

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dynepo 1.000 IE/0,5 ml, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

De voorgevulde spuiten bevatten 1.000 IE per 0,5 ml (2.000 IE/ml), van de actieve stof epoëtine delta. Epoëtine delta wordt geproduceerd cellijn in humane cellen (HT-1080) met behulp van genactiveringstechnologie.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

Helder, kleurloos en waterachtig.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dynepo is geïndiceerd voor de behandeling van symptomatische anemie geassocieerd met chronische nierinsufficiëntie (CRI) bij volwassen patiënten. Het kan worden gebruikt bij dialysepatiënten en bij patiënten die niet worden gedialyseerd.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Dynepo dient te worden opgestart door artsen die ervaring hebben met de behandeling van anemie geassocieerd met CRI.

De dosering Dynepo moet individueel worden aangepast om het hemoglobinegehalte binnen het streefbereik van 10 tot 12 g/dl te houden.

Symptomen en sequelae van anemie kunnen variëren al naar gelang leeftijd, geslacht en algehele ernst van de aandoening; een evaluatie door een arts van de klinische ontwikkeling en conditie van de individuele patiënt is noodzakelijk. Dynepo moet ofwel onderhuids ofwel intraveneus worden toegediend om de hemoglobine niet hoger te laten stijgen dan 12 g/dl (7,5 mmol/l). Onderhuids gebruik verdient de voorkeur bij patiënten die geen hemodialyse krijgen om punctie van de perifere venen te vermijden.

Omwille van de intra-patiënt variabiliteit kunnen in bepaalde gevallen individuele hemoglobinewaarden voor een patiënt hoger en lager liggen dan het gewenste hemoglobineniveau. Hemoglobinevariabiliteit moet worden aangepakt via dosismanagement, met aandacht voor het doelbereik van hemoglobine dat ligt tussen 10 g/dl en 12 g/dl (7,5 mmol/l). Een aanhoudende hemoglobinespiegel hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) moet worden vermeden; richtlijnen voor adequate dosisaanpassing voor het geval de hemoglobinewaarden 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijden, worden hieronder beschreven (zie Dosisbepaling hieronder).

Een stijging van de hemoglobine van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) over een vier weken durende periode moet worden vermeden. Als dit voorkomt, moet een adequate dosisaanpassing gebeuren zoals voorzien.

Patiënten moeten nauwkeurig worden gevolgd om te zorgen dat de laagste goedgekeurde dosis Dynepo wordt gebruikt om een adequate controle van de symptomen van anemie te bewerkstelligen.

Aanpassen van de dosering

De aanvangsdosis is 50 IE/kg lichaamsgewicht drie maal per week bij intraveneuze toediening, bij subcutane toediening twee maal per week 50 IE/kg lichaamsgewicht.

Het is niet noodzakelijk om erytropoëtine te gebruiken gedurende de eerste drie maanden na het starten met peritoneale dialyse omdat een toename van hemoglobine vaak voorkomt gedurende deze periode.

Er dient voldoende tijd genomen te worden om de reactie van de patiënt op een dosis Dynepo te bepalen voordat de dosering wordt aangepast. Omdat er tijd nodig is voor de erytropoëse, kan er ongeveer 4 weken zitten tussen het tijdstip van dosisaanpassing (opstarten, verhogen, verlagen of staken) en een significant verschil in het hemoglobinegehalte. Daarom dient de dosering niet vaker dan eenmaal per maand te worden aangepast, tenzij dit klinisch geïndiceerd is.

De dosering dient met 25% - 50 % te worden verlaagd of de behandeling tijdelijk stopgezet en daarna opnieuw gestart met een lagere dosering als:

- het hemoglobinegehalte 12 g/dl bereikt
- de snelheid waarmee het hemoglobinegehalte toeneemt, hoger is dan 2 g/dl in een periode van 4 weken.

De dosis dient met 25% - 50% te worden verhoogd als:

- het hemoglobinegehalte onder de 10 g/dl zakt
- de snelheid waarmee het hemoglobinegehalte toeneemt, lager is dan 0,7 g/dl in een periode van 4 weken.

Toediening

Dynepo kan intraveneus of subcutaan worden toegediend. Subcutane zelftoediening kan worden toegepast na training door een medische zorgverlener.

Bij subcutane injecties moet de gehele lengte van de naald loodrecht worden ingebracht in de huidplooi die tussen duim en wijsvinger wordt vastgehouden. De huidplooi moet tijdens het injecteren worden vastgehouden.

Gooi de spuit na het eerste eenmalige gebruik weg.

Bijzondere patiëntengroepen

Dynepo wordt niet geïndiceerd voor de behandeling van anemie in verband met kanker.

Er is geen dosisaanpassing nodig voor oudere patiënten.

Patiënten met homozygote sikkelcelziekte en nierfalen dienen waar mogelijk gehandhaafd te worden op een totale hemoglobineconcentratie tussen 7 en 9 g/dl.

De ervaring bij kinderen is beperkt.

Door een beperkte ervaring kon de werkzaamheid en veiligheid van Dynepo niet worden vastgesteld bij patiënten met een leverfunctiestoornis.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

Niet onder controle zijnde hypertensie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij patiënten met chronisch nierfalen, mag de onderhoudsconcentratie van hemoglobine de bovenste limiet van de doelconcentratie van hemoglobine aanbevolen in rubriek 4.2, niet overschrijden.

In klinisch onderzoek werd een verhoogd risico op overlijden en ernstige cardiovasculaire voorvallen genoteerd wanneer erythropoïesestimulerende middelen (ESA's) werden toegediend om een

hemoglobine hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) te bereiken.

Gecontroleerde klinische studies hebben geen significante voordelen aangetoond die toe te schrijven zijn aan de toediening van epoëtinen wanneer het hemoglobinegehalte stijgt boven het niveau dat noodzakelijk is om symptomen van anemie onder controle te houden en om een bloedtransfusie te vermijden.

Hypertensie

De meeste patiënten met chronisch nierfalen hebben een voorgeschiedenis met hypertensie. Bij patiënten die Dynepo gebruiken kan zich een verhoging van de bloeddruk of een verergering van de bestaande hypertensie voordoen.

Daarom dient de bloeddruk van patiënten die met Dynepo worden behandeld, extra te worden bewaakt en gereguleerd. De bloeddruk dient aan het begin en tijdens de behandeling voldoende te worden gereguleerd om acute complicaties als hypertensieve encefalopathie en daarmee verwante complicaties (epileptische aanvallen, hersenbloeding) te vermijden. Als deze reacties optreden, is onmiddellijke hulp van een arts en intensieve medische zorg vereist. Er dient speciale aandacht te worden besteed aan stekende migraine-achtige hoofdpijnen als een mogelijk waarschuwingssignaal.

Stijging van de bloeddruk kan een behandeling met antihypertensiva of verhoging van de dosering van al bestaande antihypertensieve behandeling vereisen. Daarnaast moet er een vermindering van de toe te dienen dosis Dynepo worden overwogen. Als de bloeddrukwaarden hoog blijven, kan een tijdelijke onderbreking van de behandeling met Dynepo nodig zijn.

Zodra de hypertensie met behulp van een intensievere therapie gereguleerd is, dient de behandeling met Dynepo opnieuw gestart te worden met een lagere dosis.

Beoordeling van het ijzergehalte

Tijdens de behandeling met Dynepo kan er zich een absoluut of functioneel ijzertekort ontwikkelen. Dit is de meest voorkomende oorzaak van een onvolledige respons op een erytropoëtine-behandeling. Daarom dienen ijzerparameters van de patiënt, inclusief de transferrineverzadiging en het serumferritinegehalte, voorafgaand aan en tijdens de behandeling met Dynepo, te worden beoordeeld. De transferrineverzadiging dient tenminste 20% te zijn, en het ferritine gehalte dient tenminste 100 ng/ml te zijn. Als de transferrineverzadiging onder de 20% zakt of als het ferritine gehalte onder de 100 ng/ml zakt, dient er ijzer toegediend te worden. Bijna alle patiënten hebben uiteindelijk extra ijzer nodig om de transferrineverzadiging en het ferritine gehalte te verhogen of te handhaven op waarden die voldoende ondersteuning bieden aan de door Dynepo gestimuleerde erythropoëse. Anemie bij epoëtine resistente of hyporesponsieve patiënten die niet reageren op 20.000 IE/week dienen te worden onderzocht, met verwijzing naar een hematoloog.

Bij een patiënt bij wie het ijzergehalte voldoende is, maar die onvoldoende respons vertoont op de Dynepo-behandeling, dienen de volgende aandoeningen geëvalueerd en indien mogelijk behandeld te worden:

- Infectie/ontsteking
- Occult bloedverlies
- Hyperparathyroïdie / Ostitis fibrosa cystica
- Aluminiumintoxicatie
- Hemoglobinopathie, bijvoorbeeld thalassemie of sikkelcelanemie
- Vitaminedeficiëntie, dat wil zeggen foliumzuur- of vitamine-B12-deficiëntie
- Hemolyse
- Maligne ziektes waaronder multipel myelomen en myelodysplastisch syndroom
- Ondervoeding.

Laboratoriumonderzoek

Het wordt aanbevolen om regelmatig het bloedbeeld te bepalen en een bloedplaatjestelling uit te voeren.

Het hemoglobinegehalte dient eenmaal per week beoordeeld te worden totdat het zich in het beoogde streefbereik heeft gestabiliseerd en de onderhoudsdosering is vastgesteld. Na iedere dosisaanpassing

dient het hemoglobinegehalte eveneens eenmaal per week bepaald te worden totdat het zich binnen het streefbereik heeft gestabiliseerd. Het hemoglobinegehalte dient daarna regelmatig gecontroleerd te worden.

Serumwaarden zoals, creatinine en kalium dienen tijdens de Dynepo-behandeling regelmatig gecontroleerd te worden.

Overige

Hoewel het niet bij Dynepo is waargenomen, wordt aanbevolen de eerste dosis onder medisch toezicht toe te dienen, daar er bij het gebruik van erytropoëetine anafylactische reacties kunnen optreden.

Het gebruik van Dynepo bij nefrosclerotische patiënten, die nog geen dialyse ondergaan, dient individueel bepaald te worden, omdat een mogelijke versnelling van de progressie van de nierinsufficiëntie niet met zekerheid kan worden uitgesloten.

Tijdens hemodialyse kunnen patiënten die met Dynepo worden behandeld een verhoogde antistollingstherapie nodig hebben om stolling van de arterioveneuze shunt te voorkomen.

Misbruik van epoëetine door gezonde personen kan leiden tot een overmatige stijging van de hemoglobine- en hematocrietwaarden. Dit kan samengaan met levensbedreigende cardiovasculaire complicaties.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen interactiestudies uitgevoerd.

Er zijn geen interacties gemeld tijdens de Dynepo-behandeling tijdens klinische studies.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap: dieronderzoeken zijn onvoldoende met betrekking tot de invloed op de zwangerschap (zie rubriek 5.3). Het mogelijke risico voor de mens is onbekend. Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van dit geneesmiddel aan zwangere vrouwen

In geval van gebruik gedurende zwangerschap, dient gelijktijdige ijzersubstitutie bij de moeder te worden overwogen.

Lactatie: Er zijn geen gegevens beschikbaar over de uitscheiding van Dynepo in de moedermelk. Omdat er veel stoffen worden uitgescheiden in de moedermelk is voorzichtigheid geboden wanneer Dynepo wordt toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Dynepo heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Bij ongeveer 10% van de patiënten kan een bijwerking door het geneesmiddel worden verwacht. De meest voorkomende zijn hypertensie, kathetergerelateerde trombose en hoofdpijn. Klinische ervaring met epoëetine suggereert dat het risico op hypertensie en trombose kan worden verminderd door de dosis te titreren om daarmee hemoglobinewaarden tussen 10 en 12 g/dl te bereiken.

Het voorkomen van bijwerkingen die tijdens behandeling met Dynepo werden waargenomen is hieronder in een tabel weergegeven. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst:

<u>Tractus</u>	<u>Vaak</u> (>1/100, <1/10)	<u>Soms</u> (>1/1.000, <1/100)	<u>Zelden</u> (>1/10.000, <1/1.000)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen:		Polycytemie Thrombocytose	
Zenuwstelselaandoeningen:	Hoofdpijn		Convulsies
Bloedvataandoeningen:	Hypertensie		
Maagdarmsstelselaandoeningen:		Diarree Nausea	
Huid- en onderhuidaandoeningen:		Pruritus	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:	Toegangsplaats gerelateerde trombose	Pijn Reactie op de injectieplaats (bijv. pijn, bloeding) Griepsyndroom	

Verhoogde serumwaarden zoals creatinine en kalium werden geobserveerd (zie rubriek 4.4).

4.9 Overdosering

De maximale dosis epoëtine delta die veilig kan worden toegediend in een enkele of meerdere dosis is niet bepaald.

Als de hemoglobine/hematocrietwaarden niet zorgvuldig worden bewaakt en de dosis overeenkomstig wordt aangepast kan de behandeling resulteren in polycytemie. Als het beoogde streefbereik wordt overschreden, dient de behandeling met epoëtine delta tijdelijk te worden gestaakt totdat het hemoglobine / hematocriet weer binnen het streefbereik ligt. De behandeling met epoëtine delta kan daarna opnieuw gestart worden met een lagere dosering (zie rubriek 4.2).

Als er ernstige polycytemie optreedt, kunnen conventionele methodes (flebotomie) geïndiceerd zijn om het hemoglobinegehalte te verlagen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Preparaten tegen bloedarmoede, ATC-code: B03XA.

Erytropoëtine is een glycoproteïne dat de aanmaak van erythrocyten uit precursors van het stamcelcompartiment stimuleert. Het werkt als een mitosestimulerende factor en als differentiatie-stimulerend hormoon.

De biologische werkzaamheid van erytropoëtine is bij verscheidene proefdiermodellen in vivo (ratten en honden) aangetoond na intraveneuze en subcutane toediening. Na toediening van epoëtine delta stijgt het aantal erythrocyten, de Hb-waarden en de reticulocytentellingen, evenals de snelheid waarmee ⁵⁹Fe wordt geïncorporeerd.

Gedurende de klinische studies waren er gebaseerd op de klinische respons geen aanwijzingen dat er zich bij mensen neutraliserende antilichamen tegen epoëtine delta ontwikkelen.

Als de toediening wordt stopgezet, zakken de erytropoëtische parameters in 1-3 maanden weer terug

naar het uitgangsniveau. Na subcutane toediening wordt een vergelijkbaar patroon van erytropoëtische stimulatie gezien als na intraveneuze toediening.

Patiënten met kanker

Dynepo is niet geïndiceerd voor de behandeling van met kanker geassocieerde anemie.

Erytropoëtine is een groeifactor die hoofdzakelijk de aanmaak van rode bloedcellen stimuleert. Erytropoëtine receptoren kunnen op het oppervlak voorkomen van een aantal tumorcellen.

Overleving en tumorprogressie werden onderzocht in vijf grote gecontroleerde studies van epoëtine alfa, beta en darbepoëtine alfa, waarbij in totaal 2833 patiënten waren betrokken; vier van de studies waren dubbelblinde placebogecontroleerde studies en een was een openlabel studie. Twee van de studies recruteerden patiënten die met chemotherapie werden behandeld. De doelconcentratie van hemoglobine in twee studies was >13 g/dl; in de overige drie studies was dat 12-14 g/dl. In de openlabel studie was er geen verschil in de algemene overleving tussen patiënten behandeld met recombinante humane erythropoëtine en de controlegroepen. In de vier placebogecontroleerde studies lagen de hazard ratios voor algemene overleving tussen 1,25 en 2,47 in het voordeel van de controlegroepen. De studies hebben een consistente onverklaarbare statistisch significante grotere mortaliteit aangetoond bij patiënten die anemie hadden geassocieerd met verschillende vaak voorkomende carcinomen en die recombinante humane erythropoëtine kregen, in vergelijking met de controlegroepen. De algehele overlevingsresultaten in de trials kon niet op bevredigende wijze worden verklaard door de verschillen in voorkomen van trombose en eraan gerelateerde complicaties tussen de patiënten die recombinante humane erythropoëtine kregen en de patiënten in de controlegroep.

Een systematische beoordeling werd eveneens uitgevoerd bij meer dan 9000 kankerpatiënten die deelnamen aan 57 klinische trials. Meta-analyse van algemene overlevingsgegevens gaven een hazard ratio punt schatting van 1,08 in het voordeel van de controlegroepen (95% CI: 0,99 , 1,18; 42 trials en 8167 patiënten). Een verhoogd relatief risico op trombo-embolische voorvallen (RR 1,67 , 95% CI: 1,35 , 2,06 , 35 trials en 6769 patiënten) werd waargenomen bij patiënten die werden behandeld met recombinante humane erytropoëtine. Er bestaat dus consistent bewijs dat de aanname rechtvaardigt dat er aanzienlijke schade kan optreden bij patiënten met kanker die met recombinante humane erytropoëtine worden behandeld. De mate waarin deze resultaten van toepassing zijn op de toediening van recombinante humane erytropoëtine aan patiënten met kanker, behandeld met chemotherapie om hemoglobineconcentraties te bereiken van minder dan 13 g/dl, is niet duidelijk omdat weinig patiënten met deze kenmerken werden geïnccludeerd in de gecontroleerde gegevens. Overlevingsresultaten en tumorprogressie bij kankerpatiënten behandeld met Dynepo voor anemie geassocieerd met chronisch nierfalen, werden niet onderzocht. De mate waarin de resultaten geobserveerd in de hierboven beschreven klinische studies op deze patiëntpopulatie van toepassing kunnen zijn, is niet duidelijk, specifiek in acht genomen dat de doseringen toegediend voor de renale indicatie lager zijn dan voor de kankerindicatie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van erytropoëtine na toediening van epoëtine delta is onderzocht bij gezonde vrijwilligers en bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie. Na het toedienen van intraveneuze doses benadert het verdelingsvolume het totale bloedvolume en varieert van 0,063 tot 0,097 l/kg. De eliminatiehalfwaardetijd ligt bij patiënten tussen de 4,7 en 13,2 uur. Bij gezonde personen is de halfwaardetijd ongeveer 50% korter. Na doses tussen 50 IE/kg tot 300 IE/kg worden meetbare concentraties erytropoëtine gedurende tenminste 24 uur in het serum gehandhaafd. Blootstelling aan erytropoëtine na toediening van Dynepo neemt proportioneel toe bij patiënten die 50 IE/kg tot 300 IE/kg intraveneus kregen toegediend. Er werd geen accumulatie van epoëtine delta waargenomen na herhaalde intraveneuze toediening drie maal per week. De piekserum concentraties voor subcutaan toegediend epoëtine delta treden tussen 8 en 36 uur na injectie op. De halfwaardetijd van subcutaan toegediend epoëtine delta is langer dan bij intraveneuze toediening en ligt bij patiënten tussen de 27 tot 33 uur. De biologische beschikbaarheid van subcutaan toegediend epoëtine delta ligt tussen 26% en 36%.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In dieronderzoeken uitgevoerd met zowel Dynepo en epoëtine alfa bij zwangere vrouwelijke ratten en konijnen, is er geen teratogeen effect aangetoond, maar wel klassegerelateerde omkeerbare effecten op de groei en hematopoëse bij het nageslacht.

De effecten in niet-klinische studies werden alleen waargenomen bij blootstellingen die voldoende hoger waren dan de maximale humane blootstelling, wat een gering belang aangaf voor klinisch gebruik.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Monobasisch natriumfosfaat, monohydraat

Dibasisch natriumfosfaat, heptahydraat

Polysorbaat 20

Natriumchloride

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In afwezigheid van studies naar de verenigbaarheid mag dit geneesmiddel niet worden gemengd met enig ander product.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

In een koelkast bewaren bij 2 °C – 8 °C.

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaar de spuiten in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Ongeopende voorgevulde spuiten kunnen in de koelkast maximaal één periode van 5 dagen bewaard worden bij een temperatuur van minder dan 25 °C. De herziene uiterste gebruiksdatum voor opslag bij minder dan 25 °C mag de uiterste gebruiksdatum die in overeenstemming is met de houdbaarheidsduur van 24 maanden niet overschrijden. De voorgevulde spuiten moeten na 5 dagen bewaard te zijn bij een temperatuur van minder dan 25 °C, weggegooid worden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Voorgevulde Type I glazen spuit met bromobutyl rubberen stop, met stijf natuurrubber afgedichte 27

G roestvrijstalen naald, polystyreen naaldafschermkapje, polystyrene zuigerstang en naaldbeschermer.

Verpakkingen met 6 voorgevulde spuiten zijn verkrijgbaar.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van een gebruikt geneesmiddel of afvalmaterialen afgeleid van een dergelijk geneesmiddel en overige methoden van hantering van het product.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Bij subcutane toediening, dient de injectieplaats bij iedere toediening te worden afgewisseld.

Controleer voorafgaand aan gebruik de voorgevulde spuit. De oplossing mag alleen worden gebruikt als deze helder en kleurloos is, er geen vaste deeltjes zichtbaar zijn en het er waterachtig uitziet. Schud de spuit niet. Door langdurig stevig schudden kan denaturatie van de werkzame stof optreden.

De spuit is vooraf gevuld en voorzien van een naaldbeschermer om te voorkomen dat men zich prikt aan de naald. De normale werking wordt hierdoor niet beïnvloed en de naald kan in het instrument worden gedraaid. Dien de vereiste hoeveelheid toe. Wanneer de injectie is toegediend, bedekt naaldbeschermer de naald bij het loslaten van de zuiger. Laat de spuit omhoog komen totdat de gehele naald is bedekt.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd
Hampshire International Business Park
Chineham, Basingstoke
Hampshire RG24 6EP
Verenigd Koninkrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/02/211/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENGING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunning: 18 maart 2002
Datum van de laatste hernieuwing 18 maart 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dynepo 2.000 IE/0,5 ml, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

De voorgevulde spuiten bevatten 2.000 IE per 0,5 ml (4.000 IE/ml), van de actieve stof epoëtine delta. Epoëtine delta wordt geproduceerd cellijn in humane cellen (HT-1080) met behulp van genactiveringstechnologie.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

Helder, kleurloos en waterachtig.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dynepo is geïndiceerd voor de behandeling van symptomatische anemie geassocieerd met chronische nierinsufficiëntie (CRI) bij volwassen patiënten. Het kan worden gebruikt bij dialysepatiënten en bij patiënten die niet worden gedialyseerd.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Dynepo dient te worden opgestart door artsen die ervaring hebben met de behandeling van anemie geassocieerd met CRI.

De dosering Dynepo moet individueel worden aangepast om het hemoglobinegehalte binnen het streefbereik van 10 tot 12 g/dl te houden.

Symptomen en sequelae van anemie kunnen variëren al naar gelang leeftijd, geslacht en algehele ernst van de aandoening; een evaluatie door een arts van de klinische ontwikkeling en conditie van de individuele patiënt is noodzakelijk. Dynepo moet ofwel onderhuids ofwel intraveneus worden toegediend om de hemoglobine niet hoger te laten stijgen dan 12 g/dl (7,5 mmol/l). Onderhuids gebruik verdient de voorkeur bij patiënten die geen hemodialyse krijgen om punctie van de perifere venen te vermijden.

Omwille van de intra-patiënt variabiliteit kunnen in bepaalde gevallen individuele hemoglobinewaarden voor een patiënt hoger en lager liggen dan het gewenste hemoglobineniveau. Hemoglobinevariabiliteit moet worden aangepakt via dosismanagement, met aandacht voor het doelbereik van hemoglobine dat ligt tussen 10 g/dl en 12 g/dl (7,5 mmol/l). Een aanhoudende hemoglobinespiegel hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) moet worden vermeden; richtlijnen voor adequate dosisaanpassing voor het geval de hemoglobinewaarden 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijden, worden hieronder beschreven (zie Dosisbepaling hieronder).

Een stijging van de hemoglobine van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) over een vier weken durende periode moet worden vermeden. Als dit voorkomt, moet een adequate dosisaanpassing gebeuren zoals voorzien.

Patiënten moeten nauwkeurig worden gevolgd om te zorgen dat de laagste goedgekeurde dosis Dynepo wordt gebruikt om een adequate controle van de symptomen van anemie te bewerkstelligen.

Aanpassen van de dosering

De aanvangsdosis is 50 IE/kg lichaamsgewicht drie maal per week bij intraveneuze toediening, bij subcutane toediening twee maal per week 50 IE/kg lichaamsgewicht.

Het is niet noodzakelijk om erytropoëtine te gebruiken gedurende de eerste drie maanden na het starten met peritoneale dialyse omdat een toename van hemoglobine vaak voorkomt gedurende deze periode.

Er dient voldoende tijd genomen te worden om de reactie van de patiënt op een dosis Dynepo te bepalen voordat de dosering wordt aangepast. Omdat er tijd nodig is voor de erytropoëse, kan er ongeveer 4 weken zitten tussen het tijdstip van dosisaanpassing (opstarten, verhogen, verlagen of staken) en een significant verschil in het hemoglobinegehalte. Daarom dient de dosering niet vaker dan eenmaal per maand te worden aangepast, tenzij dit klinisch geïndiceerd is.

De dosering dient met 25% - 50 % te worden verlaagd of de behandeling tijdelijk stopgezet en daarna opnieuw gestart met een lagere dosering als:

- het hemoglobinegehalte 12 g/dl bereikt
- de snelheid waarmee het hemoglobinegehalte toeneemt, hoger is dan 2 g/dl in een periode van 4 weken.

De dosis dient met 25% - 50% te worden verhoogd als:

- het hemoglobinegehalte onder de 10 g/dl zakt
- de snelheid waarmee het hemoglobinegehalte toeneemt, lager is dan 0,7 g/dl in een periode van 4 weken.

Toediening

Dynepo kan intraveneus of subcutaan worden toegediend. Subcutane zelftoediening kan worden toegepast na training door een medische zorgverlener.

Bij subcutane injecties moet de gehele lengte van de naald loodrecht worden ingebracht in de huidplooi die tussen duim en wijsvinger wordt vastgehouden. De huidplooi moet tijdens het injecteren worden vastgehouden.

Gooi de spuit na het eerste eenmalige gebruik weg.

Bijzondere patiëntengroepen

Dynepo wordt niet geïndiceerd voor de behandeling van anemie in verband met kanker.

Er is geen dosisaanpassing nodig voor oudere patiënten.

Patiënten met homozygote sikkelcelziekte en nierfalen dienen waar mogelijk gehandhaafd te worden op een totale hemoglobineconcentratie tussen 7 en 9 g/dl.

De ervaring bij kinderen is beperkt.

Door een beperkte ervaring kon de werkzaamheid en veiligheid van Dynepo niet worden vastgesteld bij patiënten met een leverfunctiestoornis.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

Niet onder controle zijnde hypertensie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij patiënten met chronisch nierfalen, mag de onderhoudsconcentratie van hemoglobine de bovenste limiet van de doelconcentratie van hemoglobine aanbevolen in rubriek 4.2, niet overschrijden.

In klinisch onderzoek werd een verhoogd risico op overlijden en ernstige cardiovasculaire voorvallen genoteerd wanneer erythropoïesestimulerende middelen (ESA's) werden toegediend om een

hemoglobine hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) te bereiken.

Gecontroleerde klinische studies hebben geen significante voordelen aangetoond die toe te schrijven zijn aan de toediening van epoëtinen wanneer het hemoglobinegehalte stijgt boven het niveau dat noodzakelijk is om symptomen van anemie onder controle te houden en om een bloedtransfusie te vermijden.

Hypertensie

De meeste patiënten met chronisch nierfalen hebben een voorgeschiedenis met hypertensie. Bij patiënten die Dynepo gebruiken kan zich een verhoging van de bloeddruk of een verergering van de bestaande hypertensie voordoen.

Daarom dient de bloeddruk van patiënten die met Dynepo worden behandeld, extra te worden bewaakt en gereguleerd. De bloeddruk dient aan het begin en tijdens de behandeling voldoende te worden gereguleerd om acute complicaties als hypertensieve encefalopathie en daarmee verwante complicaties (epileptische aanvallen, hersenbloeding) te vermijden. Als deze reacties optreden, is onmiddellijke hulp van een arts en intensieve medische zorg vereist. Er dient speciale aandacht te worden besteed aan stekende migraine-achtige hoofdpijnen als een mogelijk waarschuwingssignaal.

Stijging van de bloeddruk kan een behandeling met antihypertensiva of verhoging van de dosering van al bestaande antihypertensieve behandeling vereisen. Daarnaast moet er een vermindering van de toe te dienen dosis Dynepo worden overwogen. Als de bloeddrukwaarden hoog blijven, kan een tijdelijke onderbreking van de behandeling met Dynepo nodig zijn.

Zodra de hypertensie met behulp van een intensievere therapie gereguleerd is, dient de behandeling met Dynepo opnieuw gestart te worden met een lagere dosis.

Beoordeling van het ijzergehalte

Tijdens de behandeling met Dynepo kan er zich een absoluut of functioneel ijzertekort ontwikkelen. Dit is de meest voorkomende oorzaak van een onvolledige respons op een erytropoëtine-behandeling. Daarom dienen ijzerparameters van de patiënt, inclusief de transferrineverzadiging en het serumferritinegehalte, voorafgaand aan en tijdens de behandeling met Dynepo, te worden beoordeeld. De transferrineverzadiging dient tenminste 20% te zijn, en het ferritine gehalte dient tenminste 100 ng/ml te zijn. Als de transferrineverzadiging onder de 20% zakt of als het ferritine gehalte onder de 100 ng/ml zakt, dient er ijzer toegediend te worden. Bijna alle patiënten hebben uiteindelijk extra ijzer nodig om de transferrineverzadiging en het ferritine gehalte te verhogen of te handhaven op waarden die voldoende ondersteuning bieden aan de door Dynepo gestimuleerde erythropoëse. Anemie bij epoëtine resistente of hyporesponsieve patiënten die niet reageren op 20.000 IE/week dienen te worden onderzocht, met verwijzing naar een hematoloog.

Bij een patiënt bij wie het ijzergehalte voldoende is, maar die onvoldoende respons vertoont op de Dynepo-behandeling, dienen de volgende aandoeningen geëvalueerd en indien mogelijk behandeld te worden:

- Infectie/ontsteking
- Occult bloedverlies
- Hyperparathyroïdie / Ostitis fibrosa cystica
- Aluminiumintoxicatie
- Hemoglobinopathie, bijvoorbeeld thalassemie of sikkelcelanemie
- Vitaminedeficiëntie, dat wil zeggen foliumzuur- of vitamine-B12-deficiëntie
- Hemolyse
- Maligne ziektes waaronder multipel myelomen en myelodysplastisch syndroom
- Ondervoeding.

Laboratoriumonderzoek

Het wordt aanbevolen om regelmatig het bloedbeeld te bepalen en een bloedplaatjestelling uit te voeren.

Het hemoglobinegehalte dient eenmaal per week beoordeeld te worden totdat het zich in het beoogde streefbereik heeft gestabiliseerd en de onderhoudsdosering is vastgesteld. Na iedere dosisaanpassing

dient het hemoglobinegehalte eveneens eenmaal per week bepaald te worden totdat het zich binnen het streefbereik heeft gestabiliseerd. Het hemoglobinegehalte dient daarna regelmatig gecontroleerd te worden.

Serumwaarden zoals, creatinine en kalium dienen tijdens de Dynepo-behandeling regelmatig gecontroleerd te worden.

Overige

Hoewel het niet bij Dynepo is waargenomen, wordt aanbevolen de eerste dosis onder medisch toezicht toe te dienen, daar er bij het gebruik van erytropoëetine anafylactische reacties kunnen optreden.

Het gebruik van Dynepo bij nefrosclerotische patiënten, die nog geen dialyse ondergaan, dient individueel bepaald te worden, omdat een mogelijke versnelling van de progressie van de nierinsufficiëntie niet met zekerheid kan worden uitgesloten.

Tijdens hemodialyse kunnen patiënten die met Dynepo worden behandeld een verhoogde antistollingstherapie nodig hebben om stolling van de arterioveneuze shunt te voorkomen.

Misbruik van epoëetine door gezonde personen kan leiden tot een overmatige stijging van de hemoglobine- en hematocrietwaarden. Dit kan samengaan met levensbedreigende cardiovasculaire complicaties.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen interactiestudies uitgevoerd.

Er zijn geen interacties gemeld tijdens de Dynepo-behandeling tijdens klinische studies.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap: dieronderzoeken zijn onvoldoende met betrekking tot de invloed op de zwangerschap (zie rubriek 5.3). Het mogelijke risico voor de mens is onbekend. Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van dit geneesmiddel aan zwangere vrouwen

In geval van gebruik gedurende zwangerschap, dient gelijktijdige ijzersubstitutie bij de moeder te worden overwogen.

Lactatie: Er zijn geen gegevens beschikbaar over de uitscheiding van Dynepo in de moedermelk. Omdat er veel stoffen worden uitgescheiden in de moedermelk is voorzichtigheid geboden wanneer Dynepo wordt toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Dynepo heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Bij ongeveer 10% van de patiënten kan een bijwerking door het geneesmiddel worden verwacht. De meest voorkomende zijn hypertensie, kathetergerelateerde trombose en hoofdpijn. Klinische ervaring met epoëetine suggereert dat het risico op hypertensie en trombose kan worden verminderd door de dosis te titreren om daarmee hemoglobinewaarden tussen 10 en 12 g/dl te bereiken.

Het voorkomen van bijwerkingen die tijdens behandeling met Dynepo werden waargenomen is hieronder in een tabel weergegeven. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst:

<u>Tractus</u>	<u>Vaak</u> (>1/100, <1/10)	<u>Soms</u> (>1/1.000, <1/100)	<u>Zelden</u> (>1/10.000, <1/1.000)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen:		Polycytemie Thrombocytose	
Zenuwstelselaandoeningen:	Hoofdpijn		Convulsies
Bloedvataandoeningen:	Hypertensie		
Maagdarmsstelselaandoeningen:		Diarree Nausea	
Huid- en onderhuidaandoeningen:		Pruritus	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:	Toegangsplaats gerelateerde trombose	Pijn Reactie op de injectieplaats (bijv. pijn, bloeding) Griepsyndroom	

Verhoogde serumwaarden zoals creatinine en kalium werden geobserveerd (zie rubriek 4.4).

4.9 Overdosering

De maximale dosis epoëtine delta die veilig kan worden toegediend in een enkele of meerdere dosis is niet bepaald.

Als de hemoglobine/hematocrietwaarden niet zorgvuldig worden bewaakt en de dosis overeenkomstig wordt aangepast kan de behandeling resulteren in polycytemie. Als het beoogde streefbereik wordt overschreden, dient de behandeling met epoëtine delta tijdelijk te worden gestaakt totdat het hemoglobine / hematocriet weer binnen het streefbereik ligt. De behandeling met epoëtine delta kan daarna opnieuw gestart worden met een lagere dosering (zie rubriek 4.2).

Als er ernstige polycytemie optreedt, kunnen conventionele methodes (flebotomie) geïndiceerd zijn om het hemoglobinegehalte te verlagen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Preparaten tegen bloedarmoede, ATC-code: B03XA.

Erytropoëtine is een glycoproteïne dat de aanmaak van erythrocyten uit precursors van het stamcelcompartiment stimuleert. Het werkt als een mitosestimulerende factor en als differentiatiestimulerend hormoon.

De biologische werkzaamheid van erytropoëtine is bij verscheidene proefdiermodellen in vivo (ratten en honden) aangetoond na intraveneuze en subcutane toediening. Na toediening van epoëtine delta stijgt het aantal erythrocyten, de Hb-waarden en de reticulocytentellingen, evenals de snelheid waarmee ⁵⁹Fe wordt geïncorporeerd.

Gedurende de klinische studies waren er gebaseerd op de klinische respons geen aanwijzingen dat er zich bij mensen neutraliserende antilichamen tegen epoëtine delta ontwikkelen.

Als de toediening wordt stopgezet, zakken de erytropoëtische parameters in 1-3 maanden weer terug

naar het uitgangsniveau. Na subcutane toediening wordt een vergelijkbaar patroon van erytropoëtische stimulatie gezien als na intraveneuze toediening.

Patiënten met kanker

Dynepo is niet geïndiceerd voor de behandeling van met kanker geassocieerde anemie.

Erytropoëtine is een groeifactor die hoofdzakelijk de aanmaak van rode bloedcellen stimuleert. Erytropoëtine receptoren kunnen op het oppervlak voorkomen van een aantal tumorcellen.

Overleving en tumorprogressie werden onderzocht in vijf grote gecontroleerde studies van epoëtine alfa, beta en darbepoëtine alfa, waarbij in totaal 2833 patiënten waren betrokken; vier van de studies waren dubbelblinde placebogecontroleerde studies en een was een openlabel studie. Twee van de studies recruteerden patiënten die met chemotherapie werden behandeld. De doelconcentratie van hemoglobine in twee studies was >13 g/dl; in de overige drie studies was dat 12-14 g/dl. In de openlabel studie was er geen verschil in de algemene overleving tussen patiënten behandeld met recombinante humane erythropoëtine en de controlegroepen. In de vier placebogecontroleerde studies lagen de hazard ratios voor algemene overleving tussen 1,25 en 2,47 in het voordeel van de controlegroepen. De studies hebben een consistente onverklaarbare statistisch significante grotere mortaliteit aangetoond bij patiënten die anemie hadden geassocieerd met verschillende vaak voorkomende carcinomen en die recombinante humane erythropoëtine kregen, in vergelijking met de controlegroepen. De algehele overlevingsresultaten in de trials kon niet op bevredigende wijze worden verklaard door de verschillen in voorkomen van trombose en eraan gerelateerde complicaties tussen de patiënten die recombinante humane erythropoëtine kregen en de patiënten in de controlegroep.

Een systematische beoordeling werd eveneens uitgevoerd bij meer dan 9000 kankerpatiënten die deelnamen aan 57 klinische trials. Meta-analyse van algemene overlevingsgegevens gaven een hazard ratio punt schatting van 1,08 in het voordeel van de controlegroepen (95% CI: 0,99 , 1,18; 42 trials en 8167 patiënten). Een verhoogd relatief risico op trombo-embolische voorvallen (RR 1,67 , 95% CI: 1,35 , 2,06 , 35 trials en 6769 patiënten) werd waargenomen bij patiënten die werden behandeld met recombinante humane erytropoëtine. Er bestaat dus consistent bewijs dat de aanname rechtvaardigt dat er aanzienlijke schade kan optreden bij patiënten met kanker die met recombinante humane erytropoëtine worden behandeld. De mate waarin deze resultaten van toepassing zijn op de toediening van recombinante humane erytropoëtine aan patiënten met kanker, behandeld met chemotherapie om hemoglobineconcentraties te bereiken van minder dan 13 g/dl, is niet duidelijk omdat weinig patiënten met deze kenmerken werden geïnccludeerd in de gecontroleerde gegevens. Overlevingsresultaten en tumorprogressie bij kankerpatiënten behandeld met Dynepo voor anemie geassocieerd met chronisch nierfalen, werden niet onderzocht. De mate waarin de resultaten geobserveerd in de hierboven beschreven klinische studies op deze patiëntpopulatie van toepassing kunnen zijn, is niet duidelijk, specifiek in acht genomen dat de doseringen toegediend voor de renale indicatie lager zijn dan voor de kankerindicatie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van erytropoëtine na toediening van epoëtine delta is onderzocht bij gezonde vrijwilligers en bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie. Na het toedienen van intraveneuze doses benadert het verdelingsvolume het totale bloedvolume en varieert van 0,063 tot 0,097 l/kg. De eliminatiehalfwaardetijd ligt bij patiënten tussen de 4,7 en 13,2 uur. Bij gezonde personen is de halfwaardetijd ongeveer 50% korter. Na doses tussen 50 IE/kg tot 300 IE/kg worden meetbare concentraties erytropoëtine gedurende tenminste 24 uur in het serum gehandhaafd. Blootstelling aan erytropoëtine na toediening van Dynepo neemt proportioneel toe bij patiënten die 50 IE/kg tot 300 IE/kg intraveneus kregen toegediend. Er werd geen accumulatie van epoëtine delta waargenomen na herhaalde intraveneuze toediening drie maal per week. De piekserum concentraties voor subcutaan toegediend epoëtine delta treden tussen 8 en 36 uur na injectie op. De halfwaardetijd van subcutaan toegediend epoëtine delta is langer dan bij intraveneuze toediening en ligt bij patiënten tussen de 27 tot 33 uur. De biologische beschikbaarheid van subcutaan toegediend epoëtine delta ligt tussen 26% en 36%.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In dieronderzoeken uitgevoerd met zowel Dynepo en epoëtine alfa bij zwangere vrouwelijke ratten en konijnen, is er geen teratogeen effect aangetoond, maar wel klassegerelateerde omkeerbare effecten op de groei en hematopoëse bij het nageslacht.

De effecten in niet-klinische studies werden alleen waargenomen bij blootstellingen die voldoende hoger waren dan de maximale humane blootstelling, wat een gering belang aangaf voor klinisch gebruik.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Monobasisch natriumfosfaat, monohydraat

Dibasisch natriumfosfaat, heptahydraat

Polysorbaat 20

Natriumchloride

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In afwezigheid van studies naar de verenigbaarheid mag dit geneesmiddel niet worden gemengd met enig ander product.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

In een koelkast bewaren bij 2 °C – 8 °C.

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaar de spuiten in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Ongeopende voorgevulde spuiten kunnen in de koelkast maximaal één periode van 5 dagen bewaard worden bij een temperatuur van minder dan 25 °C. De herziene uiterste gebruiksdatum voor opslag bij minder dan 25 °C mag de uiterste gebruiksdatum die in overeenstemming is met de houdbaarheidsduur van 24 maanden niet overschrijden. De voorgevulde spuiten moeten na 5 dagen bewaard te zijn bij een temperatuur van minder dan 25 °C, weggegooid worden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Voorgevulde Type I glazen spuit met bromobutyl rubberen stop, met stijf natuurrubber afgedichte 27

G roestvrijstalen naald, polystyreen naaldafschermkapje, polystyrene zuigerstang en naaldbeschermer.

Verpakkingen met 6 voorgevulde spuiten zijn verkrijgbaar.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van een gebruikt geneesmiddel of afvalmaterialen afgeleid van een dergelijk geneesmiddel en overige methoden van hantering van het product.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Bij subcutane toediening, dient de injectieplaats bij iedere toediening te worden afgewisseld.

Controleer voorafgaand aan gebruik de voorgevulde spuit. De oplossing mag alleen worden gebruikt als deze helder en kleurloos is, er geen vaste deeltjes zichtbaar zijn en het er waterachtig uitziet. Schud de spuit niet. Door langdurig stevig schudden kan denaturatie van de werkzame stof optreden.

De spuit is vooraf gevuld en voorzien van een naaldbeschermer om te voorkomen dat men zich prikt aan de naald. De normale werking wordt hierdoor niet beïnvloed en de naald kan in het instrument worden gedraaid. Dien de vereiste hoeveelheid toe. Wanneer de injectie is toegediend, bedekt naaldbeschermer de naald bij het loslaten van de zuiger. Laat de spuit omhoog komen totdat de gehele naald is bedekt.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd
Hampshire International Business Park
Chineham, Basingstoke
Hampshire RG24 6EP
Verenigd Koninkrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/02/211/002

9. DATUM VAN EERSTE VERLENGING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunning: 18 maart 2002
Datum van de laatste hernieuwing 18 maart 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dynepo 3.000 IE/0,3 ml, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

De voorgevulde spuiten bevatten 3.000 IE per 0,3 ml (10.000 IE/ml), van de actieve stof epoëtine delta.

Epoëtine delta wordt geproduceerd cellijn in humane cellen (HT-1080) met behulp van genactiveringstechnologie.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

Helder, kleurloos en waterachtig.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dynepo is geïndiceerd voor de behandeling van symptomatische anemie geassocieerd met chronische nierinsufficiëntie (CRI) bij volwassen patiënten. Het kan worden gebruikt bij dialysepatiënten en bij patiënten die niet worden gedialyseerd.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Dynepo dient te worden opgestart door artsen die ervaring hebben met de behandeling van anemie geassocieerd met CRI.

De dosering Dynepo moet individueel worden aangepast om het hemoglobinegehalte binnen het streefbereik van 10 tot 12 g/dl te houden.

Symptomen en sequelae van anemie kunnen variëren al naar gelang leeftijd, geslacht en algehele ernst van de aandoening; een evaluatie door een arts van de klinische ontwikkeling en conditie van de individuele patiënt is noodzakelijk. Dynepo moet ofwel onderhuids ofwel intraveneus worden toegediend om de hemoglobine niet hoger te laten stijgen dan 12 g/dl (7,5 mmol/l). Onderhuids gebruik verdient de voorkeur bij patiënten die geen hemodialyse krijgen om punctie van de perifere venen te vermijden.

Omwille van de intra-patiënt variabiliteit kunnen in bepaalde gevallen individuele hemoglobinewaarden voor een patiënt hoger en lager liggen dan het gewenste hemoglobineniveau. Hemoglobinevariabiliteit moet worden aangepakt via dosismanagement, met aandacht voor het doelbereik van hemoglobine dat ligt tussen 10 g/dl en 12 g/dl (7,5 mmol/l). Een aanhoudende hemoglobinespiegel hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) moet worden vermeden; richtlijnen voor adequate dosisaanpassing voor het geval de hemoglobinewaarden 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijden, worden hieronder beschreven (zie Dosisbepaling hieronder).

Een stijging van de hemoglobine van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) over een vier weken durende periode moet worden vermeden. Als dit voorkomt, moet een adequate dosisaanpassing gebeuren zoals voorzien.

Patiënten moeten nauwkeurig worden gevolgd om te zorgen dat de laagste goedgekeurde dosis

Dynepo wordt gebruikt om een adequate controle van de symptomen van anemie te bewerkstelligen.

Aanpassen van de dosering

De aanvangsdosis is 50 IE/kg lichaamsgewicht drie maal per week bij intraveneuze toediening, bij subcutane toediening twee maal per week 50 IE/kg lichaamsgewicht.

Het is niet noodzakelijk om erytropoëetine te gebruiken gedurende de eerste drie maanden na het starten met peritoneale dialyse omdat een toename van hemoglobine vaak voorkomt gedurende deze periode.

Er dient voldoende tijd genomen te worden om de reactie van de patiënt op een dosis Dynepo te bepalen voordat de dosering wordt aangepast. Omdat er tijd nodig is voor de erytropoëse, kan er ongeveer 4 weken zitten tussen het tijdstip van dosisaanpassing (opstarten, verhogen, verlagen of staken) en een significant verschil in het hemoglobinegehalte. Daarom dient de dosering niet vaker dan eenmaal per maand te worden aangepast, tenzij dit klinisch geïndiceerd is.

De dosering dient met 25% - 50 % te worden verlaagd of de behandeling tijdelijk stopgezet en daarna opnieuw gestart met een lagere dosering als:

- het hemoglobinegehalte 12 g/dl bereikt
- de snelheid waarmee het hemoglobinegehalte toeneemt, hoger is dan 2 g/dl in een periode van 4 weken.

De dosis dient met 25% - 50% te worden verhoogd als:

- het hemoglobinegehalte onder de 10 g/dl zakt
- de snelheid waarmee het hemoglobinegehalte toeneemt, lager is dan 0,7 g/dl in een periode van 4 weken.

Toediening

Dynepo kan intraveneus of subcutaan worden toegediend. Subcutane zelftoediening kan worden toegepast na training door een medische zorgverlener.

Bij subcutane injecties moet de gehele lengte van de naald loodrecht worden ingebracht in de huidplooi die tussen duim en wijsvinger wordt vastgehouden. De huidplooi moet tijdens het injecteren worden vastgehouden.

Gooi de spuit na het eerste eenmalige gebruik weg.

Bijzondere patiëntengroepen

Dynepo wordt niet geïndiceerd voor de behandeling van anemie in verband met kanker.

Er is geen dosisaanpassing nodig voor oudere patiënten.

Patiënten met homozygote sikkelcelziekte en nierfalen dienen waar mogelijk gehandhaafd te worden op een totale hemoglobineconcentratie tussen 7 en 9 g/dl.

De ervaring bij kinderen is beperkt.

Door een beperkte ervaring kon de werkzaamheid en veiligheid van Dynepo niet worden vastgesteld bij patiënten met een leverfunctiestoornis.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

Niet onder controle zijnde hypertensie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij patiënten met chronisch nierfalen, mag de onderhoudsconcentratie van hemoglobine de bovenste limiet van de doelconcentratie van hemoglobine aanbevolen in rubriek 4.2, niet overschrijden.

In klinisch onderzoek werd een verhoogd risico op overlijden en ernstige cardiovasculaire voorvallen genoteerd wanneer erythropoïesestimulerende middelen (ESA's) werden toegediend om een hemoglobine hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) te bereiken.

Gecontroleerde klinische studies hebben geen significante voordelen aangetoond die toe te schrijven zijn aan de toediening van epoëtinen wanneer het hemoglobinegehalte stijgt boven het niveau dat noodzakelijk is om symptomen van anemie onder controle te houden en om een bloedtransfusie te vermijden.

Hypertensie

De meeste patiënten met chronisch nierfalen hebben een voorgeschiedenis met hypertensie. Bij patiënten die Dynepo gebruiken kan zich een verhoging van de bloeddruk of een verergering van de bestaande hypertensie voordoen.

Daarom dient de bloeddruk van patiënten die met Dynepo worden behandeld, extra te worden bewaakt en gereguleerd. De bloeddruk dient aan het begin en tijdens de behandeling voldoende te worden gereguleerd om acute complicaties als hypertensieve encefalopathie en daarmee verwante complicaties (epileptische aanvallen, hersenbloeding) te vermijden. Als deze reacties optreden, is onmiddellijke hulp van een arts en intensieve medische zorg vereist. Er dient speciale aandacht te worden besteed aan stekende migraine-achtige hoofdpijnen als een mogelijk waarschuwingssignaal.

Stijging van de bloeddruk kan een behandeling met antihypertensiva of verhoging van de dosering van al bestaande antihypertensieve behandeling vereisen. Daarnaast moet er een vermindering van de toe te dienen dosis Dynepo worden overwogen. Als de bloeddrukwaarden hoog blijven, kan een tijdelijke onderbreking van de behandeling met Dynepo nodig zijn.

Zodra de hypertensie met behulp van een intensievere therapie gereguleerd is, dient de behandeling met Dynepo opnieuw gestart te worden met een lagere dosis.

Beoordeling van het ijzergehalte

Tijdens de behandeling met Dynepo kan er zich een absoluut of functioneel ijzertekort ontwikkelen. Dit is de meest voorkomende oorzaak van een onvolledige respons op een erythropoëtine-behandeling. Daarom dienen ijzerparameters van de patiënt, inclusief de transferrineverzadiging en het serumferritinegehalte, voorafgaand aan en tijdens de behandeling met Dynepo, te worden beoordeeld. De transferrineverzadiging dient tenminste 20% te zijn, en het ferritine gehalte dient tenminste 100 ng/ml te zijn. Als de transferrineverzadiging onder de 20% zakt of als het ferritine gehalte onder de 100 ng/ml zakt, dient er ijzer toegediend te worden. Bijna alle patiënten hebben uiteindelijk extra ijzer nodig om de transferrineverzadiging en het ferritine gehalte te verhogen of te handhaven op waarden die voldoende ondersteuning bieden aan de door Dynepo gestimuleerde erythropoëse. Anemie bij epoëtine resistente of hyporesponsieve patiënten die niet reageren op 20.000 IE/week dienen te worden onderzocht, met verwijzing naar een hematoloog.

Bij een patiënt bij wie het ijzergehalte voldoende is, maar die onvoldoende respons vertoont op de Dynepo-behandeling, dienen de volgende aandoeningen geëvalueerd en indien mogelijk behandeld te worden:

- Infectie/ontsteking
- Occult bloedverlies
- Hyperparathyroïdie / Ostitis fibrosa cystica
- Aluminiumintoxicatie
- Hemoglobinopathie, bijvoorbeeld thalassemie of sikkelcelanemie
- Vitaminedeficiëntie, dat wil zeggen foliumzuur- of vitamine-B12-deficiëntie
- Hemolyse
- Maligne ziektes waaronder multipel myelomen en myelodysplastisch syndroom
- Ondervoeding.

Laboratoriumonderzoek

Het wordt aanbevolen om regelmatig het bloedbeeld te bepalen en een bloedplaatjestelling uit te voeren.

Het hemoglobinegehalte dient eenmaal per week beoordeeld te worden totdat het zich in het beoogde streefbereik heeft gestabiliseerd en de onderhoudsdosering is vastgesteld. Na iedere dosisaanpassing dient het hemoglobinegehalte eveneens eenmaal per week bepaald te worden totdat het zich binnen het streefbereik heeft gestabiliseerd. Het hemoglobinegehalte dient daarna regelmatig gecontroleerd te worden.

Serumwaarden zoals, creatinine en kalium dienen tijdens de Dynepo-behandeling regelmatig gecontroleerd te worden.

Overige

Hoewel het niet bij Dynepo is waargenomen, wordt aanbevolen de eerste dosis onder medisch toezicht toe te dienen, daar er bij het gebruik van erytropoëtine anafylactische reacties kunnen optreden.

Het gebruik van Dynepo bij nefrosclerotische patiënten, die nog geen dialyse ondergaan, dient individueel bepaald te worden, omdat een mogelijke versnelling van de progressie van de nierinsufficiëntie niet met zekerheid kan worden uitgesloten.

Tijdens hemodialyse kunnen patiënten die met Dynepo worden behandeld een verhoogde antistollingstherapie nodig hebben om stolling van de arterioveneuze shunt te voorkomen.

Misbruik van epoëtine door gezonde personen kan leiden tot een overmatige stijging van de hemoglobine- en hematocrietwaarden. Dit kan samengaan met levensbedreigende cardiovasculaire complicaties.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen interactiestudies uitgevoerd.

Er zijn geen interacties gemeld tijdens de Dynepo-behandeling tijdens klinische studies.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap: dieronderzoeken zijn onvoldoende met betrekking tot de invloed op de zwangerschap (zie rubriek 5.3). Het mogelijke risico voor de mens is onbekend. Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van dit geneesmiddel aan zwangere vrouwen

In geval van gebruik gedurende zwangerschap, dient gelijktijdige ijzersubstitutie bij de moeder te worden overwogen.

Lactatie: Er zijn geen gegevens beschikbaar over de uitscheiding van Dynepo in de moedermelk. Omdat er veel stoffen worden uitgescheiden in de moedermelk is voorzichtigheid geboden wanneer Dynepo wordt toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Dynepo heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Bij ongeveer 10% van de patiënten kan een bijwerking door het geneesmiddel worden verwacht. De meest voorkomende zijn hypertensie, kathetergerelateerde trombose en hoofdpijn. Klinische ervaring met epoëtine suggereert dat het risico op hypertensie en trombose kan worden verminderd door de dosis te titreren om daarmee hemoglobinewaarden tussen 10 en 12 g/dl te bereiken.

Het voorkomen van bijwerkingen die tijdens behandeling met Dynepo werden waargenomen is hieronder in een tabel weergegeven. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt

naar afnemende ernst:

<u>Tractus</u>	<u>Vaak</u> (>1/100, <1/10)	<u>Soms</u> (>1/1.000, <1/100)	<u>Zelden</u> (>1/10.000, <1/1.000)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen:		Polycytemie Thrombocytose	
Zenuwstelselaandoeningen:	Hoofdpijn		Convulsies
Bloedvataandoeningen:	Hypertensie		
Maagdarmsstelselaandoeningen:		Diarree Nausea	
Huid- en onderhuidaandoeningen:		Pruritus	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:	Toegangsplaats gerelateerde trombose	Pijn Reactie op de injectieplaats (bijv. pijn, bloeding) Griepsyndroom	

Verhoogde serumwaarden zoals creatinine en kalium werden geobserveerd (zie rubriek 4.4).

4.9 Overdosering

De maximale dosis epoëtine delta die veilig kan worden toegediend in een enkele of meerdere dosis is niet bepaald.

Als de hemoglobine/hematocrietwaarden niet zorgvuldig worden bewaakt en de dosis overeenkomstig wordt aangepast kan de behandeling resulteren in polycytemie. Als het beoogde streefbereik wordt overschreden, dient de behandeling met epoëtine delta tijdelijk te worden gestaakt totdat het hemoglobine / hematocriet weer binnen het streefbereik ligt. De behandeling met epoëtine delta kan daarna opnieuw gestart worden met een lagere dosering (zie rubriek 4.2).

Als er ernstige polycytemie optreedt, kunnen conventionele methodes (flebotomie) geïndiceerd zijn om het hemoglobinegehalte te verlagen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Preparaten tegen bloedarmoede, ATC-code: B03XA.

Erytropoëtine is een glycoproteïne dat de aanmaak van erythrocyten uit precursors van het stamcelcompartiment stimuleert. Het werkt als een mitosestimulerende factor en als differentiatiestimulerend hormoon.

De biologische werkzaamheid van erytropoëtine is bij verscheidene proefdiermodellen in vivo (ratten en honden) aangetoond na intraveneuze en subcutane toediening. Na toediening van epoëtine delta stijgt het aantal erythrocyten, de Hb-waarden en de reticulocytentellingen, evenals de snelheid waarmee ⁵⁹Fe wordt geïncorporeerd.

Gedurende de klinische studies waren er gebaseerd op de klinische respons geen aanwijzingen dat er zich bij mensen neutraliserende antilichamen tegen epoëtine delta ontwikkelen.

Als de toediening wordt stopgezet, zakken de erytropoëtische parameters in 1-3 maanden weer terug naar het uitgangsniveau. Na subcutane toediening wordt een vergelijkbaar patroon van erytropoëtische stimulatie gezien als na intraveneuze toediening.

Patiënten met kanker

Dynepo is niet geïndiceerd voor de behandeling van met kanker geassocieerde anemie.

Erytropoëtine is een groeifactor die hoofdzakelijk de aanmaak van rode bloedcellen stimuleert. Erytropoëtine receptoren kunnen op het oppervlak voorkomen van een aantal tumorcellen.

Overleving en tumorprogressie werden onderzocht in vijf grote gecontroleerde studies van epoëtine alfa, beta en darbepoëtine alfa, waarbij in totaal 2833 patiënten waren betrokken; vier van de studies waren dubbelblinde placebogecontroleerde studies en een was een openlabel studie. Twee van de studies recruteerden patiënten die met chemotherapie werden behandeld. De doelconcentratie van hemoglobine in twee studies was >13 g/dl; in de overige drie studies was dat 12-14 g/dl. In de openlabel studie was er geen verschil in de algemene overleving tussen patiënten behandeld met recombinante humane erythropoëtine en de controlegroepen. In de vier placebogecontroleerde studies lagen de hazard ratios voor algemene overleving tussen 1,25 en 2,47 in het voordeel van de controlegroepen. De studies hebben een consistente onverklaarbare statistisch significante grotere mortaliteit aangetoond bij patiënten die anemie hadden geassocieerd met verschillende vaak voorkomende carcinomen en die recombinante humane erythropoëtine kregen, in vergelijking met de controlegroepen. De algehele overlevingsresultaten in de trials kon niet op bevredigende wijze worden verklaard door de verschillen in voorkomen van trombose en eraan gerelateerde complicaties tussen de patiënten die recombinante humane erythropoëtine kregen en de patiënten in de controlegroep.

Een systematische beoordeling werd eveneens uitgevoerd bij meer dan 9000 kankerpatiënten die deelnamen aan 57 klinische trials. Meta-analyse van algemene overlevingsgegevens gaven een hazard ratio punt schatting van 1,08 in het voordeel van de controlegroepen (95% CI: 0,99 , 1,18; 42 trials en 8167 patiënten). Een verhoogd relatief risico op trombo-embolische voorvallen (RR 1,67 , 95% CI: 1,35 , 2,06 , 35 trials en 6769 patiënten) werd waargenomen bij patiënten die werden behandeld met recombinante humane erytropoëtine. Er bestaat dus consistent bewijs dat de aanname rechtvaardigt dat er aanzienlijke schade kan optreden bij patiënten met kanker die met recombinante humane erytropoëtine worden behandeld. De mate waarin deze resultaten van toepassing zijn op de toediening van recombinante humane erytropoëtine aan patiënten met kanker, behandeld met chemotherapie om hemoglobineconcentraties te bereiken van minder dan 13 g/dl, is niet duidelijk omdat weinig patiënten met deze kenmerken werden geïncludeerd in de gecontroleerde gegevens. Overlevingsresultaten en tumorprogressie bij kankerpatiënten behandeld met Dynepo voor anemie geassocieerd met chronisch nierfalen, werden niet onderzocht. De mate waarin de resultaten geobserveerd in de hierboven beschreven klinische studies op deze patiëntpopulatie van toepassing kunnen zijn, is niet duidelijk, specifiek in acht genomen dat de doseringen toegediend voor de renale indicatie lager zijn dan voor de kankerindicatie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van erytropoëtine na toediening van epoëtine delta is onderzocht bij gezonde vrijwilligers en bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie. Na het toedienen van intraveneuze doses benadert het verdelingsvolume het totale bloedvolume en varieert van 0,063 tot 0,097 l/kg. De eliminatiehalfwaardetijd ligt bij patiënten tussen de 4,7 en 13,2 uur. Bij gezonde personen is de halfwaardetijd ongeveer 50% korter. Na doses tussen 50 IE/kg tot 300 IE/kg worden meetbare concentraties erytropoëtine gedurende tenminste 24 uur in het serum gehandhaafd. Blootstelling aan erytropoëtine na toediening van Dynepo neemt proportioneel toe bij patiënten die 50 IE/kg tot 300 IE/kg intraveneus kregen toegediend. Er werd geen accumulatie van epoëtine delta waargenomen na herhaalde intraveneuze toediening drie maal per week. De piekserum concentraties voor subcutaan toegediend epoëtine delta treden tussen 8 en 36 uur na injectie op. De halfwaardetijd van subcutaan toegediend epoëtine delta is langer dan bij intraveneuze toediening en ligt bij patiënten tussen de 27

tot 33 uur. De biologische beschikbaarheid van subcutaan toegediend epoëtine delta ligt tussen 26% en 36%.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In dieronderzoeken uitgevoerd met zowel Dynepo en epoëtine alfa bij zwangere vrouwelijke ratten en konijnen, is er geen teratogeen effect aangetoond, maar wel klassegerelateerde omkeerbare effecten op de groei en hematopoëse bij het nageslacht.

De effecten in niet-klinische studies werden alleen waargenomen bij blootstellingen die voldoende hoger waren dan de maximale humane blootstelling, wat een gering belang aangaf voor klinisch gebruik.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Monobasisch natriumfosfaat, monohydraat
Dibasisch natriumfosfaat, heptahydraat
Polysorbaat 20
Natriumchloride
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In afwezigheid van studies naar de verenigbaarheid mag dit geneesmiddel niet worden gemengd met enig ander product.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

In een koelkast bewaren bij 2 °C – 8 °C.

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaar de spuiten in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Ongeopende voorgevulde spuiten kunnen in de koelkast maximaal één periode van 5 dagen bewaard worden bij een temperatuur van minder dan 25 °C. De herziene uiterste gebruiksdatum voor opslag bij minder dan 25 °C mag de uiterste gebruiksdatum die in overeenstemming is met de houdbaarheidsduur van 24 maanden niet overschrijden. De voorgevulde spuiten moeten na 5 dagen bewaard te zijn bij een temperatuur van minder dan 25 °C, weggegooid worden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Voorgevulde Type I glazen spuit met bromobutyl rubberen stop, met stijf natuurrubber afgedichte 27 G roestvrijstalen naald, polystyreen naaldafschermkapje, polystyrene zuigerstang en naaldbeschermer. Verpakkingen met 6 voorgevulde spuiten zijn verkrijgbaar.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van een gebruikt geneesmiddel of afvalmaterialen afgeleid van een dergelijk geneesmiddel en overige methoden van hantering van het product.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Bij subcutane toediening, dient de injectieplaats bij iedere toediening te worden afgewisseld.

Controleer voorafgaand aan gebruik de voorgevulde spuit. De oplossing mag alleen worden gebruikt als deze helder en kleurloos is, er geen vaste deeltjes zichtbaar zijn en het er waterachtig uitziet. Schud de spuit niet. Door langdurig stevig schudden kan denaturatie van de werkzame stof optreden.

De spuit is vooraf gevuld en voorzien van een naaldbeschermer om te voorkomen dat men zich prikt aan de naald. De normale werking wordt hierdoor niet beïnvloed en de naald kan in het instrument worden gedraaid. Dien de vereiste hoeveelheid toe. Wanneer de injectie is toegediend, bedekt naaldbeschermer de naald bij het loslaten van de zuiger. Laat de spuit omhoog komen totdat de gehele naald is bedekt.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd
Hampshire International Business Park
Chineham, Basingstoke
Hampshire RG24 6EP
Verenigd Koninkrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/02/211/003

9. DATUM VAN EERSTE VERLENGING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunning: 18 maart 2002
Datum van de laatste hernieuwing 18 maart 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dynepo 4.000 IE/0,4 ml, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

De voorgevulde spuiten bevatten 4.000 IE per 0,4 ml (10.000 IE/ml), van de actieve stof epoëtine delta.

Epoëtine delta wordt geproduceerd cellijn in humane cellen (HT-1080) met behulp van genactiveringstechnologie.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

Helder, kleurloos en waterachtig.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dynepo is geïndiceerd voor de behandeling van symptomatische anemie geassocieerd met chronische nierinsufficiëntie (CRI) bij volwassen patiënten. Het kan worden gebruikt bij dialysepatiënten en bij patiënten die niet worden gedialyseerd.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Dynepo dient te worden opgestart door artsen die ervaring hebben met de behandeling van anemie geassocieerd met CRI.

De dosering Dynepo moet individueel worden aangepast om het hemoglobinegehalte binnen het streefbereik van 10 tot 12 g/dl te houden.

Symptomen en sequelae van anemie kunnen variëren al naar gelang leeftijd, geslacht en algehele ernst van de aandoening; een evaluatie door een arts van de klinische ontwikkeling en conditie van de individuele patiënt is noodzakelijk. Dynepo moet ofwel onderhuids ofwel intraveneus worden toegediend om de hemoglobine niet hoger te laten stijgen dan 12 g/dl (7,5 mmol/l). Onderhuids gebruik verdient de voorkeur bij patiënten die geen hemodialyse krijgen om punctie van de perifere venen te vermijden.

Omwille van de intra-patiënt variabiliteit kunnen in bepaalde gevallen individuele hemoglobinewaarden voor een patiënt hoger en lager liggen dan het gewenste hemoglobineniveau. Hemoglobinevariabiliteit moet worden aangepakt via dosismanagement, met aandacht voor het doelbereik van hemoglobine dat ligt tussen 10 g/dl en 12 g/dl (7,5 mmol/l). Een aanhoudende hemoglobinespiegel hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) moet worden vermeden; richtlijnen voor adequate dosisaanpassing voor het geval de hemoglobinewaarden 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijden, worden hieronder beschreven (zie Dosisbepaling hieronder).

Een stijging van de hemoglobine van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) over een vier weken durende periode moet worden vermeden. Als dit voorkomt, moet een adequate dosisaanpassing gebeuren zoals voorzien.

Patiënten moeten nauwkeurig worden gevolgd om te zorgen dat de laagste goedgekeurde dosis

Dynepo wordt gebruikt om een adequate controle van de symptomen van anemie te bewerkstelligen.

Aanpassen van de dosering

De aanvangsdosis is 50 IE/kg lichaamsgewicht drie maal per week bij intraveneuze toediening, bij subcutane toediening twee maal per week 50 IE/kg lichaamsgewicht.

Het is niet noodzakelijk om erytropoëetine te gebruiken gedurende de eerste drie maanden na het starten met peritoneale dialyse omdat een toename van hemoglobine vaak voorkomt gedurende deze periode.

Er dient voldoende tijd genomen te worden om de reactie van de patiënt op een dosis Dynepo te bepalen voordat de dosering wordt aangepast. Omdat er tijd nodig is voor de erytropoëse, kan er ongeveer 4 weken zitten tussen het tijdstip van dosisaanpassing (opstarten, verhogen, verlagen of staken) en een significant verschil in het hemoglobinegehalte. Daarom dient de dosering niet vaker dan eenmaal per maand te worden aangepast, tenzij dit klinisch geïndiceerd is.

De dosering dient met 25% - 50 % te worden verlaagd of de behandeling tijdelijk stopgezet en daarna opnieuw gestart met een lagere dosering als:

- het hemoglobinegehalte 12 g/dl bereikt
- de snelheid waarmee het hemoglobinegehalte toeneemt, hoger is dan 2 g/dl in een periode van 4 weken.

De dosis dient met 25% - 50% te worden verhoogd als:

- het hemoglobinegehalte onder de 10 g/dl zakt
- de snelheid waarmee het hemoglobinegehalte toeneemt, lager is dan 0,7 g/dl in een periode van 4 weken.

Toediening

Dynepo kan intraveneus of subcutaan worden toegediend. Subcutane zelftoediening kan worden toegepast na training door een medische zorgverlener.

Bij subcutane injecties moet de gehele lengte van de naald loodrecht worden ingebracht in de huidplooi die tussen duim en wijsvinger wordt vastgehouden. De huidplooi moet tijdens het injecteren worden vastgehouden.

Gooi de spuit na het eerste eenmalige gebruik weg.

Bijzondere patiëntengroepen

Dynepo wordt niet geïndiceerd voor de behandeling van anemie in verband met kanker.

Er is geen dosisaanpassing nodig voor oudere patiënten.

Patiënten met homozygote sikkelcelziekte en nierfalen dienen waar mogelijk gehandhaafd te worden op een totale hemoglobineconcentratie tussen 7 en 9 g/dl.

De ervaring bij kinderen is beperkt.

Door een beperkte ervaring kon de werkzaamheid en veiligheid van Dynepo niet worden vastgesteld bij patiënten met een leverfunctiestoornis.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

Niet onder controle zijnde hypertensie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij patiënten met chronisch nierfalen, mag de onderhoudsconcentratie van hemoglobine de bovenste limiet van de doelconcentratie van hemoglobine aanbevolen in rubriek 4.2, niet overschrijden.

In klinisch onderzoek werd een verhoogd risico op overlijden en ernstige cardiovasculaire voorvallen genoteerd wanneer erythropoïesestimulerende middelen (ESA's) werden toegediend om een hemoglobine hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) te bereiken.

Gecontroleerde klinische studies hebben geen significante voordelen aangetoond die toe te schrijven zijn aan de toediening van epoëtinen wanneer het hemoglobinegehalte stijgt boven het niveau dat noodzakelijk is om symptomen van anemie onder controle te houden en om een bloedtransfusie te vermijden.

Hypertensie

De meeste patiënten met chronisch nierfalen hebben een voorgeschiedenis met hypertensie. Bij patiënten die Dynepo gebruiken kan zich een verhoging van de bloeddruk of een verergering van de bestaande hypertensie voordoen.

Daarom dient de bloeddruk van patiënten die met Dynepo worden behandeld, extra te worden bewaakt en gereguleerd. De bloeddruk dient aan het begin en tijdens de behandeling voldoende te worden gereguleerd om acute complicaties als hypertensieve encefalopathie en daarmee verwante complicaties (epileptische aanvallen, hersenbloeding) te vermijden. Als deze reacties optreden, is onmiddellijke hulp van een arts en intensieve medische zorg vereist. Er dient speciale aandacht te worden besteed aan stekende migraine-achtige hoofdpijnen als een mogelijk waarschuwingssignaal.

Stijging van de bloeddruk kan een behandeling met antihypertensiva of verhoging van de dosering van al bestaande antihypertensieve behandeling vereisen. Daarnaast moet er een vermindering van de toe te dienen dosis Dynepo worden overwogen. Als de bloeddrukwaarden hoog blijven, kan een tijdelijke onderbreking van de behandeling met Dynepo nodig zijn.

Zodra de hypertensie met behulp van een intensievere therapie gereguleerd is, dient de behandeling met Dynepo opnieuw gestart te worden met een lagere dosis.

Beoordeling van het ijzergehalte

Tijdens de behandeling met Dynepo kan er zich een absoluut of functioneel ijzertekort ontwikkelen. Dit is de meest voorkomende oorzaak van een onvolledige respons op een erythropoëtine-behandeling. Daarom dienen ijzerparameters van de patiënt, inclusief de transferrineverzadiging en het serumferritinegehalte, voorafgaand aan en tijdens de behandeling met Dynepo, te worden beoordeeld. De transferrineverzadiging dient tenminste 20% te zijn, en het ferritine gehalte dient tenminste 100 ng/ml te zijn. Als de transferrineverzadiging onder de 20% zakt of als het ferritine gehalte onder de 100 ng/ml zakt, dient er ijzer toegediend te worden. Bijna alle patiënten hebben uiteindelijk extra ijzer nodig om de transferrineverzadiging en het ferritine gehalte te verhogen of te handhaven op waarden die voldoende ondersteuning bieden aan de door Dynepo gestimuleerde erythropoëse. Anemie bij epoëtine resistente of hyporesponsieve patiënten die niet reageren op 20.000 IE/week dienen te worden onderzocht, met verwijzing naar een hematoloog.

Bij een patiënt bij wie het ijzergehalte voldoende is, maar die onvoldoende respons vertoont op de Dynepo-behandeling, dienen de volgende aandoeningen geëvalueerd en indien mogelijk behandeld te worden:

- Infectie/ontsteking
- Occult bloedverlies
- Hyperparathyroïdie / Ostitis fibrosa cystica
- Aluminiumintoxicatie
- Hemoglobinopathie, bijvoorbeeld thalassemie of sikkelcelanemie
- Vitaminedeficiëntie, dat wil zeggen foliumzuur- of vitamine-B12-deficiëntie
- Hemolyse
- Maligne ziektes waaronder multipel myelomen en myelodysplastisch syndroom
- Ondervoeding.

Laboratoriumonderzoek

Het wordt aanbevolen om regelmatig het bloedbeeld te bepalen en een bloedplaatjestelling uit te voeren.

Het hemoglobinegehalte dient eenmaal per week beoordeeld te worden totdat het zich in het beoogde streefbereik heeft gestabiliseerd en de onderhoudsdosering is vastgesteld. Na iedere dosisaanpassing dient het hemoglobinegehalte eveneens eenmaal per week bepaald te worden totdat het zich binnen het streefbereik heeft gestabiliseerd. Het hemoglobinegehalte dient daarna regelmatig gecontroleerd te worden.

Serumwaarden zoals, creatinine en kalium dienen tijdens de Dynepo-behandeling regelmatig gecontroleerd te worden.

Overige

Hoewel het niet bij Dynepo is waargenomen, wordt aanbevolen de eerste dosis onder medisch toezicht toe te dienen, daar er bij het gebruik van erytropoëtine anafylactische reacties kunnen optreden.

Het gebruik van Dynepo bij nefrosclerotische patiënten, die nog geen dialyse ondergaan, dient individueel bepaald te worden, omdat een mogelijke versnelling van de progressie van de nierinsufficiëntie niet met zekerheid kan worden uitgesloten.

Tijdens hemodialyse kunnen patiënten die met Dynepo worden behandeld een verhoogde antistollingstherapie nodig hebben om stolling van de arterioveneuze shunt te voorkomen.

Misbruik van epoëtine door gezonde personen kan leiden tot een overmatige stijging van de hemoglobine- en hematocrietwaarden. Dit kan samengaan met levensbedreigende cardiovasculaire complicaties.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen interactiestudies uitgevoerd.

Er zijn geen interacties gemeld tijdens de Dynepo-behandeling tijdens klinische studies.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap: dieronderzoeken zijn onvoldoende met betrekking tot de invloed op de zwangerschap (zie rubriek 5.3). Het mogelijke risico voor de mens is onbekend. Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van dit geneesmiddel aan zwangere vrouwen.

In geval van gebruik gedurende zwangerschap, dient gelijktijdige ijzersubstitutie bij de moeder te worden overwogen.

Lactatie: Er zijn geen gegevens beschikbaar over de uitscheiding van Dynepo in de moedermelk. Omdat er veel stoffen worden uitgescheiden in de moedermelk is voorzichtigheid geboden wanneer Dynepo wordt toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Dynepo heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Bij ongeveer 10% van de patiënten kan een bijwerking door het geneesmiddel worden verwacht. De meest voorkomende zijn hypertensie, kathetergerelateerde trombose en hoofdpijn. Klinische ervaring met epoëtine suggereert dat het risico op hypertensie en trombose kan worden verminderd door de dosis te titreren om daarmee hemoglobinewaarden tussen 10 en 12 g/dl te bereiken.

Het voorkomen van bijwerkingen die tijdens behandeling met Dynepo werden waargenomen is hieronder in een tabel weergegeven. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt

naar afnemende ernst:

<u>Tractus</u>	<u>Vaak</u> (>1/100, <1/10)	<u>Soms</u> (>1/1.000, <1/100)	<u>Zelden</u> (>1/10.000, <1/1.000)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen:		Polycytemie Thrombocytose	
Zenuwstelselaandoeningen:	Hoofdpijn		Convulsies
Bloedvataandoeningen:	Hypertensie		
Maagdarmsstelselaandoeningen:		Diarree Nausea	
Huid- en onderhuidaandoeningen:		Pruritus	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:	Toegangsplaats gerelateerde trombose	Pijn Reactie op de injectieplaats (bijv. pijn, bloeding) Griepsyndroom	

Verhoogde serumwaarden zoals creatinine en kalium werden geobserveerd (zie rubriek 4.4).

4.9 Overdosering

De maximale dosis epoëtine delta die veilig kan worden toegediend in een enkele of meerdere dosis is niet bepaald.

Als de hemoglobine/hematocrietwaarden niet zorgvuldig worden bewaakt en de dosis overeenkomstig wordt aangepast kan de behandeling resulteren in polycytemie. Als het beoogde streefbereik wordt overschreden, dient de behandeling met epoëtine delta tijdelijk te worden gestaakt totdat het hemoglobine / hematocriet weer binnen het streefbereik ligt. De behandeling met epoëtine delta kan daarna opnieuw gestart worden met een lagere dosering (zie rubriek 4.2).

Als er ernstige polycytemie optreedt, kunnen conventionele methodes (flebotomie) geïndiceerd zijn om het hemoglobinegehalte te verlagen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Preparaten tegen bloedarmoede, ATC-code: B03XA.

Erytropoëtine is een glycoproteïne dat de aanmaak van erythrocyten uit precursors van het stamcelcompartiment stimuleert. Het werkt als een mitosestimulerende factor en als differentiatiestimulerend hormoon.

De biologische werkzaamheid van erytropoëtine is bij verscheidene proefdiermodellen in vivo (ratten en honden) aangetoond na intraveneuze en subcutane toediening. Na toediening van epoëtine delta stijgt het aantal erythrocyten, de Hb-waarden en de reticulocytentellingen, evenals de snelheid waarmee ⁵⁹Fe wordt geïncorporeerd.

Gedurende de klinische studies waren er gebaseerd op de klinische respons geen aanwijzingen dat er zich bij mensen neutraliserende antilichamen tegen epoëtine delta ontwikkelen.

Als de toediening wordt stopgezet, zakken de erytropoëtische parameters in 1-3 maanden weer terug naar het uitgangsniveau. Na subcutane toediening wordt een vergelijkbaar patroon van erytropoëtische stimulatie gezien als na intraveneuze toediening.

Patiënten met kanker

Dynepo is niet geïndiceerd voor de behandeling van met kanker geassocieerde anemie.

Erytropoëtine is een groeifactor die hoofdzakelijk de aanmaak van rode bloedcellen stimuleert. Erytropoëtine receptoren kunnen op het oppervlak voorkomen van een aantal tumorcellen.

Overleving en tumorprogressie werden onderzocht in vijf grote gecontroleerde studies van epoëtine alfa, beta en darbepoëtine alfa, waarbij in totaal 2833 patiënten waren betrokken; vier van de studies waren dubbelblinde placebogecontroleerde studies en een was een openlabel studie. Twee van de studies recruteerden patiënten die met chemotherapie werden behandeld. De doelconcentratie van hemoglobine in twee studies was >13 g/dl; in de overige drie studies was dat 12-14 g/dl. In de openlabel studie was er geen verschil in de algemene overleving tussen patiënten behandeld met recombinante humane erythropoëtine en de controlegroepen. In de vier placebogecontroleerde studies lagen de hazard ratios voor algemene overleving tussen 1,25 en 2,47 in het voordeel van de controlegroepen. De studies hebben een consistente onverklaarbare statistisch significante grotere mortaliteit aangetoond bij patiënten die anemie hadden geassocieerd met verschillende vaak voorkomende carcinomen en die recombinante humane erythropoëtine kregen, in vergelijking met de controlegroepen. De algehele overlevingsresultaten in de trials kon niet op bevredigende wijze worden verklaard door de verschillen in voorkomen van trombose en eraan gerelateerde complicaties tussen de patiënten die recombinante humane erythropoëtine kregen en de patiënten in de controlegroep.

Een systematische beoordeling werd eveneens uitgevoerd bij meer dan 9000 kankerpatiënten die deelnamen aan 57 klinische trials. Meta-analyse van algemene overlevingsgegevens gaven een hazard ratio punt schatting van 1,08 in het voordeel van de controlegroepen (95% CI: 0,99 , 1,18; 42 trials en 8167 patiënten). Een verhoogd relatief risico op trombo-embolische voorvallen (RR 1,67 , 95% CI: 1,35 , 2,06 , 35 trials en 6769 patiënten) werd waargenomen bij patiënten die werden behandeld met recombinante humane erytropoëtine. Er bestaat dus consistent bewijs dat de aanname rechtvaardigt dat er aanzienlijke schade kan optreden bij patiënten met kanker die met recombinante humane erytropoëtine worden behandeld. De mate waarin deze resultaten van toepassing zijn op de toediening van recombinante humane erytropoëtine aan patiënten met kanker, behandeld met chemotherapie om hemoglobineconcentraties te bereiken van minder dan 13 g/dl, is niet duidelijk omdat weinig patiënten met deze kenmerken werden geïnccludeerd in de gecontroleerde gegevens. Overlevingsresultaten en tumorprogressie bij kankerpatiënten behandeld met Dynepo voor anemie geassocieerd met chronisch nierfalen, werden niet onderzocht. De mate waarin de resultaten geobserveerd in de hierboven beschreven klinische studies op deze patiëntpopulatie van toepassing kunnen zijn, is niet duidelijk, specifiek in acht genomen dat de doseringen toegediend voor de renale indicatie lager zijn dan voor de kankerindicatie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van erytropoëtine na toediening van epoëtine delta is onderzocht bij gezonde vrijwilligers en bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie. Na het toedienen van intraveneuze doses benadert het verdelingsvolume het totale bloedvolume en varieert van 0,063 tot 0,097 l/kg. De eliminatiehalfwaardetijd ligt bij patiënten tussen de 4,7 en 13,2 uur. Bij gezonde personen is de halfwaardetijd ongeveer 50% korter. Na doses tussen 50 IE/kg tot 300 IE/kg worden meetbare concentraties erytropoëtine gedurende tenminste 24 uur in het serum gehandhaafd. Blootstelling aan erytropoëtine na toediening van Dynepo neemt proportioneel toe bij patiënten die 50 IE/kg tot 300 IE/kg intraveneus kregen toegediend. Er werd geen accumulatie van epoëtine delta waargenomen na herhaalde intraveneuze toediening drie maal per week. De piekserum concentraties voor subcutaan toegediend epoëtine delta treden tussen 8 en 36 uur na injectie op. De halfwaardetijd van subcutaan toegediend epoëtine delta is langer dan bij intraveneuze toediening en ligt bij patiënten tussen de 27

tot 33 uur. De biologische beschikbaarheid van subcutaan toegediend epoëtine delta ligt tussen 26% en 36%.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In dieronderzoeken uitgevoerd met zowel Dynepo en epoëtine alfa bij zwangere vrouwelijke ratten en konijnen, is er geen teratogeen effect aangetoond, maar wel klassegerelateerde omkeerbare effecten op de groei en hematopoëse bij het nageslacht.

De effecten in niet-klinische studies werden alleen waargenomen bij blootstellingen die voldoende hoger waren dan de maximale humane blootstelling, wat een gering belang aangaf voor klinisch gebruik.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Monobasisch natriumfosfaat, monohydraat
Dibasisch natriumfosfaat, heptahydraat
Polysorbaat 20
Natriumchloride
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In afwezigheid van studies naar de verenigbaarheid mag dit geneesmiddel niet worden gemengd met enig ander product.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

In een koelkast bewaren bij 2 °C – 8 °C.

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaar de spuiten in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Ongeopende voorgevulde spuiten kunnen in de koelkast maximaal één periode van 5 dagen bewaard worden bij een temperatuur van minder dan 25 °C. De herziene uiterste gebruiksdatum voor opslag bij minder dan 25 °C mag de uiterste gebruiksdatum die in overeenstemming is met de houdbaarheidsduur van 24 maanden niet overschrijden. De voorgevulde spuiten moeten na 5 dagen bewaard te zijn bij een temperatuur van minder dan 25 °C, weggegooid worden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Voorgevulde Type I glazen spuit met bromobutyl rubberen stop, met stijf natuurrubber afgedichte 27 G roestvrijstalen naald, polystyreen naaldafschermkapje, polystyrene zuigerstang en naaldbeschermer. Verpakkingen met 6 voorgevulde spuiten zijn verkrijgbaar.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van een gebruikt geneesmiddel of afvalmaterialen afgeleid van een dergelijk geneesmiddel en overige methoden van hantering van het product.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Bij subcutane toediening, dient de injectieplaats bij iedere toediening te worden afgewisseld.

Controleer voorafgaand aan gebruik de voorgevulde spuit. De oplossing mag alleen worden gebruikt als deze helder en kleurloos is, er geen vaste deeltjes zichtbaar zijn en het er waterachtig uitziet. Schud de spuit niet. Door langdurig stevig schudden kan denaturatie van de werkzame stof optreden.

De spuit is vooraf gevuld en voorzien van een naaldbeschermer om te voorkomen dat men zich prikt aan de naald. De normale werking wordt hierdoor niet beïnvloed en de naald kan in het instrument worden gedraaid. Dien de vereiste hoeveelheid toe. Wanneer de injectie is toegediend, bedekt naaldbeschermer de naald bij het loslaten van de zuiger. Laat de spuit omhoog komen totdat de gehele naald is bedekt.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd
Hampshire International Business Park
Chineham, Basingstoke
Hampshire RG24 6EP
Verenigd Koninkrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/02/211/004

9. DATUM VAN EERSTE VERLENGING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunning: 18 maart 2002
Datum van de laatste hernieuwing 18 maart 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dynepo 5.000 IE/0,5 ml, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

De voorgevulde spuiten bevatten 5.000 IE per 0,5 ml (10.000 IE/ml), van de actieve stof epoëtine delta.

Epoëtine delta wordt geproduceerd cellijn in humane cellen (HT-1080) met behulp van genactiveringstechnologie.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

Helder, kleurloos en waterachtig.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dynepo is geïndiceerd voor de behandeling van symptomatische anemie geassocieerd met chronische nierinsufficiëntie (CRI) bij volwassen patiënten. Het kan worden gebruikt bij dialysepatiënten en bij patiënten die niet worden gedialyseerd.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Dynepo dient te worden opgestart door artsen die ervaring hebben met de behandeling van anemie geassocieerd met CRI.

De dosering Dynepo moet individueel worden aangepast om het hemoglobinegehalte binnen het streefbereik van 10 tot 12 g/dl te houden.

Symptomen en sequelae van anemie kunnen variëren al naar gelang leeftijd, geslacht en algehele ernst van de aandoening; een evaluatie door een arts van de klinische ontwikkeling en conditie van de individuele patiënt is noodzakelijk. Dynepo moet ofwel onderhuids ofwel intraveneus worden toegediend om de hemoglobine niet hoger te laten stijgen dan 12 g/dl (7,5 mmol/l). Onderhuids gebruik verdient de voorkeur bij patiënten die geen hemodialyse krijgen om punctie van de perifere venen te vermijden.

Omwille van de intra-patiënt variabiliteit kunnen in bepaalde gevallen individuele hemoglobinewaarden voor een patiënt hoger en lager liggen dan het gewenste hemoglobineniveau. Hemoglobinevariabiliteit moet worden aangepakt via dosismanagement, met aandacht voor het doelbereik van hemoglobine dat ligt tussen 10 g/dl en 12 g/dl (7,5 mmol/l). Een aanhoudende hemoglobinespiegel hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) moet worden vermeden; richtlijnen voor adequate dosisaanpassing voor het geval de hemoglobinewaarden 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijden, worden hieronder beschreven (zie Dosisbepaling hieronder).

Een stijging van de hemoglobine van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) over een vier weken durende periode moet worden vermeden. Als dit voorkomt, moet een adequate dosisaanpassing gebeuren zoals voorzien.

Patiënten moeten nauwkeurig worden gevolgd om te zorgen dat de laagste goedgekeurde dosis

Dynepo wordt gebruikt om een adequate controle van de symptomen van anemie te bewerkstelligen.

Aanpassen van de dosering

De aanvangsdosis is 50 IE/kg lichaamsgewicht drie maal per week bij intraveneuze toediening, bij subcutane toediening twee maal per week 50 IE/kg lichaamsgewicht.

Het is niet noodzakelijk om erytropoëetine te gebruiken gedurende de eerste drie maanden na het starten met peritoneale dialyse omdat een toename van hemoglobine vaak voorkomt gedurende deze periode.

Er dient voldoende tijd genomen te worden om de reactie van de patiënt op een dosis Dynepo te bepalen voordat de dosering wordt aangepast. Omdat er tijd nodig is voor de erytropoëse, kan er ongeveer 4 weken zitten tussen het tijdstip van dosisaanpassing (opstarten, verhogen, verlagen of staken) en een significant verschil in het hemoglobinegehalte. Daarom dient de dosering niet vaker dan eenmaal per maand te worden aangepast, tenzij dit klinisch geïndiceerd is.

De dosering dient met 25% - 50 % te worden verlaagd of de behandeling tijdelijk stopgezet en daarna opnieuw gestart met een lagere dosering als:

- het hemoglobinegehalte 12 g/dl bereikt
- de snelheid waarmee het hemoglobinegehalte toeneemt, hoger is dan 2 g/dl in een periode van 4 weken.

De dosis dient met 25% - 50% te worden verhoogd als:

- het hemoglobinegehalte onder de 10 g/dl zakt
- de snelheid waarmee het hemoglobinegehalte toeneemt, lager is dan 0,7 g/dl in een periode van 4 weken.

Toediening

Dynepo kan intraveneus of subcutaan worden toegediend. Subcutane zelftoediening kan worden toegepast na training door een medische zorgverlener.

Bij subcutane injecties moet de gehele lengte van de naald loodrecht worden ingebracht in de huidplooi die tussen duim en wijsvinger wordt vastgehouden. De huidplooi moet tijdens het injecteren worden vastgehouden.

Gooi de spuit na het eerste eenmalige gebruik weg.

Bijzondere patiëntengroepen

Dynepo wordt niet geïndiceerd voor de behandeling van anemie in verband met kanker.

Er is geen dosisaanpassing nodig voor oudere patiënten.

Patiënten met homozygote sikkelcelziekte en nierfalen dienen waar mogelijk gehandhaafd te worden op een totale hemoglobineconcentratie tussen 7 en 9 g/dl.

De ervaring bij kinderen is beperkt.

Door een beperkte ervaring kon de werkzaamheid en veiligheid van Dynepo niet worden vastgesteld bij patiënten met een leverfunctiestoornis.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

Niet onder controle zijnde hypertensie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij patiënten met chronisch nierfalen, mag de onderhoudsconcentratie van hemoglobine de bovenste limiet van de doelconcentratie van hemoglobine aanbevolen in rubriek 4.2, niet overschrijden.

In klinisch onderzoek werd een verhoogd risico op overlijden en ernstige cardiovasculaire voorvallen genoteerd wanneer erythropoïesestimulerende middelen (ESA's) werden toegediend om een hemoglobine hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) te bereiken.

Gecontroleerde klinische studies hebben geen significante voordelen aangetoond die toe te schrijven zijn aan de toediening van epoëtinen wanneer het hemoglobinegehalte stijgt boven het niveau dat noodzakelijk is om symptomen van anemie onder controle te houden en om een bloedtransfusie te vermijden.

Hypertensie

De meeste patiënten met chronisch nierfalen hebben een voorgeschiedenis met hypertensie. Bij patiënten die Dynepo gebruiken kan zich een verhoging van de bloeddruk of een verergering van de bestaande hypertensie voordoen.

Daarom dient de bloeddruk van patiënten die met Dynepo worden behandeld, extra te worden bewaakt en gereguleerd. De bloeddruk dient aan het begin en tijdens de behandeling voldoende te worden gereguleerd om acute complicaties als hypertensieve encefalopathie en daarmee verwante complicaties (epileptische aanvallen, hersenbloeding) te vermijden. Als deze reacties optreden, is onmiddellijke hulp van een arts en intensieve medische zorg vereist. Er dient speciale aandacht te worden besteed aan stekende migraine-achtige hoofdpijnen als een mogelijk waarschuwingssignaal.

Stijging van de bloeddruk kan een behandeling met antihypertensiva of verhoging van de dosering van al bestaande antihypertensieve behandeling vereisen. Daarnaast moet er een vermindering van de toe te dienen dosis Dynepo worden overwogen. Als de bloeddrukwaarden hoog blijven, kan een tijdelijke onderbreking van de behandeling met Dynepo nodig zijn.

Zodra de hypertensie met behulp van een intensievere therapie gereguleerd is, dient de behandeling met Dynepo opnieuw gestart te worden met een lagere dosis.

Beoordeling van het ijzergehalte

Tijdens de behandeling met Dynepo kan er zich een absoluut of functioneel ijzertekort ontwikkelen. Dit is de meest voorkomende oorzaak van een onvolledige respons op een erythropoëtine-behandeling. Daarom dienen ijzerparameters van de patiënt, inclusief de transferrineverzadiging en het serumferritinegehalte, voorafgaand aan en tijdens de behandeling met Dynepo, te worden beoordeeld. De transferrineverzadiging dient tenminste 20% te zijn, en het ferritine gehalte dient tenminste 100 ng/ml te zijn. Als de transferrineverzadiging onder de 20% zakt of als het ferritine gehalte onder de 100 ng/ml zakt, dient er ijzer toegediend te worden. Bijna alle patiënten hebben uiteindelijk extra ijzer nodig om de transferrineverzadiging en het ferritine gehalte te verhogen of te handhaven op waarden die voldoende ondersteuning bieden aan de door Dynepo gestimuleerde erythropoëse. Anemie bij epoëtine resistente of hyporesponsieve patiënten die niet reageren op 20.000 IE/week dienen te worden onderzocht, met verwijzing naar een hematoloog.

Bij een patiënt bij wie het ijzergehalte voldoende is, maar die onvoldoende respons vertoont op de Dynepo-behandeling, dienen de volgende aandoeningen geëvalueerd en indien mogelijk behandeld te worden:

- Infectie/ontsteking
- Occult bloedverlies
- Hyperparathyroïdie / Ostitis fibrosa cystica
- Aluminiumintoxicatie
- Hemoglobinopathie, bijvoorbeeld thalassemie of sikkelcelanemie
- Vitaminedeficiëntie, dat wil zeggen foliumzuur- of vitamine-B12-deficiëntie
- Hemolyse
- Maligne ziektes waaronder multipel myelomen en myelodysplastisch syndroom
- Ondervoeding.

Laboratoriumonderzoek

Het wordt aanbevolen om regelmatig het bloedbeeld te bepalen en een bloedplaatjestelling uit te voeren.

Het hemoglobinegehalte dient eenmaal per week beoordeeld te worden totdat het zich in het beoogde streefbereik heeft gestabiliseerd en de onderhoudsdosering is vastgesteld. Na iedere dosisaanpassing dient het hemoglobinegehalte eveneens eenmaal per week bepaald te worden totdat het zich binnen het streefbereik heeft gestabiliseerd. Het hemoglobinegehalte dient daarna regelmatig gecontroleerd te worden.

Serumwaarden zoals, creatinine en kalium dienen tijdens de Dynepo-behandeling regelmatig gecontroleerd te worden.

Overige

Hoewel het niet bij Dynepo is waargenomen, wordt aanbevolen de eerste dosis onder medisch toezicht toe te dienen, daar er bij het gebruik van erytropoëtime anafylactische reacties kunnen optreden.

Het gebruik van Dynepo bij nefrosclerotische patiënten, die nog geen dialyse ondergaan, dient individueel bepaald te worden, omdat een mogelijke versnelling van de progressie van de nierinsufficiëntie niet met zekerheid kan worden uitgesloten.

Tijdens hemodialyse kunnen patiënten die met Dynepo worden behandeld een verhoogde antistollingstherapie nodig hebben om stolling van de arterioveneuze shunt te voorkomen.

Misbruik van epoëtime door gezonde personen kan leiden tot een overmatige stijging van de hemoglobine- en hematocrietwaarden. Dit kan samengaan met levensbedreigende cardiovasculaire complicaties.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen interactiestudies uitgevoerd.

Er zijn geen interacties gemeld tijdens de Dynepo-behandeling tijdens klinische studies.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap: dieronderzoeken zijn onvoldoende met betrekking tot de invloed op de zwangerschap (zie rubriek 5.3). Het mogelijke risico voor de mens is onbekend. Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van dit geneesmiddel aan zwangere vrouwen

In geval van gebruik gedurende zwangerschap, dient gelijktijdige ijzersubstitutie bij de moeder te worden overwogen.

Lactatie: Er zijn geen gegevens beschikbaar over de uitscheiding van Dynepo in de moedermelk. Omdat er veel stoffen worden uitgescheiden in de moedermelk is voorzichtigheid geboden wanneer Dynepo wordt toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Dynepo heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Bij ongeveer 10% van de patiënten kan een bijwerking door het geneesmiddel worden verwacht. De meest voorkomende zijn hypertensie, kathetergerelateerde trombose en hoofdpijn. Klinische ervaring met epoëtime suggereert dat het risico op hypertensie en trombose kan worden verminderd door de dosis te titreren om daarmee hemoglobinewaarden tussen 10 en 12 g/dl te bereiken.

Het voorkomen van bijwerkingen die tijdens behandeling met Dynepo werden waargenomen is hieronder in een tabel weergegeven. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt

naar afnemende ernst:

<u>Tractus</u>	<u>Vaak</u> (>1/100, <1/10)	<u>Soms</u> (>1/1.000, <1/100)	<u>Zelden</u> (>1/10.000, <1/1.000)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen:		Polycytemie Thrombocytose	
Zenuwstelselaandoeningen:	Hoofdpijn		Convulsies
Bloedvataandoeningen:	Hypertensie		
Maagdarmsstelselaandoeningen:		Diarree Nausea	
Huid- en onderhuidaandoeningen:		Pruritus	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:	Toegangsplaats gerelateerde trombose	Pijn Reactie op de injectieplaats (bijv. pijn, bloeding) Griepsyndroom	

Verhoogde serumwaarden zoals creatinine en kalium werden geobserveerd (zie rubriek 4.4).

4.9 Overdosering

De maximale dosis epoëtine delta die veilig kan worden toegediend in een enkele of meerdere dosis is niet bepaald.

Als de hemoglobine/hematocrietwaarden niet zorgvuldig worden bewaakt en de dosis overeenkomstig wordt aangepast kan de behandeling resulteren in polycytemie. Als het beoogde streefbereik wordt overschreden, dient de behandeling met epoëtine delta tijdelijk te worden gestaakt totdat het hemoglobine / hematocriet weer binnen het streefbereik ligt. De behandeling met epoëtine delta kan daarna opnieuw gestart worden met een lagere dosering (zie rubriek 4.2).

Als er ernstige polycytemie optreedt, kunnen conventionele methodes (flebotomie) geïndiceerd zijn om het hemoglobinegehalte te verlagen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Preparaten tegen bloedarmoede, ATC-code: B03XA.

Erytropoëtine is een glycoproteïne dat de aanmaak van erythrocyten uit precursors van het stamcelcompartiment stimuleert. Het werkt als een mitosestimulerende factor en als differentiatiestimulerend hormoon.

De biologische werkzaamheid van erytropoëtine is bij verscheidene proefdiermodellen in vivo (ratten en honden) aangetoond na intraveneuze en subcutane toediening. Na toediening van epoëtine delta stijgt het aantal erythrocyten, de Hb-waarden en de reticulocytentellingen, evenals de snelheid waarmee ⁵⁹Fe wordt geïncorporeerd.

Gedurende de klinische studies waren er gebaseerd op de klinische respons geen aanwijzingen dat er zich bij mensen neutraliserende antilichamen tegen epoëtine delta ontwikkelen.

Als de toediening wordt stopgezet, zakken de erytropoëtische parameters in 1-3 maanden weer terug naar het uitgangsniveau. Na subcutane toediening wordt een vergelijkbaar patroon van erytropoëtische stimulatie gezien als na intraveneuze toediening.

Patiënten met kanker

Dynepo is niet geïndiceerd voor de behandeling van met kanker geassocieerde anemie.

Erytropoëtine is een groeifactor die hoofdzakelijk de aanmaak van rode bloedcellen stimuleert. Erytropoëtine receptoren kunnen op het oppervlak voorkomen van een aantal tumorcellen.

Overleving en tumorprogressie werden onderzocht in vijf grote gecontroleerde studies van epoëtine alfa, beta en darbepoëtine alfa, waarbij in totaal 2833 patiënten waren betrokken; vier van de studies waren dubbelblinde placebogecontroleerde studies en een was een openlabel studie. Twee van de studies recruteerden patiënten die met chemotherapie werden behandeld. De doelconcentratie van hemoglobine in twee studies was >13 g/dl; in de overige drie studies was dat 12-14 g/dl. In de openlabel studie was er geen verschil in de algemene overleving tussen patiënten behandeld met recombinante humane erythropoëtine en de controlegroepen. In de vier placebogecontroleerde studies lagen de hazard ratios voor algemene overleving tussen 1,25 en 2,47 in het voordeel van de controlegroepen. De studies hebben een consistente onverklaarbare statistisch significante grotere mortaliteit aangetoond bij patiënten die anemie hadden geassocieerd met verschillende vaak voorkomende carcinomen en die recombinante humane erythropoëtine kregen, in vergelijking met de controlegroepen. De algehele overlevingsresultaten in de trials kon niet op bevredigende wijze worden verklaard door de verschillen in voorkomen van trombose en eraan gerelateerde complicaties tussen de patiënten die recombinante humane erythropoëtine kregen en de patiënten in de controlegroep.

Een systematische beoordeling werd eveneens uitgevoerd bij meer dan 9000 kankerpatiënten die deelnamen aan 57 klinische trials. Meta-analyse van algemene overlevingsgegevens gaven een hazard ratio punt schatting van 1,08 in het voordeel van de controlegroepen (95% CI: 0,99 , 1,18; 42 trials en 8167 patiënten). Een verhoogd relatief risico op trombo-embolische voorvallen (RR 1,67 , 95% CI: 1,35 , 2,06 , 35 trials en 6769 patiënten) werd waargenomen bij patiënten die werden behandeld met recombinante humane erytropoëtine. Er bestaat dus consistent bewijs dat de aanname rechtvaardigt dat er aanzienlijke schade kan optreden bij patiënten met kanker die met recombinante humane erytropoëtine worden behandeld. De mate waarin deze resultaten van toepassing zijn op de toediening van recombinante humane erytropoëtine aan patiënten met kanker, behandeld met chemotherapie om hemoglobineconcentraties te bereiken van minder dan 13 g/dl, is niet duidelijk omdat weinig patiënten met deze kenmerken werden geïnccludeerd in de gecontroleerde gegevens. Overlevingsresultaten en tumorprogressie bij kankerpatiënten behandeld met Dynepo voor anemie geassocieerd met chronisch nierfalen, werden niet onderzocht. De mate waarin de resultaten geobserveerd in de hierboven beschreven klinische studies op deze patiëntpopulatie van toepassing kunnen zijn, is niet duidelijk, specifiek in acht genomen dat de doseringen toegediend voor de renale indicatie lager zijn dan voor de kankerindicatie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van erytropoëtine na toediening van epoëtine delta is onderzocht bij gezonde vrijwilligers en bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie. Na het toedienen van intraveneuze doses benadert het verdelingsvolume het totale bloedvolume en varieert van 0,063 tot 0,097 l/kg. De eliminatiehalfwaardetijd ligt bij patiënten tussen de 4,7 en 13,2 uur. Bij gezonde personen is de halfwaardetijd ongeveer 50% korter. Na doses tussen 50 IE/kg tot 300 IE/kg worden meetbare concentraties erytropoëtine gedurende tenminste 24 uur in het serum gehandhaafd. Blootstelling aan erytropoëtine na toediening van Dynepo neemt proportioneel toe bij patiënten die 50 IE/kg tot 300 IE/kg intraveneus kregen toegediend. Er werd geen accumulatie van epoëtine delta waargenomen na herhaalde intraveneuze toediening drie maal per week. De piekserum concentraties voor subcutaan toegediend epoëtine delta treden tussen 8 en 36 uur na injectie op. De halfwaardetijd van subcutaan toegediend epoëtine delta is langer dan bij intraveneuze toediening en ligt bij patiënten tussen de 27

tot 33 uur. De biologische beschikbaarheid van subcutaan toegediend epoëtine delta ligt tussen 26% en 36%.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In dieronderzoeken uitgevoerd met zowel Dynepo en epoëtine alfa bij zwangere vrouwelijke ratten en konijnen, is er geen teratogeen effect aangetoond, maar wel klassegerelateerde omkeerbare effecten op de groei en hematopoëse bij het nageslacht.

De effecten in niet-klinische studies werden alleen waargenomen bij blootstellingen die voldoende hoger waren dan de maximale humane blootstelling, wat een gering belang aangaf voor klinisch gebruik.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Monobasisch natriumfosfaat, monohydraat
Dibasisch natriumfosfaat, heptahydraat
Polysorbaat 20
Natriumchloride
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In afwezigheid van studies naar de verenigbaarheid mag dit geneesmiddel niet worden gemengd met enig ander product.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

In een koelkast bewaren bij 2 °C – 8 °C.

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaar de spuiten in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Ongeopende voorgevulde spuiten kunnen in de koelkast maximaal één periode van 5 dagen bewaard worden bij een temperatuur van minder dan 25 °C. De herziene uiterste gebruiksdatum voor opslag bij minder dan 25 °C mag de uiterste gebruiksdatum die in overeenstemming is met de houdbaarheidsduur van 24 maanden niet overschrijden. De voorgevulde spuiten moeten na 5 dagen bewaard te zijn bij een temperatuur van minder dan 25 °C, weggegooid worden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Voorgevulde Type I glazen spuit met bromobutyl rubberen stop, met stijf natuurrubber afgedichte 27 G roestvrijstalen naald, polystyreen naaldafschermkapje, polystyrene zuigerstang en naaldbeschermer. Verpakkingen met 6 voorgevulde spuiten zijn verkrijgbaar.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van een gebruikt geneesmiddel of afvalmaterialen afgeleid van een dergelijk geneesmiddel en overige methoden van hantering van het product.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Bij subcutane toediening, dient de injectieplaats bij iedere toediening te worden afgewisseld.

Controleer voorafgaand aan gebruik de voorgevulde spuit. De oplossing mag alleen worden gebruikt als deze helder en kleurloos is, er geen vaste deeltjes zichtbaar zijn en het er waterachtig uitziet. Schud de spuit niet. Door langdurig stevig schudden kan denaturatie van de werkzame stof optreden.

De spuit is vooraf gevuld en voorzien van een naaldbeschermer om te voorkomen dat men zich prikt aan de naald. De normale werking wordt hierdoor niet beïnvloed en de naald kan in het instrument worden gedraaid. Dien de vereiste hoeveelheid toe. Wanneer de injectie is toegediend, bedekt naaldbeschermer de naald bij het loslaten van de zuiger. Laat de spuit omhoog komen totdat de gehele naald is bedekt.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd
Hampshire International Business Park
Chineham, Basingstoke
Hampshire RG24 6EP
Verenigd Koninkrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/02/211/010

9. DATUM VAN EERSTE VERLENGING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunning: 18 maart 2002
Datum van de laatste hernieuwing 18 maart 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dynepo 6.000 IE/0,3 ml, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

De voorgevulde spuiten bevatten 6.000 IE per 0,3 ml (20.000 IE/ml), van de actieve stof epoëtine delta.

Epoëtine delta wordt geproduceerd cellijn in humane cellen (HT-1080) met behulp van genactiveringstechnologie.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

Helder, kleurloos en waterachtig.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dynepo is geïndiceerd voor de behandeling van symptomatische anemie geassocieerd met chronische nierinsufficiëntie (CRI) bij volwassen patiënten. Het kan worden gebruikt bij dialysepatiënten en bij patiënten die niet worden gedialyseerd.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Dynepo dient te worden opgestart door artsen die ervaring hebben met de behandeling van anemie geassocieerd met CRI.

De dosering Dynepo moet individueel worden aangepast om het hemoglobinegehalte binnen het streefbereik van 10 tot 12 g/dl te houden.

Symptomen en sequelae van anemie kunnen variëren al naar gelang leeftijd, geslacht en algehele ernst van de aandoening; een evaluatie door een arts van de klinische ontwikkeling en conditie van de individuele patiënt is noodzakelijk. Dynepo moet ofwel onderhuids ofwel intraveneus worden toegediend om de hemoglobine niet hoger te laten stijgen dan 12 g/dl (7,5 mmol/l). Onderhuids gebruik verdient de voorkeur bij patiënten die geen hemodialyse krijgen om punctie van de perifere venen te vermijden.

Omwille van de intra-patiënt variabiliteit kunnen in bepaalde gevallen individuele hemoglobinewaarden voor een patiënt hoger en lager liggen dan het gewenste hemoglobineniveau. Hemoglobinevariabiliteit moet worden aangepakt via dosismanagement, met aandacht voor het doelbereik van hemoglobine dat ligt tussen 10 g/dl en 12 g/dl (7,5 mmol/l). Een aanhoudende hemoglobinespiegel hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) moet worden vermeden; richtlijnen voor adequate dosisaanpassing voor het geval de hemoglobinewaarden 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijden, worden hieronder beschreven (zie Dosisbepaling hieronder).

Een stijging van de hemoglobine van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) over een vier weken durende periode moet worden vermeden. Als dit voorkomt, moet een adequate dosisaanpassing gebeuren zoals voorzien.

Patiënten moeten nauwkeurig worden gevolgd om te zorgen dat de laagste goedgekeurde dosis

Dynepo wordt gebruikt om een adequate controle van de symptomen van anemie te bewerkstelligen.

Aanpassen van de dosering

De aanvangsdosis is 50 IE/kg lichaamsgewicht drie maal per week bij intraveneuze toediening, bij subcutane toediening twee maal per week 50 IE/kg lichaamsgewicht.

Het is niet noodzakelijk om erytropoëetine te gebruiken gedurende de eerste drie maanden na het starten met peritoneale dialyse omdat een toename van hemoglobine vaak voorkomt gedurende deze periode.

Er dient voldoende tijd genomen te worden om de reactie van de patiënt op een dosis Dynepo te bepalen voordat de dosering wordt aangepast. Omdat er tijd nodig is voor de erytropoëse, kan er ongeveer 4 weken zitten tussen het tijdstip van dosisaanpassing (opstarten, verhogen, verlagen of staken) en een significant verschil in het hemoglobinegehalte. Daarom dient de dosering niet vaker dan eenmaal per maand te worden aangepast, tenzij dit klinisch geïndiceerd is.

De dosering dient met 25% - 50 % te worden verlaagd of de behandeling tijdelijk stopgezet en daarna opnieuw gestart met een lagere dosering als:

- het hemoglobinegehalte 12 g/dl bereikt
- de snelheid waarmee het hemoglobinegehalte toeneemt, hoger is dan 2 g/dl in een periode van 4 weken.

De dosis dient met 25% - 50% te worden verhoogd als:

- het hemoglobinegehalte onder de 10 g/dl zakt
- de snelheid waarmee het hemoglobinegehalte toeneemt, lager is dan 0,7 g/dl in een periode van 4 weken.

Toediening

Dynepo kan intraveneus of subcutaan worden toegediend. Subcutane zelftoediening kan worden toegepast na training door een medische zorgverlener.

Bij subcutane injecties moet de gehele lengte van de naald loodrecht worden ingebracht in de huidplooi die tussen duim en wijsvinger wordt vastgehouden. De huidplooi moet tijdens het injecteren worden vastgehouden.

Gooi de spuit na het eerste eenmalige gebruik weg.

Bijzondere patiëntengroepen

Dynepo wordt niet geïndiceerd voor de behandeling van anemie in verband met kanker.

Er is geen dosisaanpassing nodig voor oudere patiënten.

Patiënten met homozygote sikkelcelziekte en nierfalen dienen waar mogelijk gehandhaafd te worden op een totale hemoglobineconcentratie tussen 7 en 9 g/dl.

De ervaring bij kinderen is beperkt.

Door een beperkte ervaring kon de werkzaamheid en veiligheid van Dynepo niet worden vastgesteld bij patiënten met een leverfunctiestoornis.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

Niet onder controle zijnde hypertensie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij patiënten met chronisch nierfalen, mag de onderhoudsconcentratie van hemoglobine de bovenste limiet van de doelconcentratie van hemoglobine aanbevolen in rubriek 4.2, niet overschrijden.

In klinisch onderzoek werd een verhoogd risico op overlijden en ernstige cardiovasculaire voorvallen genoteerd wanneer erythropoïesestimulerende middelen (ESA's) werden toegediend om een hemoglobine hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) te bereiken.

Gecontroleerde klinische studies hebben geen significante voordelen aangetoond die toe te schrijven zijn aan de toediening van epoëtinen wanneer het hemoglobinegehalte stijgt boven het niveau dat noodzakelijk is om symptomen van anemie onder controle te houden en om een bloedtransfusie te vermijden.

Hypertensie

De meeste patiënten met chronisch nierfalen hebben een voorgeschiedenis met hypertensie. Bij patiënten die Dynepo gebruiken kan zich een verhoging van de bloeddruk of een verergering van de bestaande hypertensie voordoen.

Daarom dient de bloeddruk van patiënten die met Dynepo worden behandeld, extra te worden bewaakt en gereguleerd. De bloeddruk dient aan het begin en tijdens de behandeling voldoende te worden gereguleerd om acute complicaties als hypertensieve encefalopathie en daarmee verwante complicaties (epileptische aanvallen, hersenbloeding) te vermijden. Als deze reacties optreden, is onmiddellijke hulp van een arts en intensieve medische zorg vereist. Er dient speciale aandacht te worden besteed aan stekende migraine-achtige hoofdpijnen als een mogelijk waarschuwingssignaal.

Stijging van de bloeddruk kan een behandeling met antihypertensiva of verhoging van de dosering van al bestaande antihypertensieve behandeling vereisen. Daarnaast moet er een vermindering van de toe te dienen dosis Dynepo worden overwogen. Als de bloeddrukwaarden hoog blijven, kan een tijdelijke onderbreking van de behandeling met Dynepo nodig zijn.

Zodra de hypertensie met behulp van een intensievere therapie gereguleerd is, dient de behandeling met Dynepo opnieuw gestart te worden met een lagere dosis.

Beoordeling van het ijzergehalte

Tijdens de behandeling met Dynepo kan er zich een absoluut of functioneel ijzertekort ontwikkelen. Dit is de meest voorkomende oorzaak van een onvolledige respons op een erythropoëtine-behandeling. Daarom dienen ijzerparameters van de patiënt, inclusief de transferrineverzadiging en het serumferritinegehalte, voorafgaand aan en tijdens de behandeling met Dynepo, te worden beoordeeld. De transferrineverzadiging dient tenminste 20% te zijn, en het ferritine gehalte dient tenminste 100 ng/ml te zijn. Als de transferrineverzadiging onder de 20% zakt of als het ferritine gehalte onder de 100 ng/ml zakt, dient er ijzer toegediend te worden. Bijna alle patiënten hebben uiteindelijk extra ijzer nodig om de transferrineverzadiging en het ferritine gehalte te verhogen of te handhaven op waarden die voldoende ondersteuning bieden aan de door Dynepo gestimuleerde erythropoëse. Anemie bij epoëtine resistente of hyporesponsieve patiënten die niet reageren op 20.000 IE/week dienen te worden onderzocht, met verwijzing naar een hematoloog.

Bij een patiënt bij wie het ijzergehalte voldoende is, maar die onvoldoende respons vertoont op de Dynepo-behandeling, dienen de volgende aandoeningen geëvalueerd en indien mogelijk behandeld te worden:

- Infectie/ontsteking
- Occult bloedverlies
- Hyperparathyroïdie / Ostitis fibrosa cystica
- Aluminiumintoxicatie
- Hemoglobinopathie, bijvoorbeeld thalassemie of sikkelcelanemie
- Vitaminedeficiëntie, dat wil zeggen foliumzuur- of vitamine-B12-deficiëntie
- Hemolyse
- Maligne ziektes waaronder multipel myelomen en myelodysplastisch syndroom
- Ondervoeding.

Laboratoriumonderzoek

Het wordt aanbevolen om regelmatig het bloedbeeld te bepalen en een bloedplaatjestelling uit te voeren.

Het hemoglobinegehalte dient eenmaal per week beoordeeld te worden totdat het zich in het beoogde streefbereik heeft gestabiliseerd en de onderhoudsdosering is vastgesteld. Na iedere dosisaanpassing dient het hemoglobinegehalte eveneens eenmaal per week bepaald te worden totdat het zich binnen het streefbereik heeft gestabiliseerd. Het hemoglobinegehalte dient daarna regelmatig gecontroleerd te worden.

Serumwaarden zoals, creatinine en kalium dienen tijdens de Dynepo-behandeling regelmatig gecontroleerd te worden.

Overige

Hoewel het niet bij Dynepo is waargenomen, wordt aanbevolen de eerste dosis onder medisch toezicht toe te dienen, daar er bij het gebruik van erytropoëtine anafylactische reacties kunnen optreden.

Het gebruik van Dynepo bij nefrosclerotische patiënten, die nog geen dialyse ondergaan, dient individueel bepaald te worden, omdat een mogelijke versnelling van de progressie van de nierinsufficiëntie niet met zekerheid kan worden uitgesloten.

Tijdens hemodialyse kunnen patiënten die met Dynepo worden behandeld een verhoogde antistollingstherapie nodig hebben om stolling van de arterioveneuze shunt te voorkomen.

Misbruik van epoëtine door gezonde personen kan leiden tot een overmatige stijging van de hemoglobine- en hematocrietwaarden. Dit kan samengaan met levensbedreigende cardiovasculaire complicaties.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen interactiestudies uitgevoerd.

Er zijn geen interacties gemeld tijdens de Dynepo-behandeling tijdens klinische studies.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap: dieronderzoeken zijn onvoldoende met betrekking tot de invloed op de zwangerschap (zie rubriek 5.3). Het mogelijke risico voor de mens is onbekend. Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van dit geneesmiddel aan zwangere vrouwen

In geval van gebruik gedurende zwangerschap, dient gelijktijdige ijzersubstitutie bij de moeder te worden overwogen.

Lactatie: Er zijn geen gegevens beschikbaar over de uitscheiding van Dynepo in de moedermelk. Omdat er veel stoffen worden uitgescheiden in de moedermelk is voorzichtigheid geboden wanneer Dynepo wordt toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Dynepo heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Bij ongeveer 10% van de patiënten kan een bijwerking door het geneesmiddel worden verwacht. De meest voorkomende zijn hypertensie, kathetergerelateerde trombose en hoofdpijn. Klinische ervaring met epoëtine suggereert dat het risico op hypertensie en trombose kan worden verminderd door de dosis te titreren om daarmee hemoglobinewaarden tussen 10 en 12 g/dl te bereiken.

Het voorkomen van bijwerkingen die tijdens behandeling met Dynepo werden waargenomen is hieronder in een tabel weergegeven. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt

naar afnemende ernst:

<u>Tractus</u>	<u>Vaak</u> (>1/100, <1/10)	<u>Soms</u> (>1/1.000, <1/100)	<u>Zelden</u> (>1/10.000, <1/1.000)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen:		Polycytemie Thrombocytose	
Zenuwstelselaandoeningen:	Hoofdpijn		Convulsies
Bloedvataandoeningen:	Hypertensie		
Maagdarmsstelselaandoeningen:		Diarree Nausea	
Huid- en onderhuidaandoeningen:		Pruritus	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:	Toegangsplaats gerelateerde trombose	Pijn Reactie op de injectieplaats (bijv. pijn, bloeding) Griepsyndroom	

Verhoogde serumwaarden zoals creatinine en kalium werden geobserveerd (zie rubriek 4.4).

4.9 Overdosering

De maximale dosis epoëtine delta die veilig kan worden toegediend in een enkele of meerdere dosis is niet bepaald.

Als de hemoglobine/hematocrietwaarden niet zorgvuldig worden bewaakt en de dosis overeenkomstig wordt aangepast kan de behandeling resulteren in polycytemie. Als het beoogde streefbereik wordt overschreden, dient de behandeling met epoëtine delta tijdelijk te worden gestaakt totdat het hemoglobine / hematocriet weer binnen het streefbereik ligt. De behandeling met epoëtine delta kan daarna opnieuw gestart worden met een lagere dosering (zie rubriek 4.2).

Als er ernstige polycytemie optreedt, kunnen conventionele methodes (flebotomie) geïndiceerd zijn om het hemoglobinegehalte te verlagen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Preparaten tegen bloedarmoede, ATC-code: B03XA.

Erytropoëtine is een glycoproteïne dat de aanmaak van erythrocyten uit precursors van het stamcelcompartiment stimuleert. Het werkt als een mitosestimulerende factor en als differentiatiestimulerend hormoon.

De biologische werkzaamheid van erytropoëtine is bij verscheidene proefdiermodellen in vivo (ratten en honden) aangetoond na intraveneuze en subcutane toediening. Na toediening van epoëtine delta stijgt het aantal erythrocyten, de Hb-waarden en de reticulocytentellingen, evenals de snelheid waarmee ⁵⁹Fe wordt geïncorporeerd.

Gedurende de klinische studies waren er gebaseerd op de klinische respons geen aanwijzingen dat er zich bij mensen neutraliserende antilichamen tegen epoëtine delta ontwikkelen.

Als de toediening wordt stopgezet, zakken de erytropoëtische parameters in 1-3 maanden weer terug naar het uitgangsniveau. Na subcutane toediening wordt een vergelijkbaar patroon van erytropoëtische stimulatie gezien als na intraveneuze toediening.

Patiënten met kanker

Dynepo is niet geïndiceerd voor de behandeling van met kanker geassocieerde anemie.

Erytropoëtine is een groeifactor die hoofdzakelijk de aanmaak van rode bloedcellen stimuleert. Erytropoëtine receptoren kunnen op het oppervlak voorkomen van een aantal tumorcellen.

Overleving en tumorprogressie werden onderzocht in vijf grote gecontroleerde studies van epoëtine alfa, beta en darbepoëtine alfa, waarbij in totaal 2833 patiënten waren betrokken; vier van de studies waren dubbelblinde placebogecontroleerde studies en een was een openlabel studie. Twee van de studies recruteerden patiënten die met chemotherapie werden behandeld. De doelconcentratie van hemoglobine in twee studies was >13 g/dl; in de overige drie studies was dat 12-14 g/dl. In de openlabel studie was er geen verschil in de algemene overleving tussen patiënten behandeld met recombinante humane erythropoëtine en de controlegroepen. In de vier placebogecontroleerde studies lagen de hazard ratios voor algemene overleving tussen 1,25 en 2,47 in het voordeel van de controlegroepen. De studies hebben een consistente onverklaarbare statistisch significante grotere mortaliteit aangetoond bij patiënten die anemie hadden geassocieerd met verschillende vaak voorkomende carcinomen en die recombinante humane erythropoëtine kregen, in vergelijking met de controlegroepen. De algehele overlevingsresultaten in de trials kon niet op bevredigende wijze worden verklaard door de verschillen in voorkomen van trombose en eraan gerelateerde complicaties tussen de patiënten die recombinante humane erythropoëtine kregen en de patiënten in de controlegroep.

Een systematische beoordeling werd eveneens uitgevoerd bij meer dan 9000 kankerpatiënten die deelnamen aan 57 klinische trials. Meta-analyse van algemene overlevingsgegevens gaven een hazard ratio punt schatting van 1,08 in het voordeel van de controlegroepen (95% CI: 0,99 , 1,18; 42 trials en 8167 patiënten). Een verhoogd relatief risico op trombo-embolische voorvallen (RR 1,67 , 95% CI: 1,35 , 2,06 , 35 trials en 6769 patiënten) werd waargenomen bij patiënten die werden behandeld met recombinante humane erytropoëtine. Er bestaat dus consistent bewijs dat de aanname rechtvaardigt dat er aanzienlijke schade kan optreden bij patiënten met kanker die met recombinante humane erytropoëtine worden behandeld. De mate waarin deze resultaten van toepassing zijn op de toediening van recombinante humane erytropoëtine aan patiënten met kanker, behandeld met chemotherapie om hemoglobineconcentraties te bereiken van minder dan 13 g/dl, is niet duidelijk omdat weinig patiënten met deze kenmerken werden geïnccludeerd in de gecontroleerde gegevens. Overlevingsresultaten en tumorprogressie bij kankerpatiënten behandeld met Dynepo voor anemie geassocieerd met chronisch nierfalen, werden niet onderzocht. De mate waarin de resultaten geobserveerd in de hierboven beschreven klinische studies op deze patiëntpopulatie van toepassing kunnen zijn, is niet duidelijk, specifiek in acht genomen dat de doseringen toegediend voor de renale indicatie lager zijn dan voor de kankerindicatie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van erytropoëtine na toediening van epoëtine delta is onderzocht bij gezonde vrijwilligers en bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie. Na het toedienen van intraveneuze doses benadert het verdelingsvolume het totale bloedvolume en varieert van 0,063 tot 0,097 l/kg. De eliminatiehalfwaardetijd ligt bij patiënten tussen de 4,7 en 13,2 uur. Bij gezonde personen is de halfwaardetijd ongeveer 50% korter. Na doses tussen 50 IE/kg tot 300 IE/kg worden meetbare concentraties erytropoëtine gedurende tenminste 24 uur in het serum gehandhaafd. Blootstelling aan erytropoëtine na toediening van Dynepo neemt proportioneel toe bij patiënten die 50 IE/kg tot 300 IE/kg intraveneus kregen toegediend. Er werd geen accumulatie van epoëtine delta waargenomen na herhaalde intraveneuze toediening drie maal per week. De piekserum concentraties voor subcutaan toegediend epoëtine delta treden tussen 8 en 36 uur na injectie op. De halfwaardetijd van subcutaan toegediend epoëtine delta is langer dan bij intraveneuze toediening en ligt bij patiënten tussen de 27

tot 33 uur. De biologische beschikbaarheid van subcutaan toegediend epoëtine delta ligt tussen 26% en 36%.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In dieronderzoeken uitgevoerd met zowel Dynepo en epoëtine alfa bij zwangere vrouwelijke ratten en konijnen, is er geen teratogeen effect aangetoond, maar wel klassegerelateerde omkeerbare effecten op de groei en hematopoëse bij het nageslacht.

De effecten in niet-klinische studies werden alleen waargenomen bij blootstellingen die voldoende hoger waren dan de maximale humane blootstelling, wat een gering belang aangaf voor klinisch gebruik.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Monobasisch natriumfosfaat, monohydraat
Dibasisch natriumfosfaat, heptahydraat
Polysorbaat 20
Natriumchloride
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In afwezigheid van studies naar de verenigbaarheid mag dit geneesmiddel niet worden gemengd met enig ander product.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

In een koelkast bewaren bij 2 °C – 8 °C.

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaar de spuiten in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Ongeopende voorgevulde spuiten kunnen in de koelkast maximaal één periode van 5 dagen bewaard worden bij een temperatuur van minder dan 25 °C. De herziene uiterste gebruiksdatum voor opslag bij minder dan 25 °C mag de uiterste gebruiksdatum die in overeenstemming is met de houdbaarheidsduur van 24 maanden niet overschrijden. De voorgevulde spuiten moeten na 5 dagen bewaard te zijn bij een temperatuur van minder dan 25 °C, weggegooid worden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Voorgevulde Type I glazen spuit met bromobutyl rubberen stop, met stijf natuurrubber afgedichte 27 G roestvrijstalen naald, polystyreen naaldafschermkapje, polystyrene zuigerstang en naaldbeschermer. Verpakkingen met 6 voorgevulde spuiten zijn verkrijgbaar.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van een gebruikt geneesmiddel of afvalmaterialen afgeleid van een dergelijk geneesmiddel en overige methoden van hantering van het product.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Bij subcutane toediening, dient de injectieplaats bij iedere toediening te worden afgewisseld.

Controleer voorafgaand aan gebruik de voorgevulde spuit. De oplossing mag alleen worden gebruikt als deze helder en kleurloos is, er geen vaste deeltjes zichtbaar zijn en het er waterachtig uitziet. Schud de spuit niet. Door langdurig stevig schudden kan denaturatie van de werkzame stof optreden.

De spuit is vooraf gevuld en voorzien van een naaldbeschermer om te voorkomen dat men zich prikt aan de naald. De normale werking wordt hierdoor niet beïnvloed en de naald kan in het instrument worden gedraaid. Dien de vereiste hoeveelheid toe. Wanneer de injectie is toegediend, bedekt naaldbeschermer de naald bij het loslaten van de zuiger. Laat de spuit omhoog komen totdat de gehele naald is bedekt.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd
Hampshire International Business Park
Chineham, Basingstoke
Hampshire RG24 6EP
Verenigd Koninkrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/02/211/011

9. DATUM VAN EERSTE VERLENGING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunning: 18 maart 2002
Datum van de laatste hernieuwing 18 maart 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dynepo 8.000 IE/0,4 ml, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

De voorgevulde spuiten bevatten 8.000 IE per 0,4 ml (20.000 IE/ml), van de actieve stof epoëtine delta.

Epoëtine delta wordt geproduceerd cellijn in humane cellen (HT-1080) met behulp van genactiveringstechnologie.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

Helder, kleurloos en waterachtig.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dynepo is geïndiceerd voor de behandeling van symptomatische anemie geassocieerd met chronische nierinsufficiëntie (CRI) bij volwassen patiënten. Het kan worden gebruikt bij dialysepatiënten en bij patiënten die niet worden gedialyseerd.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Dynepo dient te worden opgestart door artsen die ervaring hebben met de behandeling van anemie geassocieerd met CRI.

De dosering Dynepo moet individueel worden aangepast om het hemoglobinegehalte binnen het streefbereik van 10 tot 12 g/dl te houden.

Symptomen en sequelae van anemie kunnen variëren al naar gelang leeftijd, geslacht en algehele ernst van de aandoening; een evaluatie door een arts van de klinische ontwikkeling en conditie van de individuele patiënt is noodzakelijk. Dynepo moet ofwel onderhuids ofwel intraveneus worden toegediend om de hemoglobine niet hoger te laten stijgen dan 12 g/dl (7,5 mmol/l). Onderhuids gebruik verdient de voorkeur bij patiënten die geen hemodialyse krijgen om punctie van de perifere venen te vermijden.

Omwille van de intra-patiënt variabiliteit kunnen in bepaalde gevallen individuele hemoglobinewaarden voor een patiënt hoger en lager liggen dan het gewenste hemoglobineniveau. Hemoglobinevariabiliteit moet worden aangepakt via dosismanagement, met aandacht voor het doelbereik van hemoglobine dat ligt tussen 10 g/dl en 12 g/dl (7,5 mmol/l). Een aanhoudende hemoglobinespiegel hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) moet worden vermeden; richtlijnen voor adequate dosisaanpassing voor het geval de hemoglobinewaarden 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijden, worden hieronder beschreven (zie Dosisbepaling hieronder).

Een stijging van de hemoglobine van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) over een vier weken durende periode moet worden vermeden. Als dit voorkomt, moet een adequate dosisaanpassing gebeuren zoals voorzien.

Patiënten moeten nauwkeurig worden gevolgd om te zorgen dat de laagste goedgekeurde dosis

Dynepo wordt gebruikt om een adequate controle van de symptomen van anemie te bewerkstelligen.

Aanpassen van de dosering

De aanvangsdosis is 50 IE/kg lichaamsgewicht drie maal per week bij intraveneuze toediening, bij subcutane toediening twee maal per week 50 IE/kg lichaamsgewicht.

Het is niet noodzakelijk om erytropoëetine te gebruiken gedurende de eerste drie maanden na het starten met peritoneale dialyse omdat een toename van hemoglobine vaak voorkomt gedurende deze periode.

Er dient voldoende tijd genomen te worden om de reactie van de patiënt op een dosis Dynepo te bepalen voordat de dosering wordt aangepast. Omdat er tijd nodig is voor de erytropoëse, kan er ongeveer 4 weken zitten tussen het tijdstip van dosisaanpassing (opstarten, verhogen, verlagen of staken) en een significant verschil in het hemoglobinegehalte. Daarom dient de dosering niet vaker dan eenmaal per maand te worden aangepast, tenzij dit klinisch geïndiceerd is.

De dosering dient met 25% - 50 % te worden verlaagd of de behandeling tijdelijk stopgezet en daarna opnieuw gestart met een lagere dosering als:

- het hemoglobinegehalte 12 g/dl bereikt
- de snelheid waarmee het hemoglobinegehalte toeneemt, hoger is dan 2 g/dl in een periode van 4 weken.

De dosis dient met 25% - 50% te worden verhoogd als:

- het hemoglobinegehalte onder de 10 g/dl zakt
- de snelheid waarmee het hemoglobinegehalte toeneemt, lager is dan 0,7 g/dl in een periode van 4 weken.

Toediening

Dynepo kan intraveneus of subcutaan worden toegediend. Subcutane zelftoediening kan worden toegepast na training door een medische zorgverlener.

Bij subcutane injecties moet de gehele lengte van de naald loodrecht worden ingebracht in de huidplooi die tussen duim en wijsvinger wordt vastgehouden. De huidplooi moet tijdens het injecteren worden vastgehouden.

Gooi de spuit na het eerste eenmalige gebruik weg.

Bijzondere patiëntengroepen

Dynepo wordt niet geïndiceerd voor de behandeling van anemie in verband met kanker.

Er is geen dosisaanpassing nodig voor oudere patiënten.

Patiënten met homozygote sikkelcelziekte en nierfalen dienen waar mogelijk gehandhaafd te worden op een totale hemoglobineconcentratie tussen 7 en 9 g/dl.

De ervaring bij kinderen is beperkt.

Door een beperkte ervaring kon de werkzaamheid en veiligheid van Dynepo niet worden vastgesteld bij patiënten met een leverfunctiestoornis.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

Niet onder controle zijnde hypertensie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij patiënten met chronisch nierfalen, mag de onderhoudsconcentratie van hemoglobine de bovenste limiet van de doelconcentratie van hemoglobine aanbevolen in rubriek 4.2, niet overschrijden.

In klinisch onderzoek werd een verhoogd risico op overlijden en ernstige cardiovasculaire voorvallen genoteerd wanneer erythropoïesestimulerende middelen (ESA's) werden toegediend om een hemoglobine hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) te bereiken.

Gecontroleerde klinische studies hebben geen significante voordelen aangetoond die toe te schrijven zijn aan de toediening van epoëtinen wanneer het hemoglobinegehalte stijgt boven het niveau dat noodzakelijk is om symptomen van anemie onder controle te houden en om een bloedtransfusie te vermijden.

Hypertensie

De meeste patiënten met chronisch nierfalen hebben een voorgeschiedenis met hypertensie. Bij patiënten die Dynepo gebruiken kan zich een verhoging van de bloeddruk of een verergering van de bestaande hypertensie voordoen.

Daarom dient de bloeddruk van patiënten die met Dynepo worden behandeld, extra te worden bewaakt en gereguleerd. De bloeddruk dient aan het begin en tijdens de behandeling voldoende te worden gereguleerd om acute complicaties als hypertensieve encefalopathie en daarmee verwante complicaties (epileptische aanvallen, hersenbloeding) te vermijden. Als deze reacties optreden, is onmiddellijke hulp van een arts en intensieve medische zorg vereist. Er dient speciale aandacht te worden besteed aan stekende migraine-achtige hoofdpijnen als een mogelijk waarschuwingssignaal.

Stijging van de bloeddruk kan een behandeling met antihypertensiva of verhoging van de dosering van al bestaande antihypertensieve behandeling vereisen. Daarnaast moet er een vermindering van de toe te dienen dosis Dynepo worden overwogen. Als de bloeddrukwaarden hoog blijven, kan een tijdelijke onderbreking van de behandeling met Dynepo nodig zijn.

Zodra de hypertensie met behulp van een intensievere therapie gereguleerd is, dient de behandeling met Dynepo opnieuw gestart te worden met een lagere dosis.

Beoordeling van het ijzergehalte

Tijdens de behandeling met Dynepo kan er zich een absoluut of functioneel ijzertekort ontwikkelen. Dit is de meest voorkomende oorzaak van een onvolledige respons op een erythropoëtine-behandeling. Daarom dienen ijzerparameters van de patiënt, inclusief de transferrineverzadiging en het serumferritinegehalte, voorafgaand aan en tijdens de behandeling met Dynepo, te worden beoordeeld. De transferrineverzadiging dient tenminste 20% te zijn, en het ferritine gehalte dient tenminste 100 ng/ml te zijn. Als de transferrineverzadiging onder de 20% zakt of als het ferritine gehalte onder de 100 ng/ml zakt, dient er ijzer toegediend te worden. Bijna alle patiënten hebben uiteindelijk extra ijzer nodig om de transferrineverzadiging en het ferritine gehalte te verhogen of te handhaven op waarden die voldoende ondersteuning bieden aan de door Dynepo gestimuleerde erythropoëse. Anemie bij epoëtine resistente of hyporesponsieve patiënten die niet reageren op 20.000 IE/week dienen te worden onderzocht, met verwijzing naar een hematoloog.

Bij een patiënt bij wie het ijzergehalte voldoende is, maar die onvoldoende respons vertoont op de Dynepo-behandeling, dienen de volgende aandoeningen geëvalueerd en indien mogelijk behandeld te worden:

- Infectie/ontsteking
- Occult bloedverlies
- Hyperparathyroïdie / Ostitis fibrosa cystica
- Aluminiumintoxicatie
- Hemoglobinopathie, bijvoorbeeld thalassemie of sikkelcelanemie
- Vitaminedeficiëntie, dat wil zeggen foliumzuur- of vitamine-B12-deficiëntie
- Hemolyse
- Maligne ziektes waaronder multipel myelomen en myelodysplastisch syndroom
- Ondervoeding.

Laboratoriumonderzoek

Het wordt aanbevolen om regelmatig het bloedbeeld te bepalen en een bloedplaatjestelling uit te voeren.

Het hemoglobinegehalte dient eenmaal per week beoordeeld te worden totdat het zich in het beoogde streefbereik heeft gestabiliseerd en de onderhoudsdosering is vastgesteld. Na iedere dosisaanpassing dient het hemoglobinegehalte eveneens eenmaal per week bepaald te worden totdat het zich binnen het streefbereik heeft gestabiliseerd. Het hemoglobinegehalte dient daarna regelmatig gecontroleerd te worden.

Serumwaarden zoals, creatinine en kalium dienen tijdens de Dynepo-behandeling regelmatig gecontroleerd te worden.

Overige

Hoewel het niet bij Dynepo is waargenomen, wordt aanbevolen de eerste dosis onder medisch toezicht toe te dienen, daar er bij het gebruik van erytropoëtine anafylactische reacties kunnen optreden.

Het gebruik van Dynepo bij nefrosclerotische patiënten, die nog geen dialyse ondergaan, dient individueel bepaald te worden, omdat een mogelijke versnelling van de progressie van de nierinsufficiëntie niet met zekerheid kan worden uitgesloten.

Tijdens hemodialyse kunnen patiënten die met Dynepo worden behandeld een verhoogde antistollingstherapie nodig hebben om stolling van de arterioveneuze shunt te voorkomen.

Misbruik van epoëtine door gezonde personen kan leiden tot een overmatige stijging van de hemoglobine- en hematocrietwaarden. Dit kan samengaan met levensbedreigende cardiovasculaire complicaties.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen interactiestudies uitgevoerd.

Er zijn geen interacties gemeld tijdens de Dynepo-behandeling tijdens klinische studies.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap: dieronderzoeken zijn onvoldoende met betrekking tot de invloed op de zwangerschap (zie rubriek 5.3). Het mogelijke risico voor de mens is onbekend. Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van dit geneesmiddel aan zwangere vrouwen.

In geval van gebruik gedurende zwangerschap, dient gelijktijdige ijzersubstitutie bij de moeder te worden overwogen.

Lactatie: Er zijn geen gegevens beschikbaar over de uitscheiding van Dynepo in de moedermelk. Omdat er veel stoffen worden uitgescheiden in de moedermelk is voorzichtigheid geboden wanneer Dynepo wordt toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Dynepo heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Bij ongeveer 10% van de patiënten kan een bijwerking door het geneesmiddel worden verwacht. De meest voorkomende zijn hypertensie, kathetergerelateerde trombose en hoofdpijn. Klinische ervaring met epoëtine suggereert dat het risico op hypertensie en trombose kan worden verminderd door de dosis te titreren om daarmee hemoglobinewaarden tussen 10 en 12 g/dl te bereiken.

Het voorkomen van bijwerkingen die tijdens behandeling met Dynepo werden waargenomen is hieronder in een tabel weergegeven. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt

naar afnemende ernst:

<u>Tractus</u>	<u>Vaak</u> (>1/100, <1/10)	<u>Soms</u> (>1/1.000, <1/100)	<u>Zelden</u> (>1/10.000, <1/1.000)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen:		Polycytemie Thrombocytose	
Zenuwstelselaandoeningen:	Hoofdpijn		Convulsies
Bloedvataandoeningen:	Hypertensie		
Maagdarmsstelselaandoeningen:		Diarree Nausea	
Huid- en onderhuidaandoeningen:		Pruritus	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:	Toegangsplaats gerelateerde trombose	Pijn Reactie op de injectieplaats (bijv. pijn, bloeding) Griepsyndroom	

Verhoogde serumwaarden zoals creatinine en kalium werden geobserveerd (zie rubriek 4.4).

4.9 Overdosering

De maximale dosis epoëtine delta die veilig kan worden toegediend in een enkele of meerdere dosis is niet bepaald.

Als de hemoglobine/hematocrietwaarden niet zorgvuldig worden bewaakt en de dosis overeenkomstig wordt aangepast kan de behandeling resulteren in polycytemie. Als het beoogde streefbereik wordt overschreden, dient de behandeling met epoëtine delta tijdelijk te worden gestaakt totdat het hemoglobine / hematocriet weer binnen het streefbereik ligt. De behandeling met epoëtine delta kan daarna opnieuw gestart worden met een lagere dosering (zie rubriek 4.2).

Als er ernstige polycytemie optreedt, kunnen conventionele methodes (flebotomie) geïndiceerd zijn om het hemoglobinegehalte te verlagen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Preparaten tegen bloedarmoede, ATC-code: B03XA.

Erytropoëtine is een glycoproteïne dat de aanmaak van erythrocyten uit precursors van het stamcelcompartiment stimuleert. Het werkt als een mitosestimulerende factor en als differentiatiestimulerend hormoon.

De biologische werkzaamheid van erytropoëtine is bij verscheidene proefdiermodellen in vivo (ratten en honden) aangetoond na intraveneuze en subcutane toediening. Na toediening van epoëtine delta stijgt het aantal erythrocyten, de Hb-waarden en de reticulocytentellingen, evenals de snelheid waarmee ⁵⁹Fe wordt geïncorporeerd.

Gedurende de klinische studies waren er gebaseerd op de klinische respons geen aanwijzingen dat er zich bij mensen neutraliserende antilichamen tegen epoëtine delta ontwikkelen.

Als de toediening wordt stopgezet, zakken de erytropoëtische parameters in 1-3 maanden weer terug naar het uitgangsniveau. Na subcutane toediening wordt een vergelijkbaar patroon van erytropoëtische stimulatie gezien als na intraveneuze toediening.

Patiënten met kanker

Dynepo is niet geïndiceerd voor de behandeling van met kanker geassocieerde anemie.

Erytropoëtine is een groeifactor die hoofdzakelijk de aanmaak van rode bloedcellen stimuleert. Erytropoëtine receptoren kunnen op het oppervlak voorkomen van een aantal tumorcellen.

Overleving en tumorprogressie werden onderzocht in vijf grote gecontroleerde studies van epoëtine alfa, beta en darbepoëtine alfa, waarbij in totaal 2833 patiënten waren betrokken; vier van de studies waren dubbelblinde placebogecontroleerde studies en een was een openlabel studie. Twee van de studies recruteerden patiënten die met chemotherapie werden behandeld. De doelconcentratie van hemoglobine in twee studies was >13 g/dl; in de overige drie studies was dat 12-14 g/dl. In de openlabel studie was er geen verschil in de algemene overleving tussen patiënten behandeld met recombinante humane erythropoëtine en de controlegroepen. In de vier placebogecontroleerde studies lagen de hazard ratios voor algemene overleving tussen 1,25 en 2,47 in het voordeel van de controlegroepen. De studies hebben een consistente onverklaarbare statistisch significante grotere mortaliteit aangetoond bij patiënten die anemie hadden geassocieerd met verschillende vaak voorkomende carcinomen en die recombinante humane erythropoëtine kregen, in vergelijking met de controlegroepen. De algehele overlevingsresultaten in de trials kon niet op bevredigende wijze worden verklaard door de verschillen in voorkomen van trombose en eraan gerelateerde complicaties tussen de patiënten die recombinante humane erythropoëtine kregen en de patiënten in de controlegroep.

Een systematische beoordeling werd eveneens uitgevoerd bij meer dan 9000 kankerpatiënten die deelnamen aan 57 klinische trials. Meta-analyse van algemene overlevingsgegevens gaven een hazard ratio punt schatting van 1,08 in het voordeel van de controlegroepen (95% CI: 0,99 , 1,18; 42 trials en 8167 patiënten). Een verhoogd relatief risico op trombo-embolische voorvallen (RR 1,67 , 95% CI: 1,35 , 2,06 , 35 trials en 6769 patiënten) werd waargenomen bij patiënten die werden behandeld met recombinante humane erytropoëtine. Er bestaat dus consistent bewijs dat de aanname rechtvaardigt dat er aanzienlijke schade kan optreden bij patiënten met kanker die met recombinante humane erytropoëtine worden behandeld. De mate waarin deze resultaten van toepassing zijn op de toediening van recombinante humane erytropoëtine aan patiënten met kanker, behandeld met chemotherapie om hemoglobineconcentraties te bereiken van minder dan 13 g/dl, is niet duidelijk omdat weinig patiënten met deze kenmerken werden geïnccludeerd in de gecontroleerde gegevens. Overlevingsresultaten en tumorprogressie bij kankerpatiënten behandeld met Dynepo voor anemie geassocieerd met chronisch nierfalen, werden niet onderzocht. De mate waarin de resultaten geobserveerd in de hierboven beschreven klinische studies op deze patiëntpopulatie van toepassing kunnen zijn, is niet duidelijk, specifiek in acht genomen dat de doseringen toegediend voor de renale indicatie lager zijn dan voor de kankerindicatie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van erytropoëtine na toediening van epoëtine delta is onderzocht bij gezonde vrijwilligers en bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie. Na het toedienen van intraveneuze doses benadert het verdelingsvolume het totale bloedvolume en varieert van 0,063 tot 0,097 l/kg. De eliminatiehalfwaardetijd ligt bij patiënten tussen de 4,7 en 13,2 uur. Bij gezonde personen is de halfwaardetijd ongeveer 50% korter. Na doses tussen 50 IE/kg tot 300 IE/kg worden meetbare concentraties erytropoëtine gedurende tenminste 24 uur in het serum gehandhaafd. Blootstelling aan erytropoëtine na toediening van Dynepo neemt proportioneel toe bij patiënten die 50 IE/kg tot 300 IE/kg intraveneus kregen toegediend. Er werd geen accumulatie van epoëtine delta waargenomen na herhaalde intraveneuze toediening drie maal per week. De piekserum concentraties voor subcutaan toegediend epoëtine delta treden tussen 8 en 36 uur na injectie op. De halfwaardetijd van subcutaan toegediend epoëtine delta is langer dan bij intraveneuze toediening en ligt bij patiënten tussen de 27

tot 33 uur. De biologische beschikbaarheid van subcutaan toegediend epoëtine delta ligt tussen 26% en 36%.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In dieronderzoeken uitgevoerd met zowel Dynepo en epoëtine alfa bij zwangere vrouwelijke ratten en konijnen, is er geen teratogeen effect aangetoond, maar wel klassegerelateerde omkeerbare effecten op de groei en hematopoëse bij het nageslacht.

De effecten in niet-klinische studies werden alleen waargenomen bij blootstellingen die voldoende hoger waren dan de maximale humane blootstelling, wat een gering belang aangaf voor klinisch gebruik.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Monobasisch natriumfosfaat, monohydraat
Dibasisch natriumfosfaat, heptahydraat
Polysorbaat 20
Natriumchloride
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In afwezigheid van studies naar de verenigbaarheid mag dit geneesmiddel niet worden gemengd met enig ander product.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

In een koelkast bewaren bij 2 °C – 8 °C.

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaar de spuiten in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Ongeopende voorgevulde spuiten kunnen in de koelkast maximaal één periode van 5 dagen bewaard worden bij een temperatuur van minder dan 25 °C. De herziene uiterste gebruiksdatum voor opslag bij minder dan 25 °C mag de uiterste gebruiksdatum die in overeenstemming is met de houdbaarheidsduur van 24 maanden niet overschrijden. De voorgevulde spuiten moeten na 5 dagen bewaard te zijn bij een temperatuur van minder dan 25 °C, weggegooid worden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Voorgevulde Type I glazen spuit met bromobutyl rubberen stop, met stijf natuurrubber afgedichte 27 G roestvrijstalen naald, polystyreen naaldafschermkapje, polystyrene zuigerstang en naaldbeschermer. Verpakkingen met 6 voorgevulde spuiten zijn verkrijgbaar.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van een gebruikt geneesmiddel of afvalmaterialen afgeleid van een dergelijk geneesmiddel en overige methoden van hantering van het product.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Bij subcutane toediening, dient de injectieplaats bij iedere toediening te worden afgewisseld.

Controleer voorafgaand aan gebruik de voorgevulde spuit. De oplossing mag alleen worden gebruikt als deze helder en kleurloos is, er geen vaste deeltjes zichtbaar zijn en het er waterachtig uitziet. Schud de spuit niet. Door langdurig stevig schudden kan denaturatie van de werkzame stof optreden.

De spuit is vooraf gevuld en voorzien van een naaldbeschermer om te voorkomen dat men zich prikt aan de naald. De normale werking wordt hierdoor niet beïnvloed en de naald kan in het instrument worden gedraaid. Dien de vereiste hoeveelheid toe. Wanneer de injectie is toegediend, bedekt naaldbeschermer de naald bij het loslaten van de zuiger. Laat de spuit omhoog komen totdat de gehele naald is bedekt.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd
Hampshire International Business Park
Chineham, Basingstoke
Hampshire RG24 6EP
Verenigd Koninkrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/02/211/012

9. DATUM VAN EERSTE VERLENGING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunning: 18 maart 2002
Datum van de laatste hernieuwing 18 maart 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dynepo 10.000 IE/0,5 ml, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

De voorgevulde spuiten bevatten 10.000 IE per 0,5 ml (20.000 IE/ml), van de actieve stof epoëtine delta.

Epoëtine delta wordt geproduceerd cellijn in humane cellen (HT-1080) met behulp van genactiveringstechnologie.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

Helder, kleurloos en waterachtig.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dynepo is geïndiceerd voor de behandeling van symptomatische anemie geassocieerd met chronische nierinsufficiëntie (CRI) bij volwassen patiënten. Het kan worden gebruikt bij dialysepatiënten en bij patiënten die niet worden gedialyseerd.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Dynepo dient te worden opgestart door artsen die ervaring hebben met de behandeling van anemie geassocieerd met CRI.

De dosering Dynepo moet individueel worden aangepast om het hemoglobinegehalte binnen het streefbereik van 10 tot 12 g/dl te houden.

Symptomen en sequelae van anemie kunnen variëren al naar gelang leeftijd, geslacht en algehele ernst van de aandoening; een evaluatie door een arts van de klinische ontwikkeling en conditie van de individuele patiënt is noodzakelijk. Dynepo moet ofwel onderhuids ofwel intraveneus worden toegediend om de hemoglobine niet hoger te laten stijgen dan 12 g/dl (7,5 mmol/l). Onderhuids gebruik verdient de voorkeur bij patiënten die geen hemodialyse krijgen om punctie van de perifere venen te vermijden.

Omwille van de intra-patiënt variabiliteit kunnen in bepaalde gevallen individuele hemoglobinewaarden voor een patiënt hoger en lager liggen dan het gewenste hemoglobineniveau. Hemoglobinevariabiliteit moet worden aangepakt via dosismanagement, met aandacht voor het doelbereik van hemoglobine dat ligt tussen 10 g/dl en 12 g/dl (7,5 mmol/l). Een aanhoudende hemoglobinespiegel hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) moet worden vermeden; richtlijnen voor adequate dosisaanpassing voor het geval de hemoglobinewaarden 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijden, worden hieronder beschreven (zie Dosisbepaling hieronder).

Een stijging van de hemoglobine van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) over een vier weken durende periode moet worden vermeden. Als dit voorkomt, moet een adequate dosisaanpassing gebeuren zoals voorzien.

Patiënten moeten nauwkeurig worden gevolgd om te zorgen dat de laagste goedgekeurde dosis

Dynepo wordt gebruikt om een adequate controle van de symptomen van anemie te bewerkstelligen.

Aanpassen van de dosering

De aanvangsdosis is 50 IE/kg lichaamsgewicht drie maal per week bij intraveneuze toediening, bij subcutane toediening twee maal per week 50 IE/kg lichaamsgewicht.

Het is niet noodzakelijk om erytropoëetine te gebruiken gedurende de eerste drie maanden na het starten met peritoneale dialyse omdat een toename van hemoglobine vaak voorkomt gedurende deze periode.

Er dient voldoende tijd genomen te worden om de reactie van de patiënt op een dosis Dynepo te bepalen voordat de dosering wordt aangepast. Omdat er tijd nodig is voor de erytropoëse, kan er ongeveer 4 weken zitten tussen het tijdstip van dosisaanpassing (opstarten, verhogen, verlagen of staken) en een significant verschil in het hemoglobinegehalte. Daarom dient de dosering niet vaker dan eenmaal per maand te worden aangepast, tenzij dit klinisch geïndiceerd is.

De dosering dient met 25% - 50 % te worden verlaagd of de behandeling tijdelijk stopgezet en daarna opnieuw gestart met een lagere dosering als:

- het hemoglobinegehalte 12 g/dl bereikt
- de snelheid waarmee het hemoglobinegehalte toeneemt, hoger is dan 2 g/dl in een periode van 4 weken.

De dosis dient met 25% - 50% te worden verhoogd als:

- het hemoglobinegehalte onder de 10 g/dl zakt
- de snelheid waarmee het hemoglobinegehalte toeneemt, lager is dan 0,7 g/dl in een periode van 4 weken.

Toediening

Dynepo kan intraveneus of subcutaan worden toegediend. Subcutane zelftoediening kan worden toegepast na training door een medische zorgverlener.

Bij subcutane injecties moet de gehele lengte van de naald loodrecht worden ingebracht in de huidplooi die tussen duim en wijsvinger wordt vastgehouden. De huidplooi moet tijdens het injecteren worden vastgehouden.

Gooi de spuit na het eerste eenmalige gebruik weg.

Bijzondere patiëntengroepen

Dynepo wordt niet geïndiceerd voor de behandeling van anemie in verband met kanker.

Er is geen dosisaanpassing nodig voor oudere patiënten.

Patiënten met homozygote sikkelcelziekte en nierfalen dienen waar mogelijk gehandhaafd te worden op een totale hemoglobineconcentratie tussen 7 en 9 g/dl.

De ervaring bij kinderen is beperkt.

Door een beperkte ervaring kon de werkzaamheid en veiligheid van Dynepo niet worden vastgesteld bij patiënten met een leverfunctiestoornis.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

Niet onder controle zijnde hypertensie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij patiënten met chronisch nierfalen, mag de onderhoudsconcentratie van hemoglobine de bovenste limiet van de doelconcentratie van hemoglobine aanbevolen in rubriek 4.2, niet overschrijden.

In klinisch onderzoek werd een verhoogd risico op overlijden en ernstige cardiovasculaire voorvallen genoteerd wanneer erythropoïesestimulerende middelen (ESA's) werden toegediend om een hemoglobine hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) te bereiken.

Gecontroleerde klinische studies hebben geen significante voordelen aangetoond die toe te schrijven zijn aan de toediening van epoëtinen wanneer het hemoglobinegehalte stijgt boven het niveau dat noodzakelijk is om symptomen van anemie onder controle te houden en om een bloedtransfusie te vermijden.

Hypertensie

De meeste patiënten met chronisch nierfalen hebben een voorgeschiedenis met hypertensie. Bij patiënten die Dynepo gebruiken kan zich een verhoging van de bloeddruk of een verergering van de bestaande hypertensie voordoen.

Daarom dient de bloeddruk van patiënten die met Dynepo worden behandeld, extra te worden bewaakt en gereguleerd. De bloeddruk dient aan het begin en tijdens de behandeling voldoende te worden gereguleerd om acute complicaties als hypertensieve encefalopathie en daarmee verwante complicaties (epileptische aanvallen, hersenbloeding) te vermijden. Als deze reacties optreden, is onmiddellijke hulp van een arts en intensieve medische zorg vereist. Er dient speciale aandacht te worden besteed aan stekende migraine-achtige hoofdpijnen als een mogelijk waarschuwingssignaal.

Stijging van de bloeddruk kan een behandeling met antihypertensiva of verhoging van de dosering van al bestaande antihypertensieve behandeling vereisen. Daarnaast moet er een vermindering van de toe te dienen dosis Dynepo worden overwogen. Als de bloeddrukwaarden hoog blijven, kan een tijdelijke onderbreking van de behandeling met Dynepo nodig zijn.

Zodra de hypertensie met behulp van een intensievere therapie gereguleerd is, dient de behandeling met Dynepo opnieuw gestart te worden met een lagere dosis.

Beoordeling van het ijzergehalte

Tijdens de behandeling met Dynepo kan er zich een absoluut of functioneel ijzertekort ontwikkelen. Dit is de meest voorkomende oorzaak van een onvolledige respons op een erythropoëtine-behandeling. Daarom dienen ijzerparameters van de patiënt, inclusief de transferrineverzadiging en het serumferritinegehalte, voorafgaand aan en tijdens de behandeling met Dynepo, te worden beoordeeld. De transferrineverzadiging dient tenminste 20% te zijn, en het ferritine gehalte dient tenminste 100 ng/ml te zijn. Als de transferrineverzadiging onder de 20% zakt of als het ferritine gehalte onder de 100 ng/ml zakt, dient er ijzer toegediend te worden. Bijna alle patiënten hebben uiteindelijk extra ijzer nodig om de transferrineverzadiging en het ferritine gehalte te verhogen of te handhaven op waarden die voldoende ondersteuning bieden aan de door Dynepo gestimuleerde erythropoëse. Anemie bij epoëtine resistente of hyporesponsieve patiënten die niet reageren op 20.000 IE/week dienen te worden onderzocht, met verwijzing naar een hematoloog.

Bij een patiënt bij wie het ijzergehalte voldoende is, maar die onvoldoende respons vertoont op de Dynepo-behandeling, dienen de volgende aandoeningen geëvalueerd en indien mogelijk behandeld te worden:

- Infectie/ontsteking
- Occult bloedverlies
- Hyperparathyroïdie / Ostitis fibrosa cystica
- Aluminiumintoxicatie
- Hemoglobinopathie, bijvoorbeeld thalassemie of sikkelcelanemie
- Vitaminedeficiëntie, dat wil zeggen foliumzuur- of vitamine-B12-deficiëntie
- Hemolyse
- Maligne ziektes waaronder multipel myelomen en myelodysplastisch syndroom
- Ondervoeding.

Laboratoriumonderzoek

Het wordt aanbevolen om regelmatig het bloedbeeld te bepalen en een bloedplaatjestelling uit te voeren.

Het hemoglobinegehalte dient eenmaal per week beoordeeld te worden totdat het zich in het beoogde streefbereik heeft gestabiliseerd en de onderhoudsdosering is vastgesteld. Na iedere dosisaanpassing dient het hemoglobinegehalte eveneens eenmaal per week bepaald te worden totdat het zich binnen het streefbereik heeft gestabiliseerd. Het hemoglobinegehalte dient daarna regelmatig gecontroleerd te worden.

Serumwaarden zoals, creatinine en kalium dienen tijdens de Dynepo-behandeling regelmatig gecontroleerd te worden.

Overige

Hoewel het niet bij Dynepo is waargenomen, wordt aanbevolen de eerste dosis onder medisch toezicht toe te dienen, daar er bij het gebruik van erytropoëtime anafylactische reacties kunnen optreden.

Het gebruik van Dynepo bij nefrosclerotische patiënten, die nog geen dialyse ondergaan, dient individueel bepaald te worden, omdat een mogelijke versnelling van de progressie van de nierinsufficiëntie niet met zekerheid kan worden uitgesloten.

Tijdens hemodialyse kunnen patiënten die met Dynepo worden behandeld een verhoogde antistollingstherapie nodig hebben om stolling van de arterioveneuze shunt te voorkomen.

Misbruik van epoëtime door gezonde personen kan leiden tot een overmatige stijging van de hemoglobine- en hematocrietwaarden. Dit kan samengaan met levensbedreigende cardiovasculaire complicaties.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen interactiestudies uitgevoerd.

Er zijn geen interacties gemeld tijdens de Dynepo-behandeling tijdens klinische studies.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap: dieronderzoeken zijn onvoldoende met betrekking tot de invloed op de zwangerschap (zie rubriek 5.3). Het mogelijke risico voor de mens is onbekend. Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van dit geneesmiddel aan zwangere vrouwen.

In geval van gebruik gedurende zwangerschap, dient gelijktijdige ijzersubstitutie bij de moeder te worden overwogen.

Lactatie: Er zijn geen gegevens beschikbaar over de uitscheiding van Dynepo in de moedermelk. Omdat er veel stoffen worden uitgescheiden in de moedermelk is voorzichtigheid geboden wanneer Dynepo wordt toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Dynepo heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Bij ongeveer 10% van de patiënten kan een bijwerking door het geneesmiddel worden verwacht. De meest voorkomende zijn hypertensie, kathetergerelateerde trombose en hoofdpijn. Klinische ervaring met epoëtime suggereert dat het risico op hypertensie en trombose kan worden verminderd door de dosis te titreren om daarmee hemoglobinewaarden tussen 10 en 12 g/dl te bereiken.

Het voorkomen van bijwerkingen die tijdens behandeling met Dynepo werden waargenomen is hieronder in een tabel weergegeven. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt

naar afnemende ernst:

<u>Tractus</u>	<u>Vaak</u> (>1/100, <1/10)	<u>Soms</u> (>1/1.000, <1/100)	<u>Zelden</u> (>1/10.000, <1/1.000)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen:		Polycytemie Thrombocytose	
Zenuwstelselaandoeningen:	Hoofdpijn		Convulsies
Bloedvataandoeningen:	Hypertensie		
Maagdarmsstelselaandoeningen:		Diarree Nausea	
Huid- en onderhuidaandoeningen:		Pruritus	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:	Toegangsplaats gerelateerde trombose	Pijn Reactie op de injectieplaats (bijv. pijn, bloeding) Griepsyndroom	

Verhoogde serumwaarden zoals creatinine en kalium werden geobserveerd (zie rubriek 4.4).

4.9 Overdosering

De maximale dosis epoëtine delta die veilig kan worden toegediend in een enkele of meerdere dosis is niet bepaald.

Als de hemoglobine/hematocrietwaarden niet zorgvuldig worden bewaakt en de dosis overeenkomstig wordt aangepast kan de behandeling resulteren in polycytemie. Als het beoogde streefbereik wordt overschreden, dient de behandeling met epoëtine delta tijdelijk te worden gestaakt totdat het hemoglobine / hematocriet weer binnen het streefbereik ligt. De behandeling met epoëtine delta kan daarna opnieuw gestart worden met een lagere dosering (zie rubriek 4.2).

Als er ernstige polycytemie optreedt, kunnen conventionele methodes (flebotomie) geïndiceerd zijn om het hemoglobinegehalte te verlagen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Preparaten tegen bloedarmoede, ATC-code: B03XA.

Erytropoëtine is een glycoproteïne dat de aanmaak van erythrocyten uit precursors van het stamcelcompartiment stimuleert. Het werkt als een mitosestimulerende factor en als differentiatiestimulerend hormoon.

De biologische werkzaamheid van erytropoëtine is bij verscheidene proefdiermodellen in vivo (ratten en honden) aangetoond na intraveneuze en subcutane toediening. Na toediening van epoëtine delta stijgt het aantal erythrocyten, de Hb-waarden en de reticulocytentellingen, evenals de snelheid waarmee ⁵⁹Fe wordt geïncorporeerd.

Gedurende de klinische studies waren er gebaseerd op de klinische respons geen aanwijzingen dat er zich bij mensen neutraliserende antilichamen tegen epoëtine delta ontwikkelen.

Als de toediening wordt stopgezet, zakken de erytropoëtische parameters in 1-3 maanden weer terug naar het uitgangsniveau. Na subcutane toediening wordt een vergelijkbaar patroon van erytropoëtische stimulatie gezien als na intraveneuze toediening.

Patiënten met kanker

Dynepo is niet geïndiceerd voor de behandeling van met kanker geassocieerde anemie.

Erytropoëtine is een groeifactor die hoofdzakelijk de aanmaak van rode bloedcellen stimuleert. Erytropoëtine receptoren kunnen op het oppervlak voorkomen van een aantal tumorcellen.

Overleving en tumorprogressie werden onderzocht in vijf grote gecontroleerde studies van epoëtine alfa, beta en darbepoëtine alfa, waarbij in totaal 2833 patiënten waren betrokken; vier van de studies waren dubbelblinde placebogecontroleerde studies en een was een openlabel studie. Twee van de studies recruteerden patiënten die met chemotherapie werden behandeld. De doelconcentratie van hemoglobine in twee studies was >13 g/dl; in de overige drie studies was dat 12-14 g/dl. In de openlabel studie was er geen verschil in de algemene overleving tussen patiënten behandeld met recombinante humane erythropoëtine en de controlegroepen. In de vier placebogecontroleerde studies lagen de hazard ratios voor algemene overleving tussen 1,25 en 2,47 in het voordeel van de controlegroepen. De studies hebben een consistente onverklaarbare statistisch significante grotere mortaliteit aangetoond bij patiënten die anemie hadden geassocieerd met verschillende vaak voorkomende carcinomen en die recombinante humane erythropoëtine kregen, in vergelijking met de controlegroepen. De algehele overlevingsresultaten in de trials kon niet op bevredigende wijze worden verklaard door de verschillen in voorkomen van trombose en eraan gerelateerde complicaties tussen de patiënten die recombinante humane erythropoëtine kregen en de patiënten in de controlegroep.

Een systematische beoordeling werd eveneens uitgevoerd bij meer dan 9000 kankerpatiënten die deelnamen aan 57 klinische trials. Meta-analyse van algemene overlevingsgegevens gaven een hazard ratio punt schatting van 1,08 in het voordeel van de controlegroepen (95% CI: 0,99 , 1,18; 42 trials en 8167 patiënten). Een verhoogd relatief risico op trombo-embolische voorvallen (RR 1,67 , 95% CI: 1,35 , 2,06 , 35 trials en 6769 patiënten) werd waargenomen bij patiënten die werden behandeld met recombinante humane erytropoëtine. Er bestaat dus consistent bewijs dat de aanname rechtvaardigt dat er aanzienlijke schade kan optreden bij patiënten met kanker die met recombinante humane erytropoëtine worden behandeld. De mate waarin deze resultaten van toepassing zijn op de toediening van recombinante humane erytropoëtine aan patiënten met kanker, behandeld met chemotherapie om hemoglobineconcentraties te bereiken van minder dan 13 g/dl, is niet duidelijk omdat weinig patiënten met deze kenmerken werden geïnccludeerd in de gecontroleerde gegevens. Overlevingsresultaten en tumorprogressie bij kankerpatiënten behandeld met Dynepo voor anemie geassocieerd met chronisch nierfalen, werden niet onderzocht. De mate waarin de resultaten geobserveerd in de hierboven beschreven klinische studies op deze patiëntpopulatie van toepassing kunnen zijn, is niet duidelijk, specifiek in acht genomen dat de doseringen toegediend voor de renale indicatie lager zijn dan voor de kankerindicatie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van erytropoëtine na toediening van epoëtine delta is onderzocht bij gezonde vrijwilligers en bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie. Na het toedienen van intraveneuze doses benadert het verdelingsvolume het totale bloedvolume en varieert van 0,063 tot 0,097 l/kg. De eliminatiehalfwaardetijd ligt bij patiënten tussen de 4,7 en 13,2 uur. Bij gezonde personen is de halfwaardetijd ongeveer 50% korter. Na doses tussen 50 IE/kg tot 300 IE/kg worden meetbare concentraties erytropoëtine gedurende tenminste 24 uur in het serum gehandhaafd. Blootstelling aan erytropoëtine na toediening van Dynepo neemt proportioneel toe bij patiënten die 50 IE/kg tot 300 IE/kg intraveneus kregen toegediend. Er werd geen accumulatie van epoëtine delta waargenomen na herhaalde intraveneuze toediening drie maal per week. De piekserum concentraties voor subcutaan toegediend epoëtine delta treden tussen 8 en 36 uur na injectie op. De halfwaardetijd van subcutaan toegediend epoëtine delta is langer dan bij intraveneuze toediening en ligt bij patiënten tussen de 27

tot 33 uur. De biologische beschikbaarheid van subcutaan toegediend epoëtine delta ligt tussen 26% en 36%.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In dieronderzoeken uitgevoerd met zowel Dynepo en epoëtine alfa bij zwangere vrouwelijke ratten en konijnen, is er geen teratogeen effect aangetoond, maar wel klassegerelateerde omkeerbare effecten op de groei en hematopoëse bij het nageslacht.

De effecten in niet-klinische studies werden alleen waargenomen bij blootstellingen die voldoende hoger waren dan de maximale humane blootstelling, wat een gering belang aangaf voor klinisch gebruik.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Monobasisch natriumfosfaat, monohydraat
Dibasisch natriumfosfaat, heptahydraat
Polysorbaat 20
Natriumchloride
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In afwezigheid van studies naar de verenigbaarheid mag dit geneesmiddel niet worden gemengd met enig ander product.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

In een koelkast bewaren bij 2 °C – 8 °C.

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaar de spuiten in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Ongeopende voorgevulde spuiten kunnen in de koelkast maximaal één periode van 5 dagen bewaard worden bij een temperatuur van minder dan 25 °C. De herziene uiterste gebruiksdatum voor opslag bij minder dan 25 °C mag de uiterste gebruiksdatum die in overeenstemming is met de houdbaarheidsduur van 24 maanden niet overschrijden. De voorgevulde spuiten moeten na 5 dagen bewaard te zijn bij een temperatuur van minder dan 25 °C, weggegooid worden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Voorgevulde Type I glazen spuit met bromobutyl rubberen stop, met stijf natuurrubber afgedichte 27 G roestvrijstalen naald, polystyreen naaldafschermkapje, polystyrene zuigerstang en naaldbeschermer. Verpakkingen met 6 voorgevulde spuiten zijn verkrijgbaar.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van een gebruikt geneesmiddel of afvalmaterialen afgeleid van een dergelijk geneesmiddel en overige methoden van hantering van het product.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Bij subcutane toediening, dient de injectieplaats bij iedere toediening te worden afgewisseld.

Controleer voorafgaand aan gebruik de voorgevulde spuit. De oplossing mag alleen worden gebruikt als deze helder en kleurloos is, er geen vaste deeltjes zichtbaar zijn en het er waterachtig uitziet. Schud de spuit niet. Door langdurig stevig schudden kan denaturatie van de werkzame stof optreden.

De spuit is vooraf gevuld en voorzien van een naaldbeschermer om te voorkomen dat men zich prikt aan de naald. De normale werking wordt hierdoor niet beïnvloed en de naald kan in het instrument worden gedraaid. Dien de vereiste hoeveelheid toe. Wanneer de injectie is toegediend, bedekt naaldbeschermer de naald bij het loslaten van de zuiger. Laat de spuit omhoog komen totdat de gehele naald is bedekt.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd
Hampshire International Business Park
Chineham, Basingstoke
Hampshire RG24 6EP
Verenigd Koninkrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/02/211/005

9. DATUM VAN EERSTE VERLENGING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunning: 18 maart 2002
Datum van de laatste hernieuwing 18 maart 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN HET BIOLOGISCH WERKZAAM BESTANDDEEL EN HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE VERVAARDIGING VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

A. FABRIKANT VAN HET BIOLOGISCH WERKZAAM BESTANDDEEL EN HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE VERVAARDIGING VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van het biologisch werkzaam bestanddeel

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN OPGELEGD AAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN TEN AANZIEN VAN DE LEVERING EN HET GEBRUIK**

Aan medisch recept onderworpen geneesmiddel (zie Bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2)

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT HET VEILIGE EN DOELTREFFENDE GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

Niet van toepassing

- **ANDERE VOORWAARDEN**

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen verplicht zich, de studies en verdere farmacovigilantie-activiteiten uit te voeren zoals in het farmacovigilantieplan nader is beschreven.

Een bijgewerkt Risicobeheerplan moet conform de CHMP-richtlijn voor Risicobeheersystemen voor geneesmiddelen voor humaan gebruik worden verstrekt, behalve dat routine bijwerkingen van het Risicobeheerplan jaarlijks tot aan het begin van de driejaarlijkse PSUR-cyclus moeten worden verstrekt.

BIJLAGE III

ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Dynepo 1.000 IE/0,5 ml
oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Epoëtine delta

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

De voorgevulde spuiten bevatten 1.000 IE per 0,5 ml (2.000 IE/ml), van de actieve stof epoëtine delta.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: monobasisch natriumfosfaat monohydraat, dibasisch natriumfosfaat heptahydraat, natriumchloride, polysorbaat 20 en water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie, voorgevulde spuiten met 0,5 ml epoëtine delta: 6 per verpakking.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus of subcutaan gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en het zicht van kinderen.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Gebruik alleen heldere en kleurloze oplossingen. Lees de bijsluiter voor gebruik.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

<EXP:>

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

In de koelkast bewaren bij 2 °C – 8 °C.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaar de spuiten in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Voor eenmalig gebruik. Gebruik geen overgebleven vloeistof.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd
Hampshire International Business Park
Chineham, Basingstoke
Hampshire RG24 6EP
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

EU/1/02/211/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Aan medisch recept onderworpen geneesmiddel.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE INBRAILLE

Dynepo 1000

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dynepo 1.000 IE/0,5 ml
Injectie
Epoëtine delta

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Stuknummer

5. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET OP SPIJT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Dynepo 1.000 IE/0,5 ml
Injectie
Epoëtine delta
IV/SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,5 ml (2.000 IE/ml)

6. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dynepo 2.000 IE/0,5 ml
oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Epoëtine delta

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

De voorgevulde spuiten bevatten 2.000 IE per 0,5 ml (4.000 IE/ml), van de actieve stof epoëtine delta.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: monobasisch natriumfosfaat monohydraat, dibasisch natriumfosfaat heptahydraat, natriumchloride, polysorbaat 20 en water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie, voorgevulde spuiten met 0,5 ml epoëtine delta: 6 per verpakking.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus of subcutaan gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en het zicht van kinderen.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Gebruik alleen heldere en kleurloze oplossingen. Lees de bijsluiter voor gebruik.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

In de koelkast bewaren bij 2 °C – 8 °C.

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaar de spuiten in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Voor eenmalig gebruik. Gebruik geen overgebleven vloeistof

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd
Hampshire International Business Park
Chineham, Basingstoke
Hampshire RG24 6EP
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/02/211/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Aan medisch recept onderworpen geneesmiddel.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE INBRAILLE

Dynepo 2000

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN
WORDEN VERMELD**

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dynepo 2.000 IE/0,5 ml
Injectie
Epoëtine delta

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL
BRENGEN**

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Stuknummer

5. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET OP SPUIT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Dynepo 2.000 IE/0,5 ml
Injectie
Epoëtine delta
IV/SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,5 ml (4.000 IE/ml)

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Dynepo 3.000 IE/0,3 ml
oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Epoëtine delta

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

De voorgevulde spuiten bevatten 3.000 IE per 0,3 ml (10.000 IE/ml), van de actieve stof epoëtine delta.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: monobasisch natriumfosfaat monohydraat, dibasisch natriumfosfaat heptahydraat, natriumchloride, polysorbaat 20 en water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie, voorgevulde spuiten met 0,3 ml epoëtine delta: 6 per verpakking.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus of subcutaan gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en het zicht van kinderen.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Gebruik alleen heldere en kleurloze oplossingen. Lees de bijsluiter voor gebruik.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

In de koelkast bewaren bij 2 °C – 8 °C.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaar de spuiten in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Voor eenmalig gebruik. Gebruik geen overgebleven vloeistof.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd
Hampshire International Business Park
Chineham, Basingstoke
Hampshire RG24 6EP
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/02/211/003

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Aan medisch recept onderworpen geneesmiddel.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE INBRAILLE

Dynepo 3000

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dynepo 3.000 IE/0,3 ml
Injectie
Epoëtine delta

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Stuknummer

5. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET OP SPIJT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Dynepo 3.000 IE/0,3 ml
Injectie
Epoëtine delta
IV/SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,3 ml (10.000 IE/ml)

6. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Dynepo 4.000 IE/0,4 ml
oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Epoëtine delta

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

De voorgevulde spuiten bevatten 4.000 IE per 0,4 ml (10.000 IE/ml), van de actieve stof epoëtine delta.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: monobasisch natriumfosfaat monohydraat, dibasisch natriumfosfaat heptahydraat, natriumchloride, polysorbaat 20 en water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie, voorgevulde spuiten met 0,4 ml epoëtine delta: 6 per verpakking.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus of subcutaan gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en het zicht van kinderen.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Gebruik alleen heldere en kleurloze oplossingen. Lees de bijsluiter voor gebruik.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

In de koelkast bewaren bij 2 °C – 8 °C.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaar de spuiten in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Voor eenmalig gebruik. Gebruik geen overgebleven vloeistof.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd
Hampshire International Business Park
Chineham, Basingstoke
Hampshire RG24 6EP
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/02/211/004

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Aan medisch recept onderworpen geneesmiddel.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE INBRAILLE

Dynepo 4000

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN
WORDEN VERMELD**

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dynepo 4.000 IE/0,4 ml
Injectie
Epoëtine delta

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL
BRENGEN**

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Stuknummer

5. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET OP SPUIT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Dynepo 4.000 IE/0,4 ml
Injectie
Epoëtine delta
IV/SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,4 ml (10.000 IE/ml)

6. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Dynepo 5.000 IE/0,5 ml
oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Epoëtine delta

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

De voorgevulde spuiten bevatten 5.000 IE per 0,5 ml (10.000 IE/ml), van de actieve stof epoëtine delta.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: monobasisch natriumfosfaat monohydraat, dibasisch natriumfosfaat heptahydraat, natriumchloride, polysorbaat 20 en water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie, voorgevulde spuiten met 0,5 ml epoëtine delta: 6 per verpakking.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus of subcutaan gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en het zicht van kinderen.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Gebruik alleen heldere en kleurloze oplossingen. Lees de bijsluiter voor gebruik.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

<EXP:>

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

In de koelkast bewaren bij 2 °C – 8 °C.

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaar de spuiten in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Voor eenmalig gebruik. Gebruik geen overgebleven vloeistof.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd
Hampshire International Business Park
Chineham, Basingstoke
Hampshire RG24 6EP
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/02/211/010

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Aan medisch recept onderworpen geneesmiddel.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE INBRAILLE

Dynepo 5000

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dynepo 5.000 IE/0,5 ml
Injectie
Epoëtine delta

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Stuknummer

5. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET OP SPIJT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Dynepo 5.000 IE/0,5 ml
Injectie
Epoëtine delta
IV/SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,5 ml (10.000 IE/ml)

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Dynepo 6.000 IE/0,3 ml
oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Epoëtine delta

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

De voorgevulde spuiten bevatten 6.000 IE per 0,3 ml (20.000 IE/ml), van de actieve stof epoëtine delta.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: monobasisch natriumfosfaat monohydraat, dibasisch natriumfosfaat heptahydraat, natriumchloride, polysorbaat 20 en water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie, voorgevulde spuiten met 0,3 ml epoëtine delta: 6 per verpakking.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus of subcutaan gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en het zicht van kinderen.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Gebruik alleen heldere en kleurloze oplossingen. Lees de bijsluiter voor gebruik.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

<EXP:>

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

In de koelkast bewaren bij 2 °C – 8 °C.

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaar de spuiten in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Voor eenmalig gebruik. Gebruik geen overgebleven vloeistof.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd
Hampshire International Business Park
Chineham, Basingstoke
Hampshire RG24 6EP
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/02/211/011

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Aan medisch recept onderworpen geneesmiddel.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE INBRAILLE

Dynepo 6000

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN
WORDEN VERMELD**

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dynepo 6.000 IE/0,3 ml
Injectie
Epoëtine delta

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL
BRENGEN**

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Stuknummer

5. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET OP SPIJT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Dynepo 6.000 IE/0,3 ml
Injectie
Epoëtine delta
IV/SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,3 ml (20.000 IE/ml)

6. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Dynepo 8.000 IE/0,4 ml
oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Epoëtine delta

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

De voorgevulde spuiten bevatten 8.000 IE per 0,4 ml (20.000 IE/ml), van de actieve stof epoëtine delta

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: monobasisch natriumfosfaat monohydraat, dibasisch natriumfosfaat heptahydraat, natriumchloride, polysorbaat 20 en water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie, voorgevulde spuiten met 0,4 ml epoëtine delta: 6 per verpakking.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus of subcutaan gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en het zicht van kinderen.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Gebruik alleen heldere en kleurloze oplossingen. Lees de bijsluiter voor gebruik.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

<EXP: >

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

In de koelkast bewaren bij 2 °C – 8 °C.

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaar de spuiten in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)
--

Voor eenmalig gebruik. Gebruik geen overgebleven vloeistof.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd
Hampshire International Business Park
Chineham, Basingstoke
Hampshire RG24 6EP
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

EU/1/02/211/012

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Aan medisch recept onderworpen geneesmiddel.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE INBRAILLE

Dynepo 8000

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dynepo 8.000 IE/0,4 ml
Injectie
Epoëtine delta

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Stuknummer

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET OP SPIJT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Dynepo 8.000 IE/0,4 ml
Injectie
Epoetine delta
IV/SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,4 ml (20.000 IE/ml)

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Dynepo 10.000 IE/0,5 ml
oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Epoëtine delta

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

De voorgevulde spuiten bevatten 10.000 IE per 0,5 ml (20.000 IE/ml), van de actieve stof epoëtine delta.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: monobasisch natriumfosfaat monohydraat, dibasisch natriumfosfaat heptahydraat, natriumchloride, polysorbaat 20 en water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie, voorgevulde spuiten met 0,5 ml epoëtine delta: 6 per verpakking.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus of subcutaan gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en het zicht van kinderen.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Gebruik alleen heldere en kleurloze oplossingen. Lees de bijsluiter voor gebruik.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

In de koelkast bewaren bij 2 °C – 8 °C.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaar de spuiten in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Voor eenmalig gebruik. Gebruik geen overgebleven vloeistof.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd
Hampshire International Business Park
Chineham, Basingstoke
Hampshire RG24 6EP
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

EU/1/02/211/005

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Aan medisch recept onderworpen geneesmiddel.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE INBRAILLE

Dynepo 10000

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dynepo 10.000 IE/0,5 ml
Injectie
Epoëtine delta

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Stuknummer

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET OP SPUIT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Dynepo 10.000 IE/0,5 ml
Injectie
Epoëtine delta
IV/SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,5 ml (20.000 IE/ml)

6. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER -INFORMATIE VOOR DE GEBRUIKER

Dynepo 1.000 IE/0,5 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Dynepo 2.000 IE/0,5 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Dynepo 3.000 IE/0,3 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Dynepo 4.000 IE/0,4 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Dynepo 5.000 IE/0,5 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Dynepo 6.000 IE/0,3 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Dynepo 8.000 IE/0,4 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Dynepo 10.000 IE/0,5 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Epoëtine delta

Lees de hele bijsluiter aandachtig door alvorens dit geneesmiddel te gebruiken.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem nog een keer nodig.
- Raadpleeg uw arts of apotheker, als u aanvullende vragen heeft.
- Dit geneesmiddel is aan u voorgeschreven. Geef het dus niet door aan iemand anders. Het kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als ze dezelfde verschijnselen hebben als u.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of in geval er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat Dynepo is en waarvoor het wordt gebruikt
2. Alvorens Dynepo te gebruiken
3. Hoe Dynepo te gebruiken
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Dynepo
6. Aanvullende informatie

1. WAT DYNEPO IS EN WAARVOOR HET WORDT GEBRUIKT

Epoëtine delta is een humaan erythropoëtine gemaakt met behulp van een technologisch proces dat genactivatie wordt genoemd, waarbij een humane cellijn wordt gebruikt.

Epoëtine delta is een hormoon dat de aanmaak van rode bloedcellen in het beenmerg stimuleert. Rode bloedcellen zijn erg belangrijk omdat zij hemoglobine bevatten, een eiwit dat zuurstof in uw lichaam verspreid.

Dynepo wordt gebruikt voor de behandeling van symptomen van bloedarmoede (waaronder vermoeidheid, zwakte en kortademigheid) geassocieerd met chronisch nierfalen bij volwassen patiënten. Bloedarmoede (anemie) is een bloedafwijking die wordt gekenmerkt door een afname van het aantal rode bloedcellen. Dynepo kan bij patiënten die dialyse (een bloedklaringstechniek) ondergaan worden gebruikt of bij patiënten die niet worden gedialyseerd.

2. ALVORENS DYNEPO TE GEBRUIKEN

Dynepo niet gebruiken:

- als u allergisch (overgevoelig) bent voor epoëtine delta of voor één van de andere hulpstoffen van Dynepo.
- als u moeite heeft uw bloeddruk onder controle te houden.

Pas goed op met Dynepo:

Uw arts zal uw hemoglobinegehalte nauwkeurig volgen om het binnen het doelbereik van 10 tot 12g/dl te behouden; om dit te bereiken kan het nodig zijn dat uw dosis Dynepo moet worden aangepast. Af en toe kunnen uw individuele hemoglobinewaarden zich boven of onder dit aanbevolen niveau bevinden. Uw

arts zal uw dosering aanpassen zodat de hemoglobineconcentraties niet steeds boven de 12 g/dl komen, wat kan gepaard gaan met een hoger risico op cardiovasculaire voorvallen (bijv. hartaanvallen).

Uw bloeddruk moet voorafgaand aan en tijdens de behandeling met Dynepo zorgvuldig worden gecontroleerd. Als uw bloeddruk stijgt, kan uw arts u geneesmiddelen geven die uw bloeddruk kunnen verlagen of de dosis van uw bestaande bloeddrukverlagende medicatie verhogen. Het kan ook noodzakelijk zijn om uw dosis Dynepo te verlagen of deze behandeling gedurende korte tijd te staken.

Als u ernstige hoofdpijn krijgt, een stekende migraine-achtige hoofdpijn of een aanval, dan moet u onmiddellijk uw arts bezoeken. Het kan een gevolg zijn van een duidelijke stijging van uw bloeddruk.

Uw arts zal het ijzergehalte in uw bloed meten tijdens de Dynepo-behandeling en geeft u mogelijk ijzersupplementen.

Uw arts zal het gehalte van verschillende chemische stoffen in uw bloed meten, waaronder: creatinine, kalium.

Tijdens de dialyse is een verhoging van de dosis antistollingsmedicatie vaak nodig omdat het verhoogde aantal rode bloedcellen een verstopping van de dialysebuizen kan veroorzaken.

Mogelijk is Dynepo niet geschikt voor patiënten onder de 18 jaar en voor patiënten met nier of leverproblemen

Dynepo dient niet door gezonde personen te worden gebruikt. Ernstige, mogelijk fatale, reacties waarbij het hart en de bloedvaten betrokken zijn, kunnen optreden.

Dynepo is niet goedgekeurd voor gebruik bij kankerpatiënten.

Gebruik van andere geneesmiddelen:

Informeer uw arts of apotheker wanneer u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder recept kunt verkrijgen. Tot op heden zijn er echter geen interacties met andere geneesmiddelen gemeld tijdens behandeling met Dynepo.

Dynepo met voedsel en drinken innemen

Voedsel en drinken hebben geen invloed op Dynepo.

Zwangerschap / Borstvoeding

Informeer uw arts, als u zwanger bent of borstvoeding geeft of vermoedt zwanger te zijn. Uw arts zal afwegen wat voor u de beste behandeling is tijdens uw zwangerschap.

Rijvaardigheid en bediening van machines:

Er zijn geen effecten waargenomen op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

3. HOE DYNEPO TE GEBRUIKEN

Uw arts zal ervaring hebben met de behandeling van nierfalen en het gebruik van erythropoëtine. Uw eerste dosis zal onder medisch toezicht worden gegeven omdat er in zeldzame gevallen een soort allergische reactie op kan treden.

Dynepo kan intraveneus (in een bloedvat) of subcutaan (onder de huid) worden toegediend. Bij patiënten die geen hemodialyse ondergaan, bij wie intraveneuze toegang niet onmiddellijk beschikbaar is, wordt Dynepo meestal subcutaan gegeven.

Als het subcutaan wordt toegediend, dan moet iedere injectie op een andere injectieplaats worden toegediend. .

Uw dosis Dynepo zal door uw arts worden bepaald en zal individueel worden aangepast in overeenstemming met uw persoonlijke behoeften.

Uw arts moet uw hemoglobinegehalte binnen het bereik houden van 10 tot 12 g/dl. Af en toe kunnen uw individuele hemoglobinewaarden zich onder en boven dit aanbevolen doelbereik bevinden. Uw hemoglobinegehalte mag echter niet constant 12 g/dl overschrijden. U wordt nauwkeurig gevolgd om te zorgen dat de laagste dosis Dynepo wordt gebruikt om voor de adequate controle van uw symptomen van bloedarmoede te zorgen.

Neem Dynepo altijd precies in zoals de arts u heeft verteld. Vraag uw arts of apotheker als u niet zeker bent.

De normale begindosis bij intraveneuze toediening is drie maal per week 50 IE/kg lichaamsgewicht. Bij subcutane toediening is de dosis twee maal per week 50 IE/kg lichaamsgewicht.

De onderhoudsdosering zal vervolgens door uw arts worden bepaald om uw hemoglobinegehalte binnen het streefbereik te houden.

Omdat er tijd nodig is voor de productie van nieuwe rode bloedcellen, kan er ongeveer 4 weken zitten tussen het gebruik van de dosis en een verbetering van uw bloedarmoede. Uw arts zal waarschijnlijk niet vaker dan één keer per maand uw dosering veranderen.

Na iedere dosisaanpassing zal uw bloed regelmatig worden onderzocht (een maal per week) totdat uw hemoglobinegehalte binnen het streefbereik ligt. Uw hemoglobinegehalte dient daarna regelmatig te worden gecontroleerd.

Dynepo wordt meestal gedurende een langere periode gegeven.

Wat u moet doen als u meer van Dynepo heeft gebruikt dan u zou mogen

Dynepo kan in een zeer groot aantal verschillende doses worden gegeven. Als u uzelf per ongeluk een te grote dosis geeft, meldt dit dan aan uw arts. Het kan noodzakelijk zijn dat uw bloed wordt gecontroleerd.

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Dynepo te gebruiken:

Neem geen dubbele dosis om een overgeslagen dosis in te halen. Neem uw volgende dosis op het normale tijdstip.

Als u stopt met gebruik van Dynepo:

Stop niet met het gebruik van Dynepo voordat u de gevolgen heeft besproken met uw arts of de apotheker.

Dynepo bij uzelf injecteren

Uw arts kan beslissen dat het beter is dat u zelf Dynepo injecteert. Uw arts of de verpleging zullen u vertellen hoe u het geneesmiddel bij uzelf injecteert. Injecteer niet zelf als u geen aanwijzingen heeft gekregen.

Lees voor informatie over hoe Dynepo bij uzelf te injecteren de instructies aan het einde van deze folder.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Dynepo bijwerkingen hebben, maar deze bijwerkingen treden niet bij iedereen op.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of in geval er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter wordt vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

De meest frequente bijwerkingen die voorkwamen (bij 1% tot 10 % van de patiënten) bij Dynepo zijn:

- Een stijging van de bloeddruk. Zelfs bij patiënten met een normale bloeddruk kan een duidelijke stijging van de bloeddruk optreden en een al bestaande hoge bloeddruk kan verergeren (Zie rubriek 2 Alvorens Dynepo te gebruiken).
- Als u hemodialyse ondergaat, dan is het mogelijk dat de dialysebuizen verstopt raken als uw bloedarmoede verbetert (door een toename van de rode bloedcellen). Een verhoging van de dosering van de antistollingstherapie is vaak nodig om te voorkomen dat er een verstopping optreedt.
- Hoofdpijn

Andere bijwerkingen die minder frequent voorkomen (bij 0,1% tot 1 % van de patiënten) omvatten jeuk, pijn, huidreacties op de injectieplaats (zoals pijn en bloeding), griep, diarree, braken. Convulsies zijn zelden gemeld (minder dan 1 op 1.000 patiënten).

Dynepo zou ook veranderingen in de samenstelling van uw bloed kunnen veroorzaken. Dit omvat een toename van het aantal rode bloedcellen en van het aantal bloedplaatjes.

Er zouden ook veranderingen in de bloedsamenstelling kunnen optreden, zoals een toename van creatinine en kalium spiegels.

5. HOE BEWAART U DYNEPO

Houd buiten het bereik en het zicht van kinderen.

Niet gebruiken na de vervaldatum die staat vermeld op de doos en op het etiket van de spuit na "EXP". De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van de maand.

In een koelkast bewaren bij 2 °C – 8 °C.

Bewaar in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Niet in de vriezer bewaren.

Ongeopende voorgevulde spuiten kunnen in de koelkast maximaal één periode van 5 dagen bewaard worden bij een temperatuur van minder dan 25 °C. De periode van 5 dagen moet eindigen voor de uiterste gebruiksdatum, die vermeld wordt op de doos en het label van de spuit na de letters EXP. De voorgevulde spuiten moeten na 5 dagen bewaard te zijn bij een temperatuur van minder dan 25 °C, weggegooid worden.

De oplossing is helder, kleurloos en waterachtig zonder zichtbare deeltjes bevat. Niet gebruiken als de oplossing troebel is of zichtbare deeltjes bevat. Schud de voorgevulde spuit niet voor gebruik.

Gooi de spuit na het eerste eenmalige gebruik weg.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Dynepo

- Het werkzame bestanddeel is epoëtine delta, 0,5 ml van de oplossing met 1.000 IE (Internationale Eenheid) (2.000 IE/ml), 0,5 ml van de oplossing met 2.000 IE (4.000 IE/ml), 0,3 ml van de oplossing met 3.000 IE (10.000 IE/ml), 0,4 ml van de oplossing met 4.000 IE (10.000 IE/ml), 0,5 ml van de oplossing met 5.000 IE (10.000 IE/ml), 0,3 ml van de oplossing met 6.000 IE (20.000 IE/ml), 0,4 ml van de oplossing met 8.000 IE (20.000 IE/ml), of 0,5 ml van de oplossing met 10.000 IE (20.000 IE/ml) van epoëtine delta.
- De andere bestanddelen van Dynepo bestaan uit natriumfosfaat monobase (monohydraat), natriumfosfaat dibase (heptahydraat), polysorbaat 20, natriumchloride en water voor injecties.

Dynepo bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. het is vrijwel “natrium-vrij”.

Hoe ziet Dynepo en de inhoud van de verpakking eruit

Voorgevulde spuit met oplossing voor injectie.

De dosering van de oplossing is:

- 1.000 IE in 0,5 ml
- 2.000 IE in 0,5 ml
- 3.000 IE in 0,3 ml
- 4.000 IE in 0,4 ml
- 5.000 IE in 0,5 ml
- 6.000 IE in 0,3 ml
- 8.000 IE in 0,4 ml
- 10.000 IE in 0,5 ml

Verkrijgbaar in een verpakking van 6 voorgevulde spuiten.

Dynepo is een heldere, kleurloze en waterachtige oplossing voor injectie die epoëtine delta bevat.

Registratiehouder en fabrikant

De registratiehouder van Dynepo is Shire Pharmaceuticals Contracts Ltd, Hampshire International Business Park, Chineham, Basingstoke, Hampshire, RG24 8EP, Verenigd Koninkrijk.

De fabrikant is Shire Human Genetic Therapies AB, Åldermansgatan 2, P.O. Box 1117, SE-221 04 Lund, Zweden.

Neem contact op met de lokale vertegenwoordiger van de registratiehouder voor informatie over dit geneesmiddel.

Belgique/België/Belgien,

Shire Pharmaceuticals Ltd
Hampshire International Business Park,
Chineham, Basingstoke
Hampshire, RG24 8EP
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,
Великобритания/Velká
Británie/Storbritannien/Ühendkuningriik/
Ηνωμένο Βασίλειο/United Kingdom/Bretland/
Lielbritānija/Jungtinė
Karalystė/Nagy-Britannia/Verenigd Koninkrijk/
Storbritannia/Wielka Brytania/Marea
Britanie/Velika Britanija/Vel'ká
Británia/Iso-Britannia/Storbritannien
Tel/Tlf/Tηλ/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

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd op

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Informatie over het zelf injecteren

Dit gedeelte bevat informatie over hoe u zichzelf een injectie van Dynepo kunt geven. Het is belangrijk dat u de injectie niet zelf probeert te geven als u geen speciale training heeft gekregen van uw arts of de verpleging. Dynepo wordt geleverd met een naaldkapje voor uw bescherming en uw arts of de verpleging tonen u hoe u dit moet gebruiken. Vraag uw arts of de verpleging als u niet zeker weet hoe u de injectie moet geven of als u verdere vragen heeft.

Hoe injecteer ik Dynepo bij mezelf?

U moet uzelf twee maal per week een injectie geven in het weefsel onder de huid, dit wordt een subcutane injectie genoemd. Uw dosis van Dynepo is afhankelijk van uw gewicht en uw reactie op de behandeling. Uw arts of de verpleging zullen u vertellen hoeveel Dynepo u nodig heeft en hoe vaak u moet injecteren.

Benodigde materialen

Voor het geven van een subcutane injectie heeft u een nieuwe voorgevulde spuit met Dynepo en met naaldkapje nodig.

Wat moet ik doen voordat ik mijzelf een subcutane injectie met Dynepo toedien?

1. Neem uw Dynepo voorgevulde spuit uit de koelkast.
2. De voorgevulde spuit niet schudden.
3. Controleer of de spuit de juiste dosis bevat die de arts heeft voorgeschreven.
4. Controleer de uiterste gebruiksdatum op het etiket van de voorgevulde spuit (EXP:). De spuit niet gebruiken als de datum van de laatste dag van de weergegeven maand verstreken is.
5. Controleer het uiterlijk van Dynepo. De oplossing moet helder zijn. Niet gebruiken als de oplossing troebel is of als er deeltjes in zweven.
6. Laat de voorgevulde spuit 30 minuten op kamertemperatuur komen of hou de voorgevulde spuit enkele minuten voorzichtig in uw hand, zodat het injecteren comfortabeler is. **Niet** op een andere manier opwarmen (bijv. in een magnetron of in heet water).
7. De bescherming **niet** van de spuit verwijderen totdat u klaar bent om de injectie te plaatsen.
8. **Was uw handen grondig.**

Ga in een comfortabele, goed verlichte ruimte zitten en plaats de Dynepo voorgevulde spuit binnen handbereik.

Hoe bereid ik mijn Dynepo injectie voor?

Voordat u Dynepo injecteert, moet u het volgende uitvoeren:

1. Maak uw huid schoon en het rubberen kapje van de naald. Recht verwijderen. De naald niet aanraken en de plunjer niet induwen.
2. Er kan een klein luchtbelletje in de voorgevulde spuit zitten. U hoeft voor het injecteren het luchtbelletje niet te verwijderen. Het injecteren met het luchtbelletje is niet schadelijk.
3. U kunt nu de voorgevulde spuit gebruiken.

Waar moet ik mijn injectie plaatsen?

De volgende plekken zijn het meest geschikt om uzelf te injecteren:

- Boven op uw dijbeen
- In de buik, behalve rond de navel

Verander elke keer van injectieplek, zodat het gebied niet pijn gaat doen. Als iemand anders u de injectie geeft, kunt u ook de achterzijde van uw armen gebruiken.

Hoe geef ik mijn injectie?

1. Maak uw huid schoon en neem uw huid tussen uw duim en wijsvinger vast zonder te knijpen.
2. Plaats de naald volledig in de huid, zoals is voorgedaan daar uw arts of de verpleging.

3. Trek voorzichtig aan de plunjer om te controleren of er geen bloedvat is geraakt. Als er bloed in de spuit komt, de naald verwijderen en op een andere plek in de huid plaatsen.
4. Druk de zuiger langzaam en gelijkmatig in terwijl u het spuitvat vasthoudt. Blijf uw huid tussen duim en wijsvinger vasthouden.
5. Controleer dat u alleen de hoeveelheid injecteert die uw arts of de verpleging heeft voorgeschreven.
6. Verwijder de naald en laat uw huid los nadat u de vloeistof heeft geïnjecteerd.
7. Laat de zuiger los, waardoor de spuit omhoog kan komen in de eenheid totdat de gehele naald is bedekt.
8. Elke spuit slechts gebruiken voor één injectie.

Let op

Aarzel niet om uw arts of de verpleging om hulp of advies te vragen als u problemen heeft.

Weggoeien van gebruikte spuiten

Er zijn geen speciale voorzorgsmaatregelen vereist, omdat uw Dynepo-spuut wordt geleverd met een naaldkapje om letsel door aanprikken van de naald te voorkomen na het gebruik.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd