 1,18; 42 pētījumi un 8167 pacienti). Palielinātu trombembolisko traucējumu relatīvo risku (RR 1,67, 95% TI: 1,35, 2,06, 35 pētījumi un 6769 pacienti) novēroja ar rekombinantu cilvēka eritropoetīnu ārstētiem pacientiem. Tādēļ ir iegūti pārliecinoši pierādījumi, kas liecina, ka vēža slimniekiem, kas tiek ārstēti ar rekombinantu cilvēka eritropoetīnu, var tikt nodarīts nozīmīgs kaitējums. Apjoms, kādā šie iznākumi varētu attiekties uz rekombinanta cilvēka eritropoetīna lietošanu vēža slimniekiem, kas tiek ārstēti ar ķīmijterapiju, lai sasniegtu hemoglobīna koncentrāciju līdz 13 g/dl, nav skaidrs, jo pārskatītie dati ietvēra maz pacientu ar šādu raksturojumu. Dzīvildzes iznākumi un audzēja progresēšana pacientiem, kas tiek ārstēti ar Dynepo ar hronisku nieru mazspēju saistītas anēmijas dēļ, nav pētīti. Apjoms, kādā iepriekš apspriestos klīniskos pētījumos novērotie iznākumi var attiekties uz šo pacientu grupu, nav skaidrs, specifiski ņemot vērā, ka nieru indikācijas gadījumā lietotās devas ir mazākas nekā vēža gadījumā.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Eritropoetīna farmakokinētika pēc delta epoetīna ievades ir pētīta gan veselīgiem brīvprātīgajiem, gan pacientiem ar hronisku nieru mazspēju. Pēc intravenozas devas izkliedes tilpums aptuveni atbilst kopējam asins tilpumam un ir robežās no 0,063 līdz 0,097 l/kg. Eliminācijas pusperiods pacientiem ir robežās no 4,7 līdz 13,2 stundām. Veselīgiem cilvēkiem eliminācijas pusperiods ir par aptuveni 50 % īsāks. Pēc devām, kuru lielums ir no 50 līdz 300 SV/kg, noteicamas eritropoetīna koncentrācijas serumā saglabājas ne mazāk kā 24 stundas. Eritropoetīna iedarbība pacientiem, kam intravenozi ievadītas epoetīna devas no 50 līdz 300 SV/kg, pieaug proporcionāli. Pēc atkārtotas intravenozas ievades trīs reizes nedēļā delta epoetīna kumulāciju nenovēroja.

Augstākā delta epoetīna koncentrācija serumā pēc subkutānas ievades iestājas 8 līdz 36 stundas pēc injekcijas. Salīdzinot ar intravenozu ievadi, subkutāni ievadīta delta epoetīna eliminācijas pusperiods ir ilgāks. Pacientiem tas ir robežās no 27 līdz 33 stundām. Subkutāni ievadīta delta epoetīna biopieejamība ir no 26 % līdz 36 %.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Pētījumi ar dzīvniekiem, lietojot gan Dynepo, gan alfa epoetīnu, grūsnām sievietēm dzimuma žurkām un trušiem, neuzrāda nekādu teratogēnu iedarbību, bet norāda uz ar sugu saistītu atgriezenisku ietekmi uz augšanu un hemopoēzi pēcnācējiem.

Veicot neklīniskus pētījumus, ietekme tika novērota tikai tad, ja iedarbība bija pietiekama un pārsniedza maksimālo iedarbību uz cilvēku, norādot uz mazu saistību ar klīnisku pielietojumu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts
Nātrija hidrogēnfosfāta heptahidrāts
Polisorbāts 20
Nātrija hlorīds
Ūdens injekcijām

6.2 Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citiem produktiem.

6.3 Uzglabāšanas laiks

2 gadi

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C). Nesasaldēt. Uzglabāt šļirces ārējā iepakojumā, lai aizsargātu no gaismas iedarbības.

Neatvērtas pilnšļirces atļauts uzglabāt ārpus ledusskapja maksimāli 5 dienas, ja tās tiek uzglabātas kontrolētā temperatūrā, kas zemāka par 25°C. Norādītais derīguma termiņš, kas paredzēts uzglabāšanai pie temperatūras, kas zemāka par 25°C, nedrīkst pārsniegt termiņu, kas noteikts saskaņā ar 24 mēnešu glabāšanas laiku. Pēc 5 dienu uzglabāšanas pie temperatūras, kas zemāka par 25°C, pilnšļirces ir jāiznīcina.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

1. hidrolītiskās klases stikla pilnšļirce ar brombutila gumijas aizbāzni, 27. izmēra nerūsējošā tērauda adata ar izturīga dabiska kaučuka un polistirola adatas aizsargu, polistirola virzuļa kātu un adatas drošības aizsargu. Pieejams iepakojumos pa 6 pilnšļircēm.

6.6 Īpaši norādījumi medicīniskā produkta vai tā atkritumu likvidēšanai un norādījumi par produkta sagatavošanu lietošanai

Neizlietotās zāles vai izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Ievadot subkutāni, injekcijas vieta jāizvēlas rotācijas kārtībā.

Pirms lietošanas pārbaudiet pilnšļirci. Sagatavoto šļirci ar preparātu drīkst izmantot tikai tad, ja šķidrums ir dzidrs, bezkrāsains, bez cietām, redzamām daļiņām un ja tā konsistence līdzīga ūdenim. Pilnšļirci aizliegts kratīt. Ilgstoša enerģiska kratīšana var denaturēt aktīvo substanci.

Pilnšļirce ir nodrošināta ar adatas drošības aizsargu, lai novērstu ievainojumus ar adatu. Tas netraucē pilnšļirces normālai darbībai un pilnšļirce var rotēt/griezties ierīcē. Ievadiet vajadzīgo daudzumu. Kad injekcija izdarīta, adatas drošības aizsargs nosegs adatu pēc virzuļa atlaišanas. Ļaujiet pilnšļircei virzīties uz augšu līdz adata ir pilnīgi aizsargāta.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

EU/1/02/211/005

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmais reģistrācijas datums: 2002.gada 18.marts
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2007. gada 18.marts

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā
<http://www.emea.europa.eu/>.

PIELIKUMS II

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN
RAŽOŠANAS LICENCES ĪPAŠNIEKS, KURŠ ATBILD PAR
SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOŠANAS LICENCES ĪPAŠNIEKS, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI

- **NOSACĪJUMI UN IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ PIEGĀDI UN LIETOŠANU, KAS UZLKITI REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKAM**

Ierobežotu recepšu zāles (Skatīt Pielikumu I: Zāļu apraksts, nodala4.2).

- **NOSACĪJUMI UN IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ MEDICĪNISKĀ PRODUKTA DROŠU UN EFEKTĪVU PIELIETOŠANU**

Nav piemērojami.

- **CITI NOSACĪJUMI**

Reģistrācijas apliecības īpašnieks apņemas veikt farmakoloģiskās uzraudzības plānā paredzētos pētījumus un farmakoloģiskās uzraudzības papildpasākumus.

Aktualizēts riska menedžmenta plāns ir jānodrošina pie katras CHMP instrukcijas riska menedžmenta sistēmas ietvaros katram cilvēkiem paredzētam medikamentam, savukārt regulāra riska menedžmenta plāna aktualizēšana ir jāveic ik gadu līdz tiek uzsākts PSUR trīsgadīgais cikls.

PIELIKUMS III

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ

ĀRĒJĀ KARTONA KĀRBA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dynepo 1 000 SV/ 0,5 ml šķīdums injekcijām pilnšļircē
Epoetin delta

2. AKTĪVĀ(S) VIELA(S) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Pilnšļirce 0,5 ml devā satur 1 000 SV (2 000 SV/ml) aktīvās vielas – delta epoetīna (*Epoetin delta*).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts, nātrija hidrogēnfosfāta heptahidrāts, nātrija hlorīds, polisorbāts 20 un ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām, 0,5 ml delta epoetīna vienā pilnšļircē: vienā iepakojumā ir 6 pilnšļircēs.

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Intravenozai vai subkutānai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Lietot tikai dzidru un bezkrāsainu šķīdumu. Pirms lietošanas uzmanīgi izlasīt iepakojumam pievienoto lietošanas instrukciju.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠU UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī (2 C – 8 C).

Nesasaldēt. Uzglabāt šļircēs ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

Vienreizējai lietošanai. Nelietot šķīduma atlikumu.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/02/211/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Dynepo 1000

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS NORĀDĀMA UZ BLISTERIEM VAI PLĀKSNĪTĒM BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dynepo 1 000 SV/0,5ml
Injekcijām
Epoetin delta

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

5. CITS

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ ETIĶETE ŠĻIRCEI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Dynepo 1 000 SV/ 0,5 ml
Injekcijām
Epoetin delta
i.v./s.c.

2. LIETOŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

0,5 ml (2 000 SV/ml)

6. CITS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ**ĀRĒJĀ KARTONA KĀRBA****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Dynepo 2 000 SV/ 0,5 ml šķīdums injekcijām pilnšļircē
Epoetin delta

2. AKTĪVĀ(S) VIELA(S) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Pilnšļircē 0,5 ml devā satur 2 000 SV (4 000 SV/ml) aktīvās vielas – delta epoetīna (*Epoetin delta*).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts, nātrija hidrogēnfosfāta heptahidrāts, nātrija hlorīds, polisorbāts 20 un ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām, 0,5 ml delta epoetīna vienā pilnšļircē: vienā iepakojumā ir 6 pilnšļircēs.

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Intravenozai vai subkutānai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Lietot tikai dzidru un bezkrāsainu šķīdumu. Pirms lietošanas uzmanīgi izlasīt iepakojumam pievienoto lietošanas instrukciju.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī (2 C – 8 C).

Nesasaldēt. Uzglabāt šļircēs ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

Vienreizējai lietošanai. Nelietot šķīduma atlikumu.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/02/211/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Dynepo 2000

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS NORĀDĀMA UZ BLISTERIEM VAI PLĀKSNĪTĒM BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dynepo 2 000 SV/0,5ml
Injekcijām
Epoetin delta

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

5. CITS

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ ETIĶETE ŠĻIRCEI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Dynepo 2 000 SV/ 0,5 ml
Injekcijām
Epoetin delta
i.v./s.c.

2. LIETOŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

0,5 ml (4 000 SV/ml)

6. CITS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ**ĀRĒJĀ KARTONA KĀRBA****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Dynepo 3 000 SV/ 0,3 ml šķīdums injekcijām pilnšļircē
Epoetin delta

2. AKTĪVĀ(S) VIELA(S) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Pilnšļirce 0,3 ml devā satur 3 000 SV (10 000 SV/ml) aktīvās vielas – delta epoetīna (*Epoetin delta*).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts, nātrija hidrogēnfosfāta heptahidrāts, nātrija hlorīds, polisorbāts 20 un ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām, 0,3 ml delta epoetīna vienā pilnšļircē: vienā iepakojumā ir 6 pilnšļircēs.

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Intravenozai vai subkutānai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Lietot tikai dzidru un bezkrāsainu šķīdumu. Pirms lietošanas uzmanīgi izlasīt iepakojumam pievienoto lietošanas instrukciju.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī (2 C – 8 C).

Nesasaldēt. Uzglabāt šļirces ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

Vienreizējai lietošanai. Nelietot šķīduma atlikumu.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/02/211/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Dynepo 3000

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS NORĀDĀMA UZ BLISTERIEM VAI PLĀKSNĪTĒM BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dynepo 3 000 SV/0,3ml
Injekcijām
Epoetin delta

2. PILNVAROTĀ TIRGOTĀJA NOSAUKUMS
--

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

5. CITS

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ ETIĶETE ŠĻIRCEI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Dynepo 3 000 SV/ 0,3 ml
Injekcijām
Epoetin delta
i.v./s.c.

2. LIETOŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

0,3 ml (10 000 SV/ml)

6. CITS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ**ĀRĒJĀ KARTONA KĀRBA****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Dynepo 4 000 SV/ 0,4 ml šķīdums injekcijām pilnšļircē
Epoetin delta

2. AKTĪVĀ(S) VIELA(S) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Pilnšļircē 0,4 ml devā satur 4 000 SV (10 000 SV/ml) aktīvās vielas – delta epoetīna (*Epoetin delta*).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts, nātrija hidrogēnfosfāta heptahidrāts, nātrija hlorīds, polisorbāts 20 un ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām, 0,4 ml delta epoetīna vienā pilnšļircē: vienā iepakojumā ir 6 pilnšļircēs.

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Intravenozai vai subkutānai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Lietot tikai dzidru un bezkrāsainu šķīdumu. Pirms lietošanas uzmanīgi izlasīt iepakojumam pievienoto lietošanas instrukciju.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī (2 C – 8 C).

Nesasaldēt. Uzglabāt šļircēs ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

Vienreizējai lietošanai. Nelietot šķīduma atlikumu.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/02/211/004

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Dynepo 4000

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS NORĀDĀMA UZ BLISTERIEM VAI PLĀKSNĪTĒM
BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dynepo 4 000 SV/0,4ml
Injekcijām
Epoetin delta

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

5. CITS

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ ETIĶETE ŠĻIRCEI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Dynepo 4 000 SV/ 0,4 ml
Injekcijām
Epoetin delta
i.v./s.c.

2. LIETOŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

0,4 ml (10 000 SV/ml)

6. CITS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ**ĀRĒJĀ KARTONA KĀRBA****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Dynepo 5 000 SV/ 0,5 ml šķīdums injekcijām pilnšļircē
Epoetin delta

2. AKTĪVĀ(S) VIELA(S) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Pilnšļircē 0,5 ml devā satur 5 000 SV (10 000 SV/ml) aktīvās vielas – delta epoetīna (*Epoetin delta*).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts, nātrija hidrogēnfosfāta heptahidrāts, nātrija hlorīds, polisorbāts 20 un ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām, 0,5 ml delta epoetīna vienā pilnšļircē: vienā iepakojumā ir 6 pilnšļircēs.

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Intravenozai vai subkutānai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Lietot tikai dzidru un bezkrāsainu šķīdumu. Pirms lietošanas uzmanīgi izlasīt iepakojumam pievienoto lietošanas instrukciju.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī (2 C – 8 C).

Nesasaldēt. Uzglabāt šļircēs ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

Vienreizējai lietošanai. Nelietot šķīduma atlikumu.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/02/211/010

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Dynepo 5000

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS NORĀDĀMA UZ BLISTERIEM VAI PLĀKSNĪTĒM BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dynepo 5 000 SV/0,5ml
Injekcijām
Epoetin delta

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

5. CITS

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ ETIĶETE ŠĻIRCEI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Dynepo 5 000 SV/ 0,5 ml
Injekcijām
Epoetin delta
i.v./s.c.

2. LIETOŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

0,5 ml (10 000 SV/ml)

6. CITS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ

ĀRĒJĀ KARTONA KĀRBA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dynepo 6 000 SV/ 0,3 ml šķīdums injekcijām pilnšļircē
Epoetin delta

2. AKTĪVĀ(S) VIELA(S) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Pilnšļirce 0,3 ml devā satur 6 000 SV (20 000 SV/ml) aktīvās vielas – delta epoetīna (*Epoetin delta*).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts, nātrija hidrogēnfosfāta heptahidrāts, nātrija hlorīds, polisorbāts 20 un ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām, 0,3 ml delta epoetīna vienā pilnšļircē: vienā iepakojumā ir 6 pilnšļircēs.

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Intravenozai vai subkutānai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Lietot tikai dzidru un bezkrāsainu šķīdumu. Pirms lietošanas uzmanīgi izlasīt iepakojumam pievienoto lietošanas instrukciju.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠU UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī (2 C – 8 C).

Nesasaldēt. Uzglabāt šļircēs ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

Vienreizējai lietošanai. Nelietot šķīduma atlikumu.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/02/211/011

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Dynepo 6000

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS NORĀDĀMA UZ BLISTERIEM VAI PLĀKSNĪTĒM BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dynepo 6 000 SV/0,3ml
Injekcijām
Epoetin delta

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

5. CITS

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ ETIKETE ŠĻIRCEI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Dynepo 6 000 SV/ 0,3 ml
Injekcijām
Epoetin delta
i.v./s.c.

2. LIETOŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

0,3 ml (20 000 SV/ml)

6. CITS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ**ĀRĒJĀ KARTONA KĀRBA****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Dynepo 8 000 SV/ 0,4 ml šķīdums injekcijām pilnšļircē
Epoetin delta

2. AKTĪVĀ(S) VIELA(S) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Pilnšļirce 0,4 ml devā satur 8 000 SV (20 000 SV/ml) aktīvās vielas – delta epoetīna (*Epoetin delta*).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts, nātrija hidrogēnfosfāta heptahidrāts, nātrija hlorīds, polisorbāts 20 un ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām, 0,4 ml delta epoetīna vienā pilnšļircē: vienā iepakojumā ir 6 pilnšļirces.

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Intravenozai vai subkutānai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Lietot tikai dzidru un bezkrāsainu šķīdumu. Pirms lietošanas uzmanīgi izlasīt iepakojumam pievienoto lietošanas instrukciju.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī (2 C – 8 C).

Nesasaldēt. Uzglabāt šļirces ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

Vienreizējai lietošanai. Nelietot šķīduma atlikumu.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/02/211/012

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Dynepo 8000

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS NORĀDĀMA UZ BLISTERIEM VAI PLĀKSNĪTĒM BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dynepo 8 000 SV/0,4ml
Injekcijām
Epoetin delta

2. PILNVAROTĀ TIRGOTĀJA NOSAUKUMS
--

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

5. CITS

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ ETIĶETE ŠĻIRCEI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Dynepo 8 000 SV/ 0,4 ml
Injekcijām
Epoetin delta
i.v./s.c.

2. LIETOŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

0,4 ml (20 000 SV/ml)

6. CITS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ

ĀRĒJĀ KARTONA KĀRBA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dynepo 10 000 SV/ 0,5 ml šķīdums injekcijām pilnšļircē
Epoetin delta

2. AKTĪVĀ(S) VIELA(S) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Pilnšļirce 0,5 ml devā satur 10 000 SV (20 000 SV/ml) aktīvās vielas – delta epoetīna (*Epoetin delta*).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts, nātrija hidrogēnfosfāta heptahidrāts, nātrija hlorīds, polisorbāts 20 un ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām, 0,5 ml delta epoetīna vienā pilnšļircē: vienā iepakojumā ir 6 pilnšļircēs.

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Intravenozai vai subkutānai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Lietot tikai dzidru un bezkrāsainu šķīdumu. Pirms lietošanas uzmanīgi izlasīt iepakojumam pievienoto lietošanas instrukciju.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī (2 C – 8 C).
Nesasaldēt. Uzglabāt šļircēs ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

Vienreizējai lietošanai. Nelietot šķīduma atlikumu.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/02/211/005

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Dynepo 10000

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS NORĀDĀMA UZ BLISTERIEM VAI PLĀKSNĪTĒM BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dynepo 10 000 SV/0,5ml
Injekcijām
Epoetin delta

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

5. CITS

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ ETIĶETE ŠĻIRCEI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Dynepo 10 000 SV/ 0,5 ml
Injekcijām
Epoetin delta
i.v./s.c.

2. LIETOŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

0,5 ml (20 000 SV/ml)

6. CITS

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA– INFORMĀCIJA LIETOTĀJAM

Dynepo 1 000 SV/0,5 ml šķīdums injekcijām pilnšļircē
Dynepo 2 000 SV/0,5 ml šķīdums injekcijām pilnšļircē
Dynepo 3 000 SV/0,3 ml šķīdums injekcijām pilnšļircē
Dynepo 4 000 SV/0,4 ml šķīdums injekcijām pilnšļircē
Dynepo 5 000 SV/0,5 ml šķīdums injekcijām pilnšļircē
Dynepo 6 000 SV/0,3 ml šķīdums injekcijām pilnšļircē
Dynepo 8 000 SV/0,4 ml šķīdums injekcijām pilnšļircē
Dynepo 10 000 SV/0,5 ml šķīdums injekcijām pilnšļircē
Epoetin delta

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tieši Jums. Tās nedrīkst dot citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Dynepo un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms Dynepo lietošanas
3. Kā lietot Dynepo
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Dynepo
6. Sīkāka informācija

1. KAS IR DYNEPO UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

Delta epoetīns ir cilvēka eritropoetīns, kas iegūts tehnoloģiskā procesā, ko dēvē par gēnu aktivāciju un kurā izmanto cilvēka šūnu kultūras. Delta epoetīns ir hormons, kas stimulē sarkano asins šūnu veidošanos kaulu smadzenēs. Sarkanās asins šūnas ir ļoti nozīmīgas, jo tās satur hemoglobīnu – olbaltumvielu, kas izklieš skābekli Jūsu organismā.

Dynepo lieto ar hronisku nieru mazspēju saistītas anēmijas simptomu (kas ietver nogurumu, vājumu un elpas trūkumu) ārstēšanai pieaugušiem pacientiem. Anēmija ir asins slimība, kas raksturīga ar samazinātu sarkano asins šūnu skaitu. Dynepo atļauts lietot pacientiem, kam veic dialīzi (asins attīrīšanas tehnika) un pacientiem, kam dialīzi neveic.

2. PIRMS DYNEPO LIETOŠANAS

Nelietojiet Dynepo šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret delta epoetīnu vai kādu citu Dynepo sastāvdaļu.
- Ja Jums ir grūti kontrolēt savu asinsspiedienu.

Īpaša piesardzība, lietojot Dynepo, nepieciešama šādos gadījumos

Jūsu ārsts stingri uzraudzīs Jūsu hemoglobīna koncentrāciju, lai to uzturētu mērķa diapazonā 10 – 12 g/dl un tādēļ viņam var būt atbilstoši jāmaina Dynepo deva. Dažkārt Jūsu individuālais hemoglobīna līmenis var būt virs vai zem šī ieteiktā mērķa līmeņa. Jūsu ārsts pielāgos devu tā, lai hemoglobīna koncentrācija pastāvīgi nebūtu virs 12g/dl, kas var būt saistīts ar lielāku kardiovaskulāro traucējumu

risku (piemēram, sirdslēkmes).

Jūsu asinsspiediens rūpīgi jākontrolē gan pirms Dynepo terapijas sākuma, gan tās laikā. Ja Jūsu asinsspiediens palielinās, Jūsu ārsts var nozīmēt Jums zāles, kas samazina asinsspiedienu, vai palielināt zāļu, ko pašlaik lietojat, lai samazinātu asinsspiedienu, devu. Var būt nepieciešams arī samazināt Jūsu Dynepo devu vai īslaicīgi pārtraukt terapiju.

Ja Jums ir stipras galvassāpes, durošas migrēnai līdzīgas galvassāpes vai lēkmes, Jums tūlīt jādodas pie ārsta. Tās var būt izteikta Jūsu asinsspiediena pieauguma sekas.

Dynepo terapijas laikā Jūsu ārsts noteiks dzelzs koncentrāciju Jūsu asinīs un var Jums nozīmēt dzelzi saturošus preparātus.

Jūsu ārsts kontrolēs dažādu ķīmisku vielu koncentrāciju Jūsu asinīs, tai skaitā kreatinīnu un kāliju.

Dialīzes laikā bieži ir nepieciešams palielināt antikoagulējošo preparātu devu, jo palielināts asins sarkano šūnu skaits var izraisīt dialīzē izmantojamo cauruļu blokādi.

Dynepo var nebūt piemērots pacientiem līdz 18 gadu vecumam, kā arī pacientiem ar nieru vai aknu slimībām.

Dynepo nedrīkst lietot veselīgiem cilvēkiem. Iespējamās smagas, tai skaitā letālas, reakcijas, kas skar sirdi uz asinsvadus.

Dynepo nav apstiprināts lietošanai vēža slimniekiem.

Citu zāļu lietošana

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, ko lietojat vai kuras pēdējā laikā esat lietojis, arī par tādām, ko izsniedz bez receptes.

Tomēr mijiedarbība ar citām zālēm Dynepo terapijas laikā līdz šim nav aprakstīta.

Dynepo ieņemšana ar ēdienu un dzērienu

Ēdiens un dzērieni neietekmē Dynepo.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Informējiet savu ārstu, ja Jums iestājusies grūtniecība, vai ja zīdāt bērnu, kā arī, ja domājat, ka varētu būt iestājusies grūtniecība.

Ārsts pieņems lēmumu, kāds ārstēšanas veids grūtniecības laikā Jums ir vislabākais.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ietekme uz transportlīdzekļu vadīšanas un mehānismu apkalpošanas spēju nav novērota.

3. KĀ LIETOT DYNEPO

Jūsu ārstam ir pieredze nieru mazspējas ārstēšanā un eritropoetīna lietošanā. Pirmo devu Jums ievadīs speciālists, jo retos gadījumos iespējamas alerģiska tipa reakcijas.

Dynepo var tikt ievadīts intravenozi (vēnā) vai subkutāni (zem ādas). Pacientiem, kam neveic hemodialīzi un intravenoza pieeja nav vienkārši iegūstama, Dynepo parasti ievada subkutāni. Ja preparātu ievada subkutāni, injekcijas vieta katru reizi jāmaina.

Jūsu Dynepo devu noteiks un, atbilstoši Jūsu vajadzībai, individuāli koriģēs ārsts.

Jūsu ārstam jāuztur Jūsu hemoglobīna līmenis mērķa diapazonā 10 – 12 g/dl. Dažkārt Jūsu individuālais hemoglobīna līmenis var būt zem vai virs šī ieteicamā mērķa līmeņa. Taču Jūsu hemoglobīna līmenis nedrīkst pastāvīgi pārsniegt 12 g/dl. Jūs tiksiet stingri uzraudzīts, lai nodrošinātu,

ka tiek lietota mazākā Dynepo deva, kas nodrošina adekvātu anēmijas simptomu kontroli.

Vienmēr lietojiet Dynepo, kā Jums to norādījis ārsts. Šaubu gadījumā sazinieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Sākmdeva parasti ir 50 SV/kg trīs reizes nedēļā, ja ievada intravenozi, vai 50 SV/kg divas reizes nedēļā, ja ievada subkutāni.

Balstdevu, lai nodrošinātu Jūsu hemoglobīna koncentrāciju mērķkoncentrācijas robežās, vēlāk noteiks ārsts.

Galvenokārt tāpēc, ka jaunu sarkano asins šūnu veidošanai nepieciešamas laiks, starp devas ievadi un Jūsu anēmijas stāvokļa uzlabojumu iespējams aptuveni 4 nedēļas ilgs starplaiks. Iespējams, ka Jūsu ārsts devu mainīs ne biežāk kā reizi mēnesī.

Pēc jebkurām devas izmaiņām Jums bieži (reizi nedēļā) veiks asins analīzes, līdz Jūsu hemoglobīna koncentrācija sasniegs mērķkoncentrāciju. Vēlāk Jūsu hemoglobīna koncentrācija jākontrolē ar regulāru intervālu.

Terapija ar Dynepo parasti ir ilgstoša.

Ja lietosiet lielāku devu Dynepo nekā nepieciešams

Dynepo devu robežas var būt ļoti plašas. Ja Jūs nejauši ievadāt sev pārāk lielu devu, pastāstiet par to savam ārstam. Var būt nepieciešams kontrolēt Jūsu asinis.

Ja esat aizmirsis lietot Dynepo

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu atsevišķas devas. Parastajā laikā ievadiet nākamo devu.

Ja Jūs pārtraucat lietot Dynepo

Nepārtrauciet lietot Dynepo, pirms neesat konsultējies(usies) ar savu ārstu vai farmaceitu.

Injicējot Dynepo patstāvīgi

Jūsu ārsts var izlemt, ka vislabāk būtu veikt Dynepo injekcijas patstāvīgi. Ārsts vai medicīnas māsa parādīs, kā izdarīt injekciju patstāvīgi. Nemēģiniet veikt injekciju patstāvīgi, ja neesat saņēmis(usi) apmācību.

Lai iegūtu informāciju par Dynepo injekciju izdarīšanu patstāvīgi, lasīt instrukcijas šī apraksta beigās.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, arī Dynepo var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja kāda blakusparādība kļūst nopietna, vai ja novērojat kādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas, lūdzam par tām ziņot ārstam vai farmaceitam.

Visbiežāk novērotās Dynepo izraisītās blakusparādības (1% līdz 10% pacientu) ir:

- asinsspiediena paaugstināšanās. Pat pacientiem ar normālu asinsspiedienu tas var izteikti paaugstināties, un jau paaugstināta asinsspiediena gadījumā stāvoklis var pasliktināties (skatīt apakšpunktu 2. "Pirms Dynepo lietošanas");
- ja Jums izdara hemodialīzi, uzlabojoties anēmijas stāvoklim, Jums iespējama dialīzes cauruļu blokāde (sarkano asins šūnu daudzuma pieaugums). Lai nepieļautu blokādi, bieži nepieciešams palielināt antikoagulējošo zāļu devu;
- galvassāpes.

Citas blakusparādības, kas parādās retāk (0,1% līdz 1% pacientu), ir nieze, sāpes, reakcijas injekcijas vietā (sāpīgums un asiņošana), gripas sindroms, caureja, nelabums.

Retos gadījumos aprakstīti krampji (retāk nekā 1 no 1000 pacientiem).

Dynepo var izraisīt arī Jūsu asins sastāva izmaiņas. Tās ietver sarkano asins šūnu un trombocītu skaita palielināšanos.

Iespējamās arī Jūsu asins ķīmiskā sastāva izmaiņas. Tās ietver kreatinīna un kālija koncentrācijas izmaiņas.

5. DYNEPO UZGLABĀŠANA

Uzglabāt zāles bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Nelietot pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts iepakojuma un pilnšļirces etiķetes pēc „EXP un Derīgs līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C). Lai pasargātu no gaismas, konteineru uzglabāt ārējā iepakojumā. Nesasaldēt.

Neatvērtas pilnšļirces atļauts uzglabāt ārpus ledusskapja maksimāli 5 dienas, ja tās tiek uzglabātas kontrolētā temperatūrā, kas zemāka par 25°C. 5 dienu termiņam ir jābeidzas pirms noteiktā derīguma termiņa, kas norādīts uz pilnšļirces uzlīmes pēc saīsinājuma „EXP”. Pēc 5 dienu uzglabāšanas pie temperatūras, kas zemāka par 25°C, ir jāiznīcina.

Šķīdums ir dzidrs, bez krāsas, tas ir līdzīgs ūdenim un tajā nav redzamu daļiņu. Nelietojiet, ja šķīdums ir duļķains vai tajā ir redzamas daļiņas. Pirms lietošanas šļirci nekratiet.

Pēc pirmās lietošanas reizes šļirce jāiznīcina.

Zāles nedrīkst izmest kopā ar saimniecības atkritumiem vai kanalizācijā. Vaicājiēt farmaceitam par nevajadzīgo zāļu likvidēšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Ko satur Dynepo

- Aktīvā viela ir delta epoetīns. 0,5 ml šķīduma satur 1 000 SV (Starptautiskās vienības) (2 000 SV/ml), 0,5 ml šķīduma satur 2 000 SV (4 000 SV/ml), 0,3 ml šķīduma satur 3 000 SV (10 000 SV/ml), 0,4 ml šķīduma satur 4 000 SV (10 000 SV/ml), 0,5 ml šķīduma satur 5 000 SV (10 000 SV/ml), 0,3 ml šķīduma satur 6 000 SV (20 000 SV/ml), 0,4 ml šķīduma satur 8 000 SV (20 000 SV/ml), vai 0,5 ml šķīduma satur 10 000 SV (20 000 SV/ml) delta epoetīna.
- Citas Dynepo sastāvdaļas ir nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts, nātrijs hidrogēnfosfāta heptahidrāts, polisorbāts 20, nātrijs hlorīds un ūdens injekcijām.

Dynepo satur mazāk nekā 1 mmol nātrijs (23 mg) vienā devā, t.i., praktiski "nātriju nesaturošs".

Dynepo ārējais izskats un iepakojums

Šķīdums injekcijām pilnšļircē.

Injekcijas šķīduma devas:

- 1 000 SV/0,5 ml
- 2 000 SV/0,5 ml
- 3 000 SV/0,3 ml
- 4 000 SV/0,4 ml
- 5 000 SV/0,5 ml
- 6 000 SV/0,3 ml

- 8 000 SV/0,4 ml
- 10 000 SV/0,5 ml

Pieejams iepakojumā, kurā ietilpst 6 pilnšļirces.

Dynepo ir dzidrs, bezkrāsains un ūdenim līdzīgs šķīdums injekcijām, kas satur delta epoteīnu.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Dynepo reģistrācijas apliecības īpašnieks ir Shire Pharmaceutical Contracts Ltd, Hampshire International Business Park, Chineham, Basingstoke, Hampshire, RG24 8EP, Lielbritānija.

Ražotājs ir Shire Human Genetic Therapies AB, Åldermansgatan 2, P.O. Box 1117, SE-221 04 Lund Zviedrija.

Zāles vairs nav reģistrētas

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību.

Belgique/België/Belgien,

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

Luxembourg/Luxemburg

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

**България/Česká Republika/ Danmark/ Eesti/
Ελλάδα/**

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

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,
Великобритани/Velká
Británie/Storbritannien/Ühendkuningriik/
Ηνωμένο Βασίλειο/United Kingdom/Bretland/
Lielbritānija/Jungtinė Karalystė/ Nagy-Britannia/
Verenigd Koninkrijk/ Storbritannia/ Wielka
Brytania/ Marea Britanie/ Velika Britanija/
Vel'ká Británia/ Iso-Britannia/Storbritannien
Tel/Tlf/Τηλ/Σίμι/Puh: +44 1256 894 894

Deutschland

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi apstiprināta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā
<http://www.ema.europa.eu/>.

Informācija par injekciju izdarīšanu patstāvīgi

Šajā sadaļā sniegta informācija par to, kā jāveic Dynepo injekcija patstāvīgi. Svarīgi ir, lai Jūs nemēģinātu izdarīt injekciju patstāvīgi, kamēr Jūsu ārsts vai medmāsa nav Jūs apmācījis. Dynepo šļirce ir aprīkota ar adatas aizsargu Jūsu aizsardzībai; Jūsu ārsts vai medicīnas māsa parādīs Jums, kā tas lietojams. Ja Jūs neesat pārliecināts(a) par injekcijas veikšanu, jeb Jums ir jautājumi, lūdzam vērsties pēc palīdzības pie Jūsu ārsta vai medicīnas māsas.

Kā es varu injicēt Dynepo pats(pati)?

Jums būs nepieciešams veikt injekcijas divas reizes nedēļā zemādas audos, t.i., subkutānas injekcijas. Jums nepieciešamā Dynepo deva var mainīties atkarībā no Jūsu svara un reakcijas uz terapiju. Jūsu ārsts vai medmāsa Jums pateiks, kāda Dynepo deva ir nepieciešama tieši Jums un cik bieži tā ir injicējama.

Jums nepieciešamais aprīkojums

Lai izdarītu subkutānu injekciju patstāvīgi, Jums būs nepieciešama jauna Dynepo pilnšļirce ar adatas aizsargu.

Kas man jādara, pirms es patstāvīgi izdaru Dynepo injekciju subkutāni?

1. Izņemiet no ledusskapja Dynepo pilnšļirci.
2. Nesakratiet pilnšļirci.
3. Pārliecinieties, ka tā ir pareizā deva, kādu Jums nozīmējis ārsts.
4. Pārbaudiet pilnšļirces derīguma termiņa datumu (EXP). Nelietojiet, ja ir pagājusī norādītā mēneša pēdējā diena.
5. Pārbaudiet Dynepo izskatu. Tam jābūt dzidram. Ja tas ir duļķains vai tajā ir sīkas daļiņas, Jūs nedrīkstat to lietot.
6. Lai injekcija būtu komfortablāka, ļaujiet, lai pilnšļirce atrodas 30 minūtes ilgi apkārtējā gaisā, lai sasniegtu istabas temperatūru vai paturiet pilnšļirci dažas minūtes, sasildot to delnā. **Nesildiet** Dynepo nekādā citā veidā (piemēram, mikroviļņu krāsnī vai karstā ūdenī).
7. **Nenoņemiet** pilnšļirces iepakojumu, iekams neesat gatavi veikt injekciju.
8. **Rūpīgi nomazgājiet rokas.**

Atrodiet komfortablu, labi apgaismotu vietu un novietojiet Dynepo pilnšļirci aizsniedzamā vietā.

Kā man jāpagatavo Dynepo injekcija?

Pirms Jūs injicējat Dynepo, Jums jāveic sekojošais:

1. Satveriet pilnšļirces ierīci aiz sāniem un lēni noņemiet plastmasas iepakojumu un gumijas aizsargu no adatas, nesaliecot to. Turiet taisni. Nepieskarieties adatai un nebīdiet virzuli.
2. Jūs varat konstatēt, ka pilnšļircē ir mazs gaisa burbulis. Jums nav nepieciešams šo burbuli izvadīt pirms injicēšanas. Šķīduma injicēšana ar gaisa burbuli nav bīstama.
3. Tagad Jūs varat lietot pilnšļirci.

Kurā vietā man ir jāinjicē?

Vispiemērotākās vietas injekcijas izdarīšanai patstāvīgi ir:

- Augšstilba augšējā daļa; un
- Vēders, izņemot zonu ap nabu.

Katru reizi izvēlieties injekcijai citu vietu. Ja Jums injicē kāds cits, injekciju var izdarīt augšdelma aizmugurējā pusē.

Kā man jāizdara injekcija?

1. Notīriet ādu un tad satveriet ādu starp rādītājpirkstu un īkšķi, nespiežot to.
2. Ievadiet adatu ādā, visā tās garumā, kā parādījis Jūsu ārsts vai medicīnas māsa.
3. Lēni pavelciet virzuli un pārliecinieties, ka nav caurdurts asinsvads. Ja Jūs redzat pilnšļircē asinis, izņemiet adatu un ievadiet to citur.

4. Injicējiet šķīdumu, spiežot virzuli lēni un vienmērīgi, turot ar pirkstiem satvertu šļirces korpusu un visu laiku turot ādu saspiestu.
5. Nodrošiniet, ka Jūs injicējat tikai tik lielu devu, kā noteicis Jūsu ārsts vai medicīnas māsa.
6. Pēc šķīduma injicēšanas izņemiet adatu un atlaidiet ādu.
7. Atlaidiet virzuli, ļaujot šļircei virzīties uz augšu ierīces iekšienē līdz adata pilnībā ir aizsargāta
8. Izmantojiet pilnšļirci tikai vienai injekcijai.

Atcerieties

Ja Jums rodas problēmas, lūdzu, nebaidieties vērsties pie Jūsu ārsta vai medicīnas māsas pēc palīdzības un padoma.

Izlietoto pilnšļirču likvidēšana

Jūs Dynepo pilnšļirce ir aprīkota ar adatas aizsargu, lai novērstu adatas dūriena ievainojumus pēc šļirces lietošanas un tāpēc speciāli piesardzības pasākumi likvidēšanai nav nepieciešami.