

## **ANEKS I**

### **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Dynepo 1 000 j.m./0,5 ml, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Ampułko-strzykawka zawierająca dawkę 1 000 j.m. w 0,5 ml (2 000 j.m./ml) substancji czynnej epoetyny delta.

Epoetyna delta jest wytwarzana w komórkach ludzkich (HT-1080) w wyniku technologii aktywacji genów.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.

Przejrzysty, bezbarwny, przypominający wodę.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Produkt Dynepo jest wskazany w leczeniu objawowej niedokrwistości u pacjentów dorosłych związanej z przewlekłą niewydolnością nerek. Może być stosowany u pacjentów dializowanych i u pacjentów nie poddawanych dializie.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Leczenie produktem Dynepo może być podjęte przez lekarzy z doświadczeniem w leczeniu niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek..

Dawka produktu Dynepo musi być dostosowywana indywidualnie, aby utrzymać stężenie hemoglobiny w założonym zakresie od 10 do 12 g/dl.

Objawy i następstwa niedokrwistości mogą różnić się w zależności od wieku, płci i ogólnego stopnia zaawansowania choroby u pacjenta, dlatego niezbędne jest przeprowadzenie przez lekarza indywidualnej oceny przebiegu klinicznego choroby i stanu zdrowia pacjenta. Dynepo należy stosować podskórnie lub dożylnie, tak aby stężenie hemoglobiny nie zwiększyło się powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l). Stosowanie podskórne zaleca się dla pacjentów, którzy nie są poddawani hemodializie, aby zapobiec nakłuwaniu żył obwodowych.

W związku ze zmiennością dotyczącą danego pacjenta, mogą wystąpić sporadyczne pojedyncze wartości hemoglobiny powyżej i poniżej jej pożądanego stężenia. W razie wystąpienia zmienności stężenia hemoglobiny, należy odpowiednio dostosować dawkę leku pamiętając, że docelowy przedział jej stężeń znajduje się między 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy zapobiegać wystąpieniu stężenia hemoglobiny utrzymującego się powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l). Poniżej opisano wytyczne dotyczące odpowiedniej modyfikacji dawki, w przypadku odnotowania stężenia hemoglobiny większego niż 12 g/dl (7,5 mmol/l) (patrz rozdział o Dawkowaniu poniżej).

Należy zapobiegać zwiększeniu się stężenia hemoglobiny o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciągu czterech tygodni. Jeśli nastąpi taki wzrost, należy dostosować dawkę przestrzegając odpowiednich wskazań.

Należy prowadzić ścisłą obserwację pacjentów, aby upewnić się, że stosowana jest możliwie najniższa zatwierdzona dawka Dynepo pozwalająca na odpowiednie kontrolowanie objawów niedokrwistości.

#### Dawkowanie

Dawka początkowa wynosi 50 j.m./kg mc. trzy razy w ciągu tygodnia w przypadku podawania dożylnego. W przypadku podawania podskórnego stosuje się 50 j.m./kg mc. dwa razy w ciągu tygodnia.

Może okazać się, że stosowanie erytropoetyny w ciągu pierwszych 3 miesięcy po rozpoczęciu dializy otrzewnowej nie jest konieczne, ze względu na występujące często w tym okresie zwiększenie stężenia hemoglobiny.

Przed dostosowywaniem dawkowania produktu Dynepo powinien upłynąć dostateczny okres czasu, pozwalający na ocenę odpowiedzi pacjenta na stosowane dawki leku. Ze względu na czas trwania procesu erythropoezy, pomiędzy okresem dostosowywania dawkowania (rozpoczęcie, podwyższenie, zmniejszenie lub przerwanie), a istotną zmianą stężenia hemoglobiny może upłynąć około 4 tygodni. Zatem zmiany dawkowania nie należy przeprowadzać częściej niż raz w miesiącu, o ile nie jest to wskazane ze względów klinicznych.

Dawkę należy zmniejszyć o 25% - 50%, lub tymczasowo przerwać leczenie i wznowić je ponownie stosując mniejszą dawkę, jeśli:

- stężenie hemoglobiny osiąga  $\geq 12$  g/dl lub
- szybkość wzrostu stężenia hemoglobiny wynosi  $> 2$  g/dl w dowolnym okresie 4 tygodni.

Dawkę należy zwiększyć o 25% - 50%, jeśli:

- stężenie hemoglobiny zmniejsza się  $< 10$  g/dl i
- szybkość wzrostu stężenia hemoglobiny wynosi poniżej 0,7 g/dl w dowolnym okresie 4 tygodni.

#### Podawanie

Produkt Dynepo może być podawany dożylnie lub podskórnie. Samodzielne podanie podskórne może odbywać się po przeszkoleniu przez personel medyczny.

W przypadku podawania podskórnego, wymagane są mniejsze tygodniowe dawki produktu Dynepo, w porównaniu z podawaniem dożylnym.

Podczas wstrzyknięć podskórnych całą długość igły należy wkuć prostopadle do fałdu skóry trzymanego między kciukiem a palcem wskazującym. Fałd skóry należy trzymać między palcami przez cały czas wstrzyknięcia.

Po pierwszym jednorazowym użyciu strzykawkę należy wyrzucić.

#### Specjalne grupy pacjentów

Nie zaleca się stosowania produktu Dynepo do leczenia anemii związanej z nowotworem.

U pacjentów w podeszłym wieku nie wymaga się specjalnego dostosowywania dawkowania.

W przypadku pacjentów z homozygotyczną niedokrwistością sierpowatokrwinkową i niewydolnością nerek całkowite stężenie hemoglobiny należy utrzymywać, jeśli to możliwe, między 7 a 9 g/dl.

Doświadczenie dotyczące stosowania u dzieci jest ograniczone.

Ze względu na ograniczone doświadczenie, nie można było ocenić skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Dynepo u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Nie leczone lub nie poddające się leczeniu nadciśnienie.

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U pacjentów cierpiących na przewlekłą niewydolność nerek, podtrzymywane stężenie hemoglobiny nie powinno przekraczać górnej granicy docelowego jej stężenia zalecanego w części 4.2.

W badaniach klinicznych odnotowano podwyższone ryzyko zgonu i poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, kiedy środki stymulujące erytropoezę (ESAs) były podawane w celu osiągnięcia stężenia hemoglobiny wyższego niż 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolowane badania kliniczne nie dowiodły istnienia istotnych korzyści wynikających z podawania epoetyn przy stężeniu hemoglobiny większym niż stężenie konieczne do kontrolowania objawów niedokrwistości i uniknięcia przetoczenia krwi.

##### Nadciśnienie

Większość pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek zgłaszało w wywiadzie nadciśnienie.

U pacjentów leczonych produktem Dynepo może wystąpić podwyższenie ciśnienia krwi lub zwiększenie istniejącego nadciśnienia.

Z tego względu u pacjentów leczonych produktem Dynepo należy przedsięwziąć specjalne środki ostrożności, takie jak ścisła obserwacja i kontrola ciśnienia krwi. W celu uniknięcia ostrych powikłań, takich jak encefalopatia nadciśnieniowa i związane z tym powikłania (drgawki, udar), ciśnienie krwi powinno być kontrolowane odpowiednio przed rozpoczęciem, jak i w trakcie leczenia. W przypadku wystąpienia tych objawów konieczna jest natychmiastowa pomoc lekarska oraz intensywna opieka medyczna. Szczególną uwagę należy zwrócić na nagłe, ostre napady migrenopodobnych bólów głowy, jako na możliwy objaw ostrzegawczy.

Podwyższenie ciśnienia krwi może wymagać leczenia środkami przeciwnadciśnieniowymi lub podwyższenia dawek równocześnie stosowanych leków przeciwnadciśnieniowych. Ponadto rozważyć należy zmniejszenie dawek produktu Dynepo. W przypadku utrzymywania się wysokich wartości ciśnienia krwi konieczne może być okresowe przerwanie leczenia produktem Dynepo.

W przypadku uzyskania kontroli nadciśnienia w wyniku zintensyfikowanej terapii, ponowne leczenie produktem Dynepo należy ponownie zaczynać od zmniejszonych dawek.

##### Oznaczanie stężenia żelaza

W czasie leczenia produktem Dynepo może wystąpić bezwzględny i funkcjonalny niedobór żelaza.

Jest to najczęstsza przyczyna niepełnej odpowiedzi na leczenie erytropoetyną.

Z tego względu, przed rozpoczęciem leczenia i w trakcie jego trwania należy kontrolować zasoby żelaza pacjenta, w tym wysycenie transferyny i stężenie ferrytyny w surowicy. Wysycenie transferyny powinno wynosić co najmniej 20%, a stężenie ferrytyny powinno wynosić co najmniej 100 ng/ml.

Jeśli wysycenie transferyny spada poniżej 20% lub stężenie ferrytyny spada poniżej 100 ng/ml, należy podać żelazo. Praktycznie wszyscy pacjenci będą w końcu wymagali suplementacji żelazem, w celu podwyższenia lub utrzymania wysycenia transferyny i stężenia ferrytyny na poziomie, który będzie dostatecznie wspomagał erytropoezę stymulowaną przez produkt Dynepo.

U pacjentów opornych lub słabo reagujących na epoetynę, jeśli brak odpowiedzi na dawkę 20 000 j.m./tydzień, należy ocenić niedokrwistość przeprowadzając konsultację z hematologiem.

U pacjentów bez niedoboru żelaza z niedostateczną odpowiedzią na leczenie produktem Dynepo, należy ocenić następujące stany i podjąć ich leczenie, jeśli stosowne:

- zakażenie/zapalenie
- krwawienie utajone
- nadczynność przytarczyc/włóknisto-torbielowate zapalenie kości
- zatrucie glinem
- hemoglobinopatie, takie jak talasemia lub niedokrwistość sierpowatokrwinkowa
- niedobory witamin, np. kwasu foliowego lub witaminy B12
- hemoliza
- choroby złośliwe, w tym szpiczak mnogi i zespół mielodysplastyczny
- niedożywienie.

### Kontrola laboratoryjna

Zaleca się regularne przeprowadzanie kontroli całkowitej liczby krwinek i płytek krwi.

Stężenie hemoglobiny powinno być oznaczane raz w tygodniu, do czasu stabilizacji w założonym zakresie i ustalenia dawki podtrzymującej. Po przeprowadzeniu jakiegokolwiek zmiany dawkowania należy także przeprowadzać oznaczanie stężenia hemoglobiny raz w tygodniu, do czasu stabilizacji w założonym zakresie. Następnie stężenie hemoglobiny powinno być kontrolowane w regularnych odstępach czasu.

Podczas leczenia produktem Dynepo należy regularnie kontrolować parametry chemiczne krwi, w tym kreatyninę i potas.

### Inne

Pomimo, że w przypadku stosowania produktu Dynepo nie obserwowano reakcji anafilaktycznej, reakcje takie mogą wystąpić po stosowaniu erytropoetyny. Z tego względu zaleca się, aby pierwszą dawkę podawać pod kontrolą lekarza.

U pacjentów ze stwardnieniem miażdżycopochodnym nerki, nie poddawanych jeszcze dializie, stosowanie produktu Dynepo powinno być ustalane indywidualnie, ponieważ nie można z całą pewnością wykluczyć przyspieszenia rozwoju niewydolności nerek.

Podczas hemodializy pacjenci leczeni produktem Dynepo mogą wymagać zwiększenia dawek środków przeciwzakrzepowych, w celu zapobiegania wykrzepianiu w przetoce tętniczo-żylnej.

Niezgodne ze wskazaniami zastosowanie epoetyny przez osoby zdrowe może spowodować nadmierne zwiększenie stężenia hemoglobiny i hematokrytu. Może się to wiązać z zagrażającymi życiu powikłaniami sercowo-naczyniowymi.

## **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

W czasie podawania produktu Dynepo w trakcie badań klinicznych nie odnotowano żadnych interakcji.

## **4.6 Ciąża i laktacja**

Ciąża: badania na zwierzętach są niewystarczające do określenia wpływu na ciążę (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane. Należy zachować ostrożność przy przypisywaniu produktu kobietom w ciąży. W przypadku stosowania produktu w okresie ciąży, należy rozważyć równoczesne stosowanie substytucji żelazem u matki.

Laktacja: nie wiadomo, czy produkt Dynepo jest wydzielany z mlekiem kobiet. Ponieważ wiele związków wydzielają się z mlekiem kobiet, należy zalecić ostrożność w czasie stosowania produktu Dynepo u kobiet karmiących piersią.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu**

Dynepo nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

## **4.8 Działania niepożądane**

Działania niepożądane występują zazwyczaj u około 10% pacjentów. Do najczęściej występujących działań niepożądanych należą nadciśnienie, zakrzepica związana z dostępem naczyniowym oraz bóle głowy. Doświadczenie kliniczne z epoetynami wskazuje, że ryzyko wystąpienia nadciśnienia i zakrzepicy można zredukować przez miareczkowanie dawki w celu utrzymania stężenia hemoglobiny w zakresie 10-12 g/dl.

Częstość występowania objawów niepożądanych podczas leczenia produktem Dynepo podano w tabeli poniżej. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem:

| <b><u>Układ organizmu</u></b>                | <b><u>Częste (&gt;1/100, &lt;1/10)</u></b> | <b><u>Niezbyt częste (&gt;1/1 000, &lt;1/100)</u></b>                               | <b><u>Rzadkie (&gt;1/10 000, &lt;1/1000)</u></b> |
|----------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego:          |                                            | Policytemia<br>Trombocytoza                                                         |                                                  |
| Zaburzenia układu nerwowego:                 | Ból głowy                                  |                                                                                     | Drgawki                                          |
| Zaburzenia naczyniowe:                       | Nadciśnienie                               |                                                                                     |                                                  |
| Zaburzenia żołądka i jelit:                  |                                            | Biegunka<br>Nudności                                                                |                                                  |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:        |                                            | Świąd                                                                               |                                                  |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: | Zakrzepica związana z dostępem naczyniowym | Ból<br>Reakcja w miejscu wstrzyknięcia (np. ból, krwawienie)<br>Zespół grypopodobny |                                                  |

Odnotowano podwyższone poziomy parametrów biochemicznych surowicy, w tym również kreatyniny i potasu (patrz punkt 4.4).

#### **4.9 Przedawkowanie**

Nie określono maksymalnej dawki epoetyny delta, która może być bezpiecznie podawana w dawce pojedynczej lub dawkach wielokrotnych.

Jeśli wartości hemoglobiny/hematokrytu nie są dokładnie monitorowane i dawkowanie nie jest odpowiednio dostosowane, leczenie może wywołać policytemię. W przypadku przekroczenia ustalonego zakresu docelowego, leczenie epoetyną delta powinno być okresowo wstrzymane, aż do czasu ponownego uzyskania wartości hemoglobiny/hematokrytu mieszczących się w docelowym zakresie. Epoetyna delta może być podana ponownie w mniejszych dawkach (patrz punkt 4.2).

W przypadku wystąpienia ciężkiej policytemii, do obniżenia stężenia hemoglobiny wskazane mogą być metody konwencjonalne (flebotomia).

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1. Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: produkty stosowane w niedokrwistości - kod ATC: B03XA.

Erytropoetyna jest glikoproteiną, która stymuluje tworzenie się erytrocytów z prekursorów kompartmentu komórek macierzystych. Działa ona jako czynnik stymulujący mitozę i hormon różnicowania.

Biologiczną skuteczność erytropoetyny wykazano po podaniu dożylnym i podskórnym na różnych modelach zwierzęcych *in vivo* (szczury i psy). Po podaniu epoetyny delta zwiększała się liczba erytrocytów, stężenie Hb i liczba retikulocytów, jak też szybkość inkorporacji <sup>59</sup>Fe.

W czasie badań klinicznych, w oparciu o ocenę odpowiedzi klinicznej u ludzi, nie stwierdzono objawów rozwoju przeciwciał neutralizujących epoetynę delta.

Po przerwaniu podawania, parametry erytropoezy powracają do poziomów sprzed leczenia w okresie trwającym 1 - 3 miesiące. Podanie podskórne powoduje podobny mechanizm stymulacji erytropoezy do występującego po podaniu dożylnym.

#### Pacjenci z nowotworami

Dynepo nie należy podawać pacjentom cierpiącym na niedokrwistość związaną z nowotworem.

Erytropoetyna jest czynnikiem wzrostu, który przede wszystkim stymuluje wytwarzanie czerwonych krwinek. Receptory erytropoetyny mogą występować na powierzchni wielu komórek nowotworowych.

Czas przeżycia i progresję choroby nowotworowej badano w ramach pięciu dużych kontrolowanych badaniach klinicznych nad epoetyną alfa, beta i darbepoetyną alfa obejmujących łącznie 2 833 pacjentów, z których cztery były badaniami z podwójnie ślepą próbą kontrolowanymi placebo, a jedno było badaniem otwartym. Dwa z badań rekrutowały pacjentów poddawanych chemioterapii. Docelowe stężenie hemoglobiny w dwóch badaniach wynosiło >13 g/dl, a w pozostałych trzech badaniach 12-14 g/dl. W badaniu otwartym nie odnotowano różnicy pomiędzy całkowitym czasem przeżycia pacjentów leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną a grupami kontrolnymi. W czterech badaniach kontrolowanych placebo współczynnik ryzyka dla całkowitego czasu przeżycia wynosił pomiędzy 1,25 a 2,47 na korzyść grup kontrolnych. Badania te wykazały stały, niewyjaśniony, statystycznie istotny wzrost śmiertelności u pacjentów cierpiących na niedokrwistość związaną z różnymi powszechnie występującymi nowotworami, którym podawano rekombinowaną ludzką erytropoetyną, w porównaniu z grupami kontrolnymi. Wyniku całkowitego czasu przeżycia w tych badaniach nie można było wyjaśnić w sposób zadowalający różnicami w występowaniu przypadków zakrzepicy i związanych z nią powikłań pomiędzy pacjentami, którym podano rekombinowaną ludzką erytropoetynę, a grupą kontrolną.

Przeprowadzono także przegląd systematyczny z udziałem ponad 9000 pacjentów z nowotworami, uczestniczących w 57 badaniach klinicznych. Metaanaliza danych dotyczących całkowitego czasu przeżycia dała estymację punktową współczynnika ryzyka w wysokości 1,08 na korzyść grup kontrolnych (95% CI (przedział ufności): 0,99; 1,18; 42 badania na 8167 pacjentach). Odnotowano podwyższone ryzyko względne (RR) incydentów zakrzepowo-zatorowych (RR 1,67; 95% CI: 1,35; 2,06; 35 badań na 6769 pacjentach) u pacjentów leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną. Istnieją zatem spójne dowody sugerujące, że podawanie pacjentom z nowotworami rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny może wyrządzić im znaczną szkodę. Stopień, w jakim wyniki te mogą dotyczyć podawania rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny pacjentom z nowotworami leczonymi chemioterapią w celu osiągnięcia stężenia hemoglobiny poniżej 13 g/dl jest niejasny, ponieważ zweryfikowane dane uwzględniały niewielu pacjentów z powyższymi cechami. Nie zbadano wyników dotyczących czasu przeżycia i progresji choroby nowotworowej u pacjentów leczonych Dynepo z powodu niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek. Stopień, w jakim wyniki omawianych powyżej badań klinicznych mogą dotyczyć wspomnianej populacji pacjentów jest niejasny, biorąc pod uwagę zwłaszcza fakt, że dawki leku podawane w przypadku wskazań dotyczących nerek są niższe niż w przypadku wskazań związanych z chorobą nowotworową.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Farmakokinetykę erytropoetyny po podaniu epoetyny delta badano zarówno u zdrowych ochotników, jak też u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. Po dawkach podawanych dożylnie objętość dystrybucji jest bliska całkowitej objętości krwi i waha się w granicach od 0,063 do 0,097 l/kg. Okres półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów waha się od 4,7 do 13,2 godzin. U zdrowych ochotników okres ten jest w przybliżeniu o około 50% krótszy. Dające się zmierzyć stężenia erytropoetyny utrzymują się w surowicy przez co najmniej 24 godziny po podaniu dawek w zakresie od 50 j.m./kg mc. do 300 j.m./kg mc. Po podaniu epoetyny delta u pacjentów otrzymujących dożylnie

dawki od 50 j.m./kg mc. do 300 j.m./kg mc. wpływ erytropoetyny zwiększa się proporcjonalnie. Nie obserwowano kumulowania epoetyny delta po wielokrotnym dożylnym podaniu trzy razy w tygodniu.

Maksymalne stężenia w surowicy po podskórnym podaniu epoetyny delta wystąpiły pomiędzy 8. a 36. godziną po wstrzyknięciu. Okres półtrwania epoetyny delta podanej podskórną jest wydłużony w porównaniu z okresem półtrwania po podaniu dożylnym i waha się u pacjentów w zakresie od 27 do 33 godzin. Biodostępność podskórną podanej epoetyny delta mieści się pomiędzy 26% i 36%.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Badania na zwierzętach, dotyczące zarówno produktu Dynepo, jak też epoetyny alfa, przeprowadzone na ciężarnych samicach szczura i królika, nie wykazały żadnego działania teratogenne. Stwierdzono jednak specyficzny dla tej klasy leków przemijający wpływ na wzrost i hematopoezę u potomstwa. Poza badaniami klinicznymi wpływ zaobserwowano wyłącznie przy kontakcie uznanym za przekraczający maksymalne dawki dla ludzi, co ma niewielkie znaczenie dla zastosowania klinicznego.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1. Wykaz substancji pomocniczych**

sodu dwuwodorofosforan, jednowodny  
sodu wodorofosforan, siedmiowodny  
polisorbat 20  
sodu chlorek  
woda do wstrzykiwań

### **6.2. Niezgodności farmaceutyczne**

Z uwagi na brak badań nad zgodnością produktów, niniejszego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami.

### **6.3 Okres trwałości**

2 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać. Strzykawki przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Nieotwarte ampułko-strzykawki można przechowywać poza lodówką jednorazowo przez maksymalny okres do 5 dni w temperaturze poniżej 25 °C. Powtórna data przydatności do użycia po przechowywaniu w temperaturze poniżej 25 °C nie może przekraczać daty przydatności wyznaczonej zgodnie z 24-miesięcznym okresem przechowywania. Po 5 dniach przechowywania w temperaturze poniżej 25 °C ampułko-strzykawki należy wyrzucić.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Ampułko-strzykawka ze szkła typu I z zatyczką z kauczuku bromobutyłowego, igła ze stali nierdzewnej 27 G ze sztywną kauczukowo-polistyrenową osłoną igły, polistyrenowy tłoczek i osłona zabezpieczająca igłę. Dostępne są opakowania zawierające 6 ampułko-strzykawek.

## **6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania**

Jakiegokolwiek produkty, które nie zostały zużyte lub odpadki powinny zostać usunięte zgodnie z lokalnymi wymaganiami.

W przypadku podawania podskórnego miejsce wstrzyknięcia powinno być zmieniane do każdego podania.

Przed użyciem należy obejrzeć ampułko-strzykawkę. Można jej użyć wyłącznie wówczas, gdy roztwór jest przejrzysty, bezbarwny, nie zawiera widocznych stałych cząstek, oraz gdy ma konsystencję wody.

Nie wstrząsać strzykawką. Dłuższe energiczne wstrząsy mogą spowodować denaturację substancji czynnej.

Strzykawka jest fabrycznie połączona z osłoną zabezpieczającą igłę, chroniącą przed ukłuciem. Nie wpływa to na funkcjonowanie strzykawki, a strzykawkę można obracać w urządzeniu. Wstrzyknąć wymaganą ilość roztworu. Po wykonaniu zastrzyku, osłona zabezpieczająca igły zakrywa igłę podczas zwalniania tłoku. Należy pozwolić na przesuwanie się strzykawki ku górze, aż cała igła zostanie osłonięta.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/02/211/001

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia: 18 marzec 2002

Data przedłużenia pozwolenia: 18 marzec 2007

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHRAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Dynepo 2 000 j.m./0,5 ml, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce.

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Ampulko-strzykawka zawierająca dawkę 2 000 j.m. w 0,5 ml (4 000 j.m./ml) substancji czynnej epoetyny delta.

Epoetyna delta jest wytwarzana w komórkach ludzkich (HT-1080) w wyniku technologii aktywacji genów.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce.

Przejrzysty, bezbarwny, przypominający wodę.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Produkt Dynepo jest wskazany w leczeniu objawowej niedokrwistości u pacjentów dorosłych związanej z przewlekłą niewydolnością nerek. Może być stosowany u pacjentów dializowanych i u pacjentów nie poddawanych dializie.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Leczenie produktem Dynepo może być podjęte przez lekarzy z doświadczeniem w leczeniu niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek..

Dawka produktu Dynepo musi być dostosowywana indywidualnie, aby utrzymać stężenie hemoglobiny w założonym zakresie od 10 do 12 g/dl.

Objawy i następstwa niedokrwistości mogą różnić się w zależności od wieku, płci i ogólnego stopnia zaawansowania choroby u pacjenta, dlatego niezbędne jest przeprowadzenie przez lekarza indywidualnej oceny przebiegu klinicznego choroby i stanu zdrowia pacjenta. Dynepo należy stosować podskórnie lub dożylnie, tak aby stężenie hemoglobiny nie zwiększyło się powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l). Stosowanie podskórne zaleca się dla pacjentów, którzy nie są poddawani hemodializie, aby zapobiec nakłuwaniu żył obwodowych.

W związku ze zmiennością dotyczącą danego pacjenta, mogą wystąpić sporadyczne pojedyncze wartości hemoglobiny powyżej i poniżej jej pożądanego stężenia. W razie wystąpienia zmienności stężenia hemoglobiny, należy odpowiednio dostosować dawkę leku pamiętając, że docelowy przedział jej stężeń znajduje się między 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy zapobiegać wystąpieniu stężenia hemoglobiny utrzymującego się powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l). Poniżej opisano wytyczne dotyczące odpowiedniej modyfikacji dawki, w przypadku odnotowania stężenia hemoglobiny większego niż 12 g/dl (7,5 mmol/l) (patrz rozdział o Dawkowaniu poniżej).

Należy zapobiegać zwiększeniu się stężenia hemoglobiny o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciągu czterech tygodni. Jeśli nastąpi taki wzrost, należy dostosować dawkę przestrzegając odpowiednich wskazań.

Należy prowadzić ścisłą obserwację pacjentów, aby upewnić się, że stosowana jest możliwie najniższa zatwierdzona dawka Dynepo pozwalająca na odpowiednie kontrolowanie objawów niedokrwistości.

#### Dawkowanie

Dawka początkowa wynosi 50 j.m./kg mc. trzy razy w ciągu tygodnia w przypadku podawania dożylnego. W przypadku podawania podskórnego stosuje się 50 j.m./kg mc. dwa razy w ciągu tygodnia.

Może okazać się, że stosowanie erytropoetyny w ciągu pierwszych 3 miesięcy po rozpoczęciu dializy otrzewnowej nie jest konieczne, ze względu na występujące często w tym okresie zwiększenie stężenia hemoglobiny.

Przed dostosowywaniem dawkowania produktu Dynepo powinien upłynąć dostateczny okres czasu, pozwalający na ocenę odpowiedzi pacjenta na stosowane dawki leku. Ze względu na czas trwania procesu erythropoezy, pomiędzy okresem dostosowywania dawkowania (rozpoczęcie, podwyższenie, zmniejszenie lub przerwanie), a istotną zmianą stężenia hemoglobiny może upłynąć około 4 tygodni. Zatem zmiany dawkowania nie należy przeprowadzać częściej niż raz w miesiącu, o ile nie jest to wskazane ze względów klinicznych.

Dawkę należy zmniejszyć o 25% - 50%, lub tymczasowo przerwać leczenie i wznowić je ponownie stosując mniejszą dawkę, jeśli:

- stężenie hemoglobiny osiąga  $\geq 12$  g/dl lub
- szybkość wzrostu stężenia hemoglobiny wynosi  $> 2$  g/dl w dowolnym okresie 4 tygodni.

Dawkę należy zwiększyć o 25% - 50%, jeśli:

- stężenie hemoglobiny zmniejsza się  $< 10$  g/dl i
- szybkość wzrostu stężenia hemoglobiny wynosi poniżej 0,7 g/dl w dowolnym okresie 4 tygodni.

#### Podawanie

Produkt Dynepo może być podawany dożylnie lub podskórnie. Samodzielne podanie podskórne może odbywać się po przeszkoleniu przez personel medyczny.

W przypadku podawania podskórnego, wymagane są mniejsze tygodniowe dawki produktu Dynepo, w porównaniu z podawaniem dożylnym.

Podczas wstrzyknięć podskórnych całą długość igły należy wkuć prostopadle do fałdu skóry trzymanego między kciukiem a palcem wskazującym. Fałd skóry należy trzymać między palcami przez cały czas wstrzyknięcia.

Po pierwszym jednorazowym użyciu strzykawkę należy wyrzucić.

#### Specjalne grupy pacjentów

Nie zaleca się stosowania produktu Dynepo do leczenia anemii związanej z nowotworem.

U pacjentów w podeszłym wieku nie wymaga się specjalnego dostosowywania dawkowania.

W przypadku pacjentów z homozygotyczną niedokrwistością sierpowatokrwinkową i niewydolnością nerek całkowite stężenie hemoglobiny należy utrzymywać, jeśli to możliwe, między 7 a 9 g/dl.

Doświadczenie dotyczące stosowania u dzieci jest ograniczone.

Ze względu na ograniczone doświadczenie, nie można było ocenić skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Dynepo u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Nie leczone lub nie poddające się leczeniu nadciśnienie.

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U pacjentów cierpiących na przewlekłą niewydolność nerek, podtrzymywane stężenie hemoglobiny nie powinno przekraczać górnej granicy docelowego jej stężenia zalecanego w części 4.2.

W badaniach klinicznych odnotowano podwyższone ryzyko zgonu i poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, kiedy środki stymulujące erytropoezę (ESAs) były podawane w celu osiągnięcia stężenia hemoglobiny wyższego niż 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolowane badania kliniczne nie dowiodły istnienia istotnych korzyści wynikających z podawania epoetyn przy stężeniu hemoglobiny większym niż stężenie konieczne do kontrolowania objawów niedokrwistości i uniknięcia przetoczenia krwi.

##### Nadciśnienie

Większość pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek zgłaszało w wywiadzie nadciśnienie.

U pacjentów leczonych produktem Dynepo może wystąpić podwyższenie ciśnienia krwi lub zwiększenie istniejącego nadciśnienia.

Z tego względu u pacjentów leczonych produktem Dynepo należy przedsięwziąć specjalne środki ostrożności, takie jak ścisła obserwacja i kontrola ciśnienia krwi. W celu uniknięcia ostrych powikłań, takich jak encefalopatia nadciśnieniowa i związane z tym powikłania (drgawki, udar), ciśnienie krwi powinno być kontrolowane odpowiednio przed rozpoczęciem, jak i w trakcie leczenia. W przypadku wystąpienia tych objawów konieczna jest natychmiastowa pomoc lekarska oraz intensywna opieka medyczna. Szczególną uwagę należy zwrócić na nagłe, ostre napady migrenopodobnych bólów głowy, jako na możliwy objaw ostrzegawczy.

Podwyższenie ciśnienia krwi może wymagać leczenia środkami przeciwnadciśnieniowymi lub podwyższenia dawek równocześnie stosowanych leków przeciwnadciśnieniowych. Ponadto rozważyć należy zmniejszenie dawek produktu Dynepo. W przypadku utrzymywania się wysokich wartości ciśnienia krwi konieczne może być okresowe przerwanie leczenia produktem Dynepo.

W przypadku uzyskania kontroli nadciśnienia w wyniku zintensyfikowanej terapii, ponowne leczenie produktem Dynepo należy ponownie zaczynać od zmniejszonych dawek.

##### Oznaczanie stężenia żelaza

W czasie leczenia produktem Dynepo może wystąpić bezwzględny i funkcjonalny niedobór żelaza.

Jest to najczęstsza przyczyna niepełnej odpowiedzi na leczenie erytropoetyną.

Z tego względu, przed rozpoczęciem leczenia i w trakcie jego trwania należy kontrolować zasoby żelaza pacjenta, w tym wysycenie transferyny i stężenie ferrytyny w surowicy. Wysycenie transferyny powinno wynosić co najmniej 20%, a stężenie ferrytyny powinno wynosić co najmniej 100 ng/ml.

Jeśli wysycenie transferyny spada poniżej 20% lub stężenie ferrytyny spada poniżej 100 ng/ml, należy podać żelazo. Praktycznie wszyscy pacjenci będą w końcu wymagali suplementacji żelazem, w celu podwyższenia lub utrzymania wysycenia transferyny i stężenia ferrytyny na poziomie, który będzie dostatecznie wspomagał erytropoezę stymulowaną przez produkt Dynepo.

U pacjentów opornych lub słabo reagujących na epoetynę, jeśli brak odpowiedzi na dawkę 20 000 j.m./tydzień, należy ocenić niedokrwistość przeprowadzając konsultację z hematologiem.

U pacjentów bez niedoboru żelaza z niedostateczną odpowiedzią na leczenie produktem Dynepo, należy ocenić następujące stany i podjąć ich leczenie, jeśli stosowne:

- zakażenie/zapalenie
- krwawienie utajone
- nadczynność przytarczyc/włóknisto-torbielowate zapalenie kości
- zatrucie glinem
- hemoglobinopatie, takie jak talasemia lub niedokrwistość sierpowatokrwinkowa
- niedobory witamin, np. kwasu foliowego lub witaminy B12
- hemoliza
- choroby złośliwe, w tym szpiczak mnogi i zespół mielodysplastyczny
- niedożywienie.

### Kontrola laboratoryjna

Zaleca się regularne przeprowadzanie kontroli całkowitej liczby krwinek i płytek krwi.

Stężenie hemoglobiny powinno być oznaczane raz w tygodniu, do czasu stabilizacji w założonym zakresie i ustalenia dawki podtrzymującej. Po przeprowadzeniu jakiejkolwiek zmiany dawkowania należy także przeprowadzać oznaczanie stężenia hemoglobiny raz w tygodniu, do czasu stabilizacji w założonym zakresie. Następnie stężenie hemoglobiny powinno być kontrolowane w regularnych odstępach czasu.

Podczas leczenia produktem Dynepo należy regularnie kontrolować parametry chemiczne krwi, w tym kreatyninę i potas.

### Inne

Pomimo, że w przypadku stosowania produktu Dynepo nie obserwowano reakcji anafilaktycznej, reakcje takie mogą wystąpić po stosowaniu erytropoetyny. Z tego względu zaleca się, aby pierwszą dawkę podawać pod kontrolą lekarza.

U pacjentów ze stwardnieniem miażdżycopochodnym nerki, nie poddawanych jeszcze dializie, stosowanie produktu Dynepo powinno być ustalane indywidualnie, ponieważ nie można z całą pewnością wykluczyć przyspieszenia rozwoju niewydolności nerek.

Podczas hemodializy pacjenci leczeni produktem Dynepo mogą wymagać zwiększenia dawek środków przeciwzakrzepowych, w celu zapobiegania wykrzepianiu w przetoce tętniczo-żylnej.

Niezgodne ze wskazaniami zastosowanie epoetyny przez osoby zdrowe może spowodować nadmierne zwiększenie stężenia hemoglobiny i hematokrytu. Może się to wiązać z zagrażającymi życiu powikłaniami sercowo-naczyniowymi.

## **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

W czasie podawania produktu Dynepo w trakcie badań klinicznych nie odnotowano żadnych interakcji.

## **4.6 Ciąża i laktacja**

Ciąża: badania na zwierzętach są niewystarczające do określenia wpływu na ciążę (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane. Należy zachować ostrożność przy przypisywaniu produktu kobietom w ciąży. W przypadku stosowania produktu w okresie ciąży, należy rozważyć równoczesne stosowanie substytucji żelazem u matki.

Laktacja: nie wiadomo, czy produkt Dynepo jest wydzielany z mlekiem kobiet. Ponieważ wiele związków wydzielają się z mlekiem kobiet, należy zalecić ostrożność w czasie stosowania produktu Dynepo u kobiet karmiących piersią.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu**

Dynepo nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

## **4.8 Działania niepożądane**

Działania niepożądane występują zazwyczaj u około 10% pacjentów. Do najczęściej występujących działań niepożądanych należą nadciśnienie, zakrzepica związana z dostępem naczyniowym oraz bóle głowy. Doświadczenie kliniczne z epoetynami wskazuje, że ryzyko wystąpienia nadciśnienia i zakrzepicy można zredukować przez miareczkowanie dawki w celu utrzymania stężenia hemoglobiny w zakresie 10-12 g/dl.

Częstość występowania objawów niepożądanych podczas leczenia produktem Dynepo podano w tabeli poniżej. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem:

| <b><u>Układ organizmu</u></b>                | <b><u>Częste (&gt;1/100, &lt;1/10)</u></b> | <b><u>Niezbyt częste (&gt;1/1 000, &lt;1/100)</u></b>                               | <b><u>Rzadkie (&gt;1/10 000, &lt;1/1000)</u></b> |
|----------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego:          |                                            | Policytemia<br>Trombocytoza                                                         |                                                  |
| Zaburzenia układu nerwowego:                 | Ból głowy                                  |                                                                                     | Drgawki                                          |
| Zaburzenia naczyniowe:                       | Nadciśnienie                               |                                                                                     |                                                  |
| Zaburzenia żołądka i jelit:                  |                                            | Biegunka<br>Nudności                                                                |                                                  |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:        |                                            | Świąd                                                                               |                                                  |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: | Zakrzepica związana z dostępem naczyniowym | Ból<br>Reakcja w miejscu wstrzyknięcia (np. ból, krwawienie)<br>Zespół grypopodobny |                                                  |

Odnotowano podwyższone poziomy parametrów biochemicznych surowicy, w tym również kreatyniny i potasu (patrz punkt 4.4).

#### **4.9 Przedawkowanie**

Nie określono maksymalnej dawki epoetyny delta, która może być bezpiecznie podawana w dawce pojedynczej lub dawkach wielokrotnych.

Jeśli wartości hemoglobiny/hematokrytu nie są dokładnie monitorowane i dawkowanie nie jest odpowiednio dostosowane, leczenie może wywołać policytemię. W przypadku przekroczenia ustalonego zakresu docelowego, leczenie epoetyną delta powinno być okresowo wstrzymane, aż do czasu ponownego uzyskania wartości hemoglobiny/hematokrytu mieszczących się w docelowym zakresie. Epoetyna delta może być podana ponownie w mniejszych dawkach (patrz punkt 4.2).

W przypadku wystąpienia ciężkiej policytemii, do obniżenia stężenia hemoglobiny wskazane mogą być metody konwencjonalne (flebotomia).

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1. Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: produkty stosowane w niedokrwistości - kod ATC: B03XA.

Erytropoetyna jest glikoproteina, która stymuluje tworzenie się erytrocytów z prekursorów kompartmentu komórek macierzystych. Działa ona jako czynnik stymulujący mitozę i hormon różnicowania.

Biologiczną skuteczność erytropoetyny wykazano po podaniu dożylnym i podskórnym na różnych modelach zwierzęcych *in vivo* (szczury i psy). Po podaniu epoetyny delta zwiększała się liczba erytrocytów, stężenie Hb i liczba retikulocytów, jak też szybkość inkorporacji <sup>59</sup>Fe.

W czasie badań klinicznych, w oparciu o ocenę odpowiedzi klinicznej u ludzi, nie stwierdzono objawów rozwoju przeciwciał neutralizujących epoetynę delta.

Po przerwaniu podawania, parametry erytropoezy powracają do poziomów sprzed leczenia w okresie trwającym 1 - 3 miesiące. Podanie podskórne powoduje podobny mechanizm stymulacji erytropoezy do występującego po podaniu dożylnym.

#### Pacjenci z nowotworami

Dynepo nie należy podawać pacjentom cierpiącym na niedokrwistość związaną z nowotworem.

Erytropoetyna jest czynnikiem wzrostu, który przede wszystkim stymuluje wytwarzanie czerwonych krwinek. Receptory erytropoetyny mogą występować na powierzchni wielu komórek nowotworowych.

Czas przeżycia i progresję choroby nowotworowej badano w ramach pięciu dużych kontrolowanych badaniach klinicznych nad epoetyną alfa, beta i darbepoetyną alfa obejmujących łącznie 2 833 pacjentów, z których cztery były badaniami z podwójnie ślepą próbą kontrolowanymi placebo, a jedno było badaniem otwartym. Dwa z badań rekrutowały pacjentów poddawanych chemioterapii. Docelowe stężenie hemoglobiny w dwóch badaniach wynosiło >13 g/dl, a w pozostałych trzech badaniach 12-14 g/dl. W badaniu otwartym nie odnotowano różnicy pomiędzy całkowitym czasem przeżycia pacjentów leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną a grupami kontrolnymi. W czterech badaniach kontrolowanych placebo współczynnik ryzyka dla całkowitego czasu przeżycia wynosił pomiędzy 1,25 a 2,47 na korzyść grup kontrolnych. Badania te wykazały stały, niewyjaśniony, statystycznie istotny wzrost śmiertelności u pacjentów cierpiących na niedokrwistość związaną z różnymi powszechnie występującymi nowotworami, którym podawano rekombinowaną ludzką erytropoetyną, w porównaniu z grupami kontrolnymi. Wyniku całkowitego czasu przeżycia w tych badaniach nie można było wyjaśnić w sposób zadowalający różnicami w występowaniu przypadków zakrzepicy i związanych z nią powikłań pomiędzy pacjentami, którym podano rekombinowaną ludzką erytropoetynę, a grupą kontrolną.

Przeprowadzono także przegląd systematyczny z udziałem ponad 9000 pacjentów z nowotworami, uczestniczących w 57 badaniach klinicznych. Metaanaliza danych dotyczących całkowitego czasu przeżycia dała estymację punktową współczynnika ryzyka w wysokości 1,08 na korzyść grup kontrolnych (95% CI (przedział ufności): 0,99; 1,18; 42 badania na 8167 pacjentach). Odnotowano podwyższone ryzyko względne (RR) incydentów zakrzepowo-zatorowych (RR 1,67; 95% CI: 1,35; 2,06; 35 badań na 6769 pacjentach) u pacjentów leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną. Istnieją zatem spójne dowody sugerujące, że podawanie pacjentom z nowotworami rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny może wyrządzić im znaczną szkodę. Stopień, w jakim wyniki te mogą dotyczyć podawania rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny pacjentom z nowotworami leczonymi chemioterapią w celu osiągnięcia stężenia hemoglobiny poniżej 13 g/dl jest niejasny, ponieważ zweryfikowane dane uwzględniały niewielu pacjentów z powyższymi cechami. Nie zbadano wyników dotyczących czasu przeżycia i progresji choroby nowotworowej u pacjentów leczonych Dynepo z powodu niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek. Stopień, w jakim wyniki omawianych powyżej badań klinicznych mogą dotyczyć wspomnianej populacji pacjentów jest niejasny, biorąc pod uwagę zwłaszcza fakt, że dawki leku podawane w przypadku wskazań dotyczących nerek są niższe niż w przypadku wskazań związanych z chorobą nowotworową.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Farmakokinetykę erytropoetyny po podaniu epoetyny delta badano zarówno u zdrowych ochotników, jak też u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. Po dawkach podawanych dożylnie objętość dystrybucji jest bliska całkowitej objętości krwi i waha się w granicach od 0,063 do 0,097 l/kg. Okres półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów waha się od 4,7 do 13,2 godzin. U zdrowych ochotników okres ten jest w przybliżeniu o około 50% krótszy. Dające się zmierzyć stężenia erytropoetyny utrzymują się w surowicy przez co najmniej 24 godziny po podaniu dawek w zakresie od 50 j.m./kg mc. do 300 j.m./kg mc. Po podaniu epoetyny delta u pacjentów otrzymujących dożylnie

dawki od 50 j.m./kg mc. do 300 j.m./kg mc. wpływ erytropoetyny zwiększa się proporcjonalnie. Nie obserwowano kumulowania epoetyny delta po wielokrotnym dożylnym podaniu trzy razy w tygodniu.

Maksymalne stężenia w surowicy po podskórnym podaniu epoetyny delta wystąpiły pomiędzy 8. a 36. godziną po wstrzyknięciu. Okres półtrwania epoetyny delta podanej podskórną jest wydłużony w porównaniu z okresem półtrwania po podaniu dożylnym i waha się u pacjentów w zakresie od 27 do 33 godzin. Biodostępność podskórną podanej epoetyny delta mieści się pomiędzy 26% i 36%.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Badania na zwierzętach, dotyczące zarówno produktu Dynepo, jak też epoetyny alfa, przeprowadzone na ciężarnych samicach szczura i królika, nie wykazały żadnego działania teratogennego. Stwierdzono jednak specyficzny dla tej klasy leków przemijający wpływ na wzrost i hematopoezę u potomstwa. Poza badaniami klinicznymi wpływ zaobserwowano wyłącznie przy kontakcie uznanym za przekraczający maksymalne dawki dla ludzi, co ma niewielkie znaczenie dla zastosowania klinicznego.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1. Wykaz substancji pomocniczych**

sodu dwuwodorofosforan, jednowodny  
sodu wodorofosforan, siedmiowodny  
polisorbat 20  
sodu chlorek  
woda do wstrzykiwań

### **6.2. Niezgodności farmaceutyczne**

Z uwagi na brak badań nad zgodnością produktów, niniejszego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami.

### **6.3 Okres trwałości**

2 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać. Strzykawki przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Nieotwarte ampułko-strzykawki można przechowywać poza lodówką jednorazowo przez maksymalny okres do 5 dni w temperaturze poniżej 25 °C. Powtórna data przydatności do użycia po przechowywaniu w temperaturze poniżej 25 °C nie może przekraczać daty przydatności wyznaczonej zgodnie z 24-miesięcznym okresem przechowywania. Po 5 dniach przechowywania w temperaturze poniżej 25 °C ampułko-strzykawki należy wyrzucić.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Ampułko-strzykawka ze szkła typu I z zatyczką z kauczuku bromobutyłowego, igła ze stali nierdzewnej 27 G ze sztywną kauczukowo-polistyrenową osłoną igły, polistyrenowy tłoczek i osłona zabezpieczająca igłę. Dostępne są opakowania zawierające 6 ampułko-strzykawek.

## **6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania**

Jakiegokolwiek produkty, które nie zostały zużyte lub odpadki powinny zostać usunięte zgodnie z lokalnymi wymaganiami.

W przypadku podawania podskórnego miejsce wstrzyknięcia powinno być zmieniane do każdego podania.

Przed użyciem należy obejrzeć ampulko-strzykawkę. Można jej użyć wyłącznie wówczas, gdy roztwór jest przejrzysty, bezbarwny, nie zawiera widocznych stałych cząstek, oraz gdy ma konsystencję wody.

Nie wstrząsać strzykawką. Dłuższe energiczne wstrząsy mogą spowodować denaturację substancji czynnej.

Strzykawka jest fabrycznie połączona z osłoną zabezpieczającą igłę, chroniącą przed ukłuciem. Nie wpływa to na funkcjonowanie strzykawki, a strzykawkę można obracać w urządzeniu. Wstrzyknąć wymaganą ilość roztworu. Po wykonaniu zastrzyku, osłona zabezpieczająca igły zakrywa igłę podczas zwalniania tłoku. Należy pozwolić na przesuwanie się strzykawki ku górze, aż cała igła zostanie osłonięta.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/02/211/002

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia: 18 marzec 2002

Data przedłużenia pozwolenia: 18 marzec 2007

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHRAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Dynepo 3 000 j.m./0,3 ml, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce.

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Ampulko-strzykawka zawierająca dawkę 3 000 j.m. w 0,3 ml (10 000 j.m./ml) substancji czynnej epoetyny delta.

Epoetyna delta jest wytwarzana w komórkach ludzkich (HT-1080) w wyniku technologii aktywacji genów.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce.

Przejrzysty, bezbarwny, przypominający wodę.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Produkt Dynepo jest wskazany w leczeniu objawowej niedokrwistości u pacjentów dorosłych związanej z przewlekłą niewydolnością nerek. Może być stosowany u pacjentów dializowanych i u pacjentów nie poddawanych dializie.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Leczenie produktem Dynepo może być podjęte przez lekarzy z doświadczeniem w leczeniu niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek..

Dawka produktu Dynepo musi być dostosowywana indywidualnie, aby utrzymać stężenie hemoglobiny w założonym zakresie od 10 do 12 g/dl.

Objawy i następstwa niedokrwistości mogą różnić się w zależności od wieku, płci i ogólnego stopnia zaawansowania choroby u pacjenta, dlatego niezbędne jest przeprowadzenie przez lekarza indywidualnej oceny przebiegu klinicznego choroby i stanu zdrowia pacjenta. Dynepo należy stosować podskórnie lub dożylnie, tak aby stężenie hemoglobiny nie zwiększyło się powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l). Stosowanie podskórne zaleca się dla pacjentów, którzy nie są poddawani hemodializie, aby zapobiec nakłuwaniu żył obwodowych.

W związku ze zmiennością dotyczącą danego pacjenta, mogą wystąpić sporadyczne pojedyncze wartości hemoglobiny powyżej i poniżej jej pożądanego stężenia. W razie wystąpienia zmienności stężenia hemoglobiny, należy odpowiednio dostosować dawkę leku pamiętając, że docelowy przedział jej stężeń znajduje się między 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy zapobiegać wystąpieniu stężenia hemoglobiny utrzymującego się powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l). Poniżej opisano wytyczne dotyczące odpowiedniej modyfikacji dawki, w przypadku odnotowania stężenia hemoglobiny większego niż 12 g/dl (7,5 mmol/l) (patrz rozdział o Dawkowaniu poniżej).

Należy zapobiegać zwiększeniu się stężenia hemoglobiny o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciągu czterech tygodni. Jeśli nastąpi taki wzrost, należy dostosować dawkę przestrzegając odpowiednich wskazań.

Należy prowadzić ścisłą obserwację pacjentów, aby upewnić się, że stosowana jest możliwie najniższa zatwierdzona dawka Dynepo pozwalająca na odpowiednie kontrolowanie objawów niedokrwistości.

#### Dawkowanie

Dawka początkowa wynosi 50 j.m./kg mc. trzy razy w ciągu tygodnia w przypadku podawania dożylnego. W przypadku podawania podskórnego stosuje się 50 j.m./kg mc. dwa razy w ciągu tygodnia.

Może okazać się, że stosowanie erytropoetyny w ciągu pierwszych 3 miesięcy po rozpoczęciu dializy otrzewnowej nie jest konieczne, ze względu na występujące często w tym okresie zwiększenie stężenia hemoglobiny.

Przed dostosowywaniem dawkowania produktu Dynepo powinien upłynąć dostateczny okres czasu, pozwalający na ocenę odpowiedzi pacjenta na stosowane dawki leku. Ze względu na czas trwania procesu erythropoezy, pomiędzy okresem dostosowywania dawkowania (rozpoczęcie, podwyższenie, zmniejszenie lub przerwanie), a istotną zmianą stężenia hemoglobiny może upłynąć około 4 tygodni. Zatem zmiany dawkowania nie należy przeprowadzać częściej niż raz w miesiącu, o ile nie jest to wskazane ze względów klinicznych.

Dawkę należy zmniejszyć o 25% - 50%, lub tymczasowo przerwać leczenie i wznowić je ponownie stosując mniejszą dawkę, jeśli:

- stężenie hemoglobiny osiąga  $\geq 12$  g/dl lub
- szybkość wzrostu stężenia hemoglobiny wynosi  $> 2$  g/dl w dowolnym okresie 4 tygodni.

Dawkę należy zwiększyć o 25% - 50%, jeśli:

- stężenie hemoglobiny zmniejsza się  $< 10$  g/dl i
- szybkość wzrostu stężenia hemoglobiny wynosi poniżej 0,7 g/dl w dowolnym okresie 4 tygodni.

#### Podawanie

Produkt Dynepo może być podawany dożylnie lub podskórnie. Samodzielne podanie podskórne może odbywać się po przeszkoleniu przez personel medyczny.

W przypadku podawania podskórnego, wymagane są mniejsze tygodniowe dawki produktu Dynepo, w porównaniu z podawaniem dożylnym.

Podczas wstrzyknięć podskórnych całą długość igły należy wkuć prostopadle do fałdu skóry trzymanego między kciukiem a palcem wskazującym. Fałd skóry należy trzymać między palcami przez cały czas wstrzyknięcia.

Po pierwszym jednorazowym użyciu strzykawkę należy wyrzucić.

#### Specjalne grupy pacjentów

Nie zaleca się stosowania produktu Dynepo do leczenia anemii związanej z nowotworem.

U pacjentów w podeszłym wieku nie wymaga się specjalnego dostosowywania dawkowania.

W przypadku pacjentów z homozygotyczną niedokrwistością sierpowatokrwinkową i niewydolnością nerek całkowite stężenie hemoglobiny należy utrzymywać, jeśli to możliwe, między 7 a 9 g/dl.

Doświadczenie dotyczące stosowania u dzieci jest ograniczone.

Ze względu na ograniczone doświadczenie, nie można było ocenić skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Dynepo u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.  
Nie leczone lub nie poddające się leczeniu nadciśnienie.

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U pacjentów cierpiących na przewlekłą niewydolność nerek, podtrzymywane stężenie hemoglobiny nie powinno przekraczać górnej granicy docelowego jej stężenia zalecanego w części 4.2.

W badaniach klinicznych odnotowano podwyższone ryzyko zgonu i poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, kiedy środki stymulujące erytropoezę (ESAs) były podawane w celu osiągnięcia stężenia hemoglobiny wyższego niż 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolowane badania kliniczne nie dowiodły istnienia istotnych korzyści wynikających z podawania epoetyn przy stężeniu hemoglobiny większym niż stężenie konieczne do kontrolowania objawów niedokrwistości i uniknięcia przetoczenia krwi.

##### Nadciśnienie

Większość pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek zgłaszało w wywiadzie nadciśnienie.

U pacjentów leczonych produktem Dynepo może wystąpić podwyższenie ciśnienia krwi lub zwiększenie istniejącego nadciśnienia.

Z tego względu u pacjentów leczonych produktem Dynepo należy przedsięwziąć specjalne środki ostrożności, takie jak ścisła obserwacja i kontrola ciśnienia krwi. W celu uniknięcia ostrych powikłań, takich jak encefalopatia nadciśnieniowa i związane z tym powikłania (drgawki, udar), ciśnienie krwi powinno być kontrolowane odpowiednio przed rozpoczęciem, jak i w trakcie leczenia. W przypadku wystąpienia tych objawów konieczna jest natychmiastowa pomoc lekarska oraz intensywna opieka medyczna. Szczególną uwagę należy zwrócić na nagłe, ostre napady migrenopodobnych bólów głowy, jako na możliwy objaw ostrzegawczy.

Podwyższenie ciśnienia krwi może wymagać leczenia środkami przeciwnadciśnieniowymi lub podwyższenia dawek równocześnie stosowanych leków przeciwnadciśnieniowych. Ponadto rozważyć należy zmniejszenie dawek produktu Dynepo. W przypadku utrzymywania się wysokich wartości ciśnienia krwi konieczne może być okresowe przerwanie leczenia produktem Dynepo.

W przypadku uzyskania kontroli nadciśnienia w wyniku zintensyfikowanej terapii, ponowne leczenie produktem Dynepo należy ponownie zaczynać od zmniejszonych dawek.

##### Oznaczanie stężenia żelaza

W czasie leczenia produktem Dynepo może wystąpić bezwzględny i funkcjonalny niedobór żelaza.

Jest to najczęstsza przyczyna niepełnej odpowiedzi na leczenie erytropoetyną.

Z tego względu, przed rozpoczęciem leczenia i w trakcie jego trwania należy kontrolować zasoby żelaza pacjenta, w tym wysycenie transferyny i stężenie ferrytyny w surowicy. Wysycenie transferyny powinno wynosić co najmniej 20%, a stężenie ferrytyny powinno wynosić co najmniej 100 ng/ml.

Jeśli wysycenie transferyny spada poniżej 20% lub stężenie ferrytyny spada poniżej 100 ng/ml, należy podać żelazo. Praktycznie wszyscy pacjenci będą w końcu wymagali suplementacji żelazem, w celu podwyższenia lub utrzymania wysycenia transferyny i stężenia ferrytyny na poziomie, który będzie dostatecznie wspomagał erytropoezę stymulowaną przez produkt Dynepo.

U pacjentów opornych lub słabo reagujących na epoetynę, jeśli brak odpowiedzi na dawkę 20 000 j.m./tydzień, należy ocenić niedokrwistość przeprowadzając konsultację z hematologiem.

U pacjentów bez niedoboru żelaza z niedostateczną odpowiedzią na leczenie produktem Dynepo, należy ocenić następujące stany i podjąć ich leczenie, jeśli stosowne:

- zakażenie/zapalenie
- krwawienie utajone
- nadczynność przytarczyc/włóknisto-torbielowate zapalenie kości
- zatrucie glinem
- hemoglobinopatie, takie jak talasemia lub niedokrwistość sierpowatokrwinkowa
- niedobory witamin, np. kwasu foliowego lub witaminy B12
- hemoliza
- choroby złośliwe, w tym szpiczak mnogi i zespół mielodysplastyczny
- niedożywienie.

### Kontrola laboratoryjna

Zaleca się regularne przeprowadzanie kontroli całkowitej liczby krwinek i płytek krwi.

Stężenie hemoglobiny powinno być oznaczane raz w tygodniu, do czasu stabilizacji w założonym zakresie i ustalenia dawki podtrzymującej. Po przeprowadzeniu jakiejkolwiek zmiany dawkowania należy także przeprowadzać oznaczanie stężenia hemoglobiny raz w tygodniu, do czasu stabilizacji w założonym zakresie. Następnie stężenie hemoglobiny powinno być kontrolowane w regularnych odstępach czasu.

Podczas leczenia produktem Dynepo należy regularnie kontrolować parametry chemiczne krwi, w tym kreatyninę i potas.

### Inne

Pomimo, że w przypadku stosowania produktu Dynepo nie obserwowano reakcji anafilaktycznej, reakcje takie mogą wystąpić po stosowaniu erytropoetyny. Z tego względu zaleca się, aby pierwszą dawkę podawać pod kontrolą lekarza.

U pacjentów ze stwardnieniem miażdżycopochodnym nerki, nie poddawanych jeszcze dializie, stosowanie produktu Dynepo powinno być ustalane indywidualnie, ponieważ nie można z całą pewnością wykluczyć przyspieszenia rozwoju niewydolności nerek.

Podczas hemodializy pacjenci leczeni produktem Dynepo mogą wymagać zwiększenia dawek środków przeciwzakrzepowych, w celu zapobiegania wykrzepianiu w przetoce tętniczo-żylnej.

Niezgodne ze wskazaniami zastosowanie epoetyny przez osoby zdrowe może spowodować nadmierne zwiększenie stężenia hemoglobiny i hematokrytu. Może się to wiązać z zagrażającymi życiu powikłaniami sercowo-naczyniowymi.

## **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

W czasie podawania produktu Dynepo w trakcie badań klinicznych nie odnotowano żadnych interakcji.

## **4.6. Ciąża i laktacja**

Ciąża: badania na zwierzętach są niewystarczające do określenia wpływu na ciążę (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane. Należy zachować ostrożność przy przypisywaniu produktu kobietom w ciąży. W przypadku stosowania produktu w okresie ciąży, należy rozważyć równoczesne stosowanie substytucji żelazem u matki.

Laktacja: nie wiadomo, czy produkt Dynepo jest wydzielany z mlekiem kobiet. Ponieważ wiele związków wydzielają się z mlekiem kobiet, należy zalecić ostrożność w czasie stosowania produktu Dynepo u kobiet karmiących piersią.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu**

Dynepo nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

## **4.8 Działania niepożądane**

Działania niepożądane występują zazwyczaj u około 10% pacjentów. Do najczęściej występujących działań niepożądanych należą nadciśnienie, zakrzepica związana z dostępem naczyniowym oraz bóle głowy. Doświadczenie kliniczne z epoetynami wskazuje, że ryzyko wystąpienia nadciśnienia i zakrzepicy można zredukować przez miareczkowanie dawki w celu utrzymania stężenia hemoglobiny w zakresie 10-12 g/dl.

Częstość występowania objawów niepożądanych podczas leczenia produktem Dynepo podano w tabeli poniżej. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem:

| <b><u>Układ organizmu</u></b>                | <b><u>Częste (&gt;1/100, &lt;1/10)</u></b> | <b><u>Niezbyt częste (&gt;1/1 000, &lt;1/100)</u></b>                               | <b><u>Rzadkie (&gt;1/10 000, &lt;1/1000)</u></b> |
|----------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego:          |                                            | Policytemia<br>Trombocytoza                                                         |                                                  |
| Zaburzenia układu nerwowego:                 | Ból głowy                                  |                                                                                     | Drgawki                                          |
| Zaburzenia naczyniowe:                       | Nadciśnienie                               |                                                                                     |                                                  |
| Zaburzenia żołądka i jelit:                  |                                            | Biegunka<br>Nudności                                                                |                                                  |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:        |                                            | Świąd                                                                               |                                                  |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: | Zakrzepica związana z dostępem naczyniowym | Ból<br>Reakcja w miejscu wstrzyknięcia (np. ból, krwawienie)<br>Zespół grypopodobny |                                                  |

Odnotowano podwyższone poziomy parametrów biochemicznych surowicy, w tym również kreatyniny i potasu (patrz punkt 4.4).

#### **4.9 Przedawkowanie**

Nie określono maksymalnej dawki epoetyny delta, która może być bezpiecznie podawana w dawce pojedynczej lub dawkach wielokrotnych.

Jeśli wartości hemoglobiny/hematokrytu nie są dokładnie monitorowane i dawkowanie nie jest odpowiednio dostosowane, leczenie może wywołać policytemię. W przypadku przekroczenia ustalonego zakresu docelowego, leczenie epoetyną delta powinno być okresowo wstrzymane, aż do czasu ponownego uzyskania wartości hemoglobiny/hematokrytu mieszczących się w docelowym zakresie. Epoetyna delta może być podana ponownie w mniejszych dawkach (patrz punkt 4.2).

W przypadku wystąpienia ciężkiej policytemii, do obniżenia stężenia hemoglobiny wskazane mogą być metody konwencjonalne (flebotomia).

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1. Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: produkty stosowane w niedokrwistości - kod ATC: B03XA.

Erytropoetyna jest glikoproteiną, która stymuluje tworzenie się erytrocytów z prekursorów kompartmentu komórek macierzystych. Działa ona jako czynnik stymulujący mitozę i hormon różnicowania.

Biologiczną skuteczność erytropoetyny wykazano po podaniu dożylnym i podskórnym na różnych modelach zwierzęcych *in vivo* (szczury i psy). Po podaniu epoetyny delta zwiększała się liczba erytrocytów, stężenie Hb i liczba retikulocytów, jak też szybkość inkorporacji <sup>59</sup>Fe.

W czasie badań klinicznych, w oparciu o ocenę odpowiedzi klinicznej u ludzi, nie stwierdzono objawów rozwoju przeciwciał neutralizujących epoetynę delta.

Po przerwaniu podawania, parametry erytropoezy powracają do poziomów sprzed leczenia w okresie trwającym 1 - 3 miesiące. Podanie podskórne powoduje podobny mechanizm stymulacji erytropoezy do występującego po podaniu dożylnym.

#### Pacjenci z nowotworami

Dynepo nie należy podawać pacjentom cierpiącym na niedokrwistość związaną z nowotworem.

Erytropoetyna jest czynnikiem wzrostu, który przede wszystkim stymuluje wytwarzanie czerwonych krwinek. Receptory erytropoetyny mogą występować na powierzchni wielu komórek nowotworowych.

Czas przeżycia i progresję choroby nowotworowej badano w ramach pięciu dużych kontrolowanych badaniach klinicznych nad epoetyną alfa, beta i darbepoetyną alfa obejmujących łącznie 2 833 pacjentów, z których cztery były badaniami z podwójnie ślepą próbą kontrolowanymi placebo, a jedno było badaniem otwartym. Dwa z badań rekrutowały pacjentów poddawanych chemioterapii. Docelowe stężenie hemoglobiny w dwóch badaniach wynosiło >13 g/dl, a w pozostałych trzech badaniach 12-14 g/dl. W badaniu otwartym nie odnotowano różnicy pomiędzy całkowitym czasem przeżycia pacjentów leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną a grupami kontrolnymi. W czterech badaniach kontrolowanych placebo współczynnik ryzyka dla całkowitego czasu przeżycia wynosił pomiędzy 1,25 a 2,47 na korzyść grup kontrolnych. Badania te wykazały stały, niewyjaśniony, statystycznie istotny wzrost śmiertelności u pacjentów cierpiących na niedokrwistość związaną z różnymi powszechnie występującymi nowotworami, którym podawano rekombinowaną ludzką erytropoetyną, w porównaniu z grupami kontrolnymi. Wyniku całkowitego czasu przeżycia w tych badaniach nie można było wyjaśnić w sposób zadowalający różnicami w występowaniu przypadków zakrzepicy i związanych z nią powikłań pomiędzy pacjentami, którym podano rekombinowaną ludzką erytropoetynę, a grupą kontrolną.

Przeprowadzono także przegląd systematyczny z udziałem ponad 9000 pacjentów z nowotworami, uczestniczących w 57 badaniach klinicznych. Metaanaliza danych dotyczących całkowitego czasu przeżycia dała estymację punktową współczynnika ryzyka w wysokości 1,08 na korzyść grup kontrolnych (95% CI (przedział ufności): 0,99; 1,18; 42 badania na 8167 pacjentach). Odnotowano podwyższone ryzyko względne (RR) incydentów zakrzepowo-zatorowych (RR 1,67; 95% CI: 1,35; 2,06; 35 badań na 6769 pacjentach) u pacjentów leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną. Istnieją zatem spójne dowody sugerujące, że podawanie pacjentom z nowotworami rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny może wyrządzić im znaczną szkodę. Stopień, w jakim wyniki te mogą dotyczyć podawania rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny pacjentom z nowotworami leczonymi chemioterapią w celu osiągnięcia stężenia hemoglobiny poniżej 13 g/dl jest niejasny, ponieważ zweryfikowane dane uwzględniały niewielu pacjentów z powyższymi cechami. Nie zbadano wyników dotyczących czasu przeżycia i progresji choroby nowotworowej u pacjentów leczonych Dynepo z powodu niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek. Stopień, w jakim wyniki omawianych powyżej badań klinicznych mogą dotyczyć wspomnianej populacji pacjentów jest niejasny, biorąc pod uwagę zwłaszcza fakt, że dawki leku podawane w przypadku wskazań dotyczących nerek są niższe niż w przypadku wskazań związanych z chorobą nowotworową.

#### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Farmakokinetykę erytropoetyny po podaniu epoetyny delta badano zarówno u zdrowych ochotników, jak też u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. Po dawkach podawanych dożylnie objętość dystrybucji jest bliska całkowitej objętości krwi i waha się w granicach od 0,063 do 0,097 l/kg. Okres półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów waha się od 4,7 do 13,2 godzin. U zdrowych ochotników okres ten jest w przybliżeniu o około 50% krótszy. Dające się zmierzyć stężenia erytropoetyny utrzymują się w surowicy przez co najmniej 24 godziny po podaniu dawek w zakresie od 50 j.m./kg mc. do 300 j.m./kg mc. Po podaniu epoetyny delta u pacjentów otrzymujących dożylnie

dawki od 50 j.m./kg mc. do 300 j.m./kg mc. wpływ erytropoetyny zwiększa się proporcjonalnie. Nie obserwowano kumulowania epoetyny delta po wielokrotnym dożylnym podaniu trzy razy w tygodniu.

Maksymalne stężenia w surowicy po podskórnym podaniu epoetyny delta wystąpiły pomiędzy 8. a 36. godziną po wstrzyknięciu. Okres półtrwania epoetyny delta podanej podskórną jest wydłużony w porównaniu z okresem półtrwania po podaniu dożylnym i waha się u pacjentów w zakresie od 27 do 33 godzin. Biodostępność podskórną podanej epoetyny delta mieści się pomiędzy 26% i 36%.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Badania na zwierzętach, dotyczące zarówno produktu Dynepo, jak też epoetyny alfa, przeprowadzone na ciężarnych samicach szczura i królika, nie wykazały żadnego działania teratogennego. Stwierdzono jednak specyficzny dla tej klasy leków przemijający wpływ na wzrost i hematopoezę u potomstwa. Poza badaniami klinicznymi wpływ zaobserwowano wyłącznie przy kontakcie uznanym za przekraczający maksymalne dawki dla ludzi, co ma niewielkie znaczenie dla zastosowania klinicznego.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1. Wykaz substancji pomocniczych**

sodu dwuwodorofosforan, jednowodny  
sodu wodorofosforan, siedmiowodny  
polisorbat 20  
sodu chlorek  
woda do wstrzykiwań

### **6.2. Niezgodności farmaceutyczne**

Z uwagi na brak badań nad zgodnością produktów, niniejszego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami.

### **6.3 Okres trwałości**

2 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać. Strzykawki przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Nieotwarte ampułko-strzykawki można przechowywać poza lodówką jednorazowo przez maksymalny okres do 5 dni w temperaturze poniżej 25 °C. Powtórna data przydatności do użycia po przechowywaniu w temperaturze poniżej 25 °C nie może przekraczać daty przydatności wyznaczonej zgodnie z 24-miesięcznym okresem przechowywania. Po 5 dniach przechowywania w temperaturze poniżej 25 °C ampułko-strzykawki należy wyrzucić.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Ampułko-strzykawka ze szkła typu I z zatyczką z kauczuku bromobutyłowego, igła ze stali nierdzewnej 27 G ze sztywną kauczukowo-polistyrenową osłoną igły, polistyrenowy tłoczek i osłona zabezpieczająca igłę. Dostępne są opakowania zawierające 6 ampułko-strzykawek.

## **6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania**

Jakiegokolwiek produkty, które nie zostały zużyte lub odpadki powinny zostać usunięte zgodnie z lokalnymi wymaganiami.

W przypadku podawania podskórnego miejsce wstrzyknięcia powinno być zmieniane do każdego podania.

Przed użyciem należy obejrzeć ampulko-strzykawkę. Można jej użyć wyłącznie wówczas, gdy roztwór jest przejrzysty, bezbarwny, nie zawiera widocznych stałych cząstek, oraz gdy ma konsystencję wody.

Nie wstrząsać strzykawką. Dłuższe energiczne wstrząsy mogą spowodować denaturację substancji czynnej.

Strzykawka jest fabrycznie połączona z osłoną zabezpieczającą igłę, chroniącą przed ukłuciem. Nie wpływa to na funkcjonowanie strzykawki, a strzykawkę można obracać w urządzeniu. Wstrzyknąć wymaganą ilość roztworu. Po wykonaniu zastrzyku, osłona zabezpieczająca igły zakrywa igłę podczas zwalniania tłoku. Należy pozwolić na przesuwanie się strzykawki ku górze, aż cała igła zostanie osłonięta.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/02/211/003

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia: 18 marzec 2002

Data przedłużenia pozwolenia: 18 marzec 2007

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHRAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Dynepo 4 000 j.m./0,4 ml, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce.

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Ampulko-strzykawka zawierająca dawkę 4 000 j.m. w 0,4 ml (10 000 j.m./ml) substancji czynnej epoetyny delta.

Epoetyna delta jest wytwarzana w komórkach ludzkich (HT-1080) w wyniku technologii aktywacji genów.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce.

Przejrzysty, bezbarwny, przypominający wodę.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Produkt Dynepo jest wskazany w leczeniu objawowej niedokrwistości u pacjentów dorosłych związanej z przewlekłą niewydolnością nerek. Może być stosowany u pacjentów dializowanych i u pacjentów nie poddawanych dializie.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Leczenie produktem Dynepo może być podjęte przez lekarzy z doświadczeniem w leczeniu niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek..

Dawka produktu Dynepo musi być dostosowywana indywidualnie, aby utrzymać stężenie hemoglobiny w założonym zakresie od 10 do 12 g/dl.

Objawy i następstwa niedokrwistości mogą różnić się w zależności od wieku, płci i ogólnego stopnia zaawansowania choroby u pacjenta, dlatego niezbędne jest przeprowadzenie przez lekarza indywidualnej oceny przebiegu klinicznego choroby i stanu zdrowia pacjenta. Dynepo należy stosować podskórnie lub dożylnie, tak aby stężenie hemoglobiny nie zwiększyło się powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l). Stosowanie podskórne zaleca się dla pacjentów, którzy nie są poddawani hemodializie, aby zapobiec nakłuwaniu żył obwodowych.

W związku ze zmiennością dotyczącą danego pacjenta, mogą wystąpić sporadyczne pojedyncze wartości hemoglobiny powyżej i poniżej jej pożądanego stężenia. W razie wystąpienia zmienności stężenia hemoglobiny, należy odpowiednio dostosować dawkę leku pamiętając, że docelowy przedział jej stężeń znajduje się między 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy zapobiegać wystąpieniu stężenia hemoglobiny utrzymującego się powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l). Poniżej opisano wytyczne dotyczące odpowiedniej modyfikacji dawki, w przypadku odnotowania stężenia hemoglobiny większego niż 12 g/dl (7,5 mmol/l) (patrz rozdział o Dawkowaniu poniżej).

Należy zapobiegać zwiększeniu się stężenia hemoglobiny o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciągu czterech tygodni. Jeśli nastąpi taki wzrost, należy dostosować dawkę przestrzegając odpowiednich wskazań.

Należy prowadzić ścisłą obserwację pacjentów, aby upewnić się, że stosowana jest możliwie najniższa zatwierdzona dawka Dynepo pozwalająca na odpowiednie kontrolowanie objawów niedokrwistości.

#### Dawkowanie

Dawka początkowa wynosi 50 j.m./kg mc. trzy razy w ciągu tygodnia w przypadku podawania dożylnego. W przypadku podawania podskórnego stosuje się 50 j.m./kg mc. dwa razy w ciągu tygodnia.

Może okazać się, że stosowanie erytropoetyny w ciągu pierwszych 3 miesięcy po rozpoczęciu dializy otrzewnowej nie jest konieczne, ze względu na występujące często w tym okresie zwiększenie stężenia hemoglobiny.

Przed dostosowywaniem dawkowania produktu Dynepo powinien upłynąć dostateczny okres czasu, pozwalający na ocenę odpowiedzi pacjenta na stosowane dawki leku. Ze względu na czas trwania procesu erythropoezy, pomiędzy okresem dostosowywania dawkowania (rozpoczęcie, podwyższenie, zmniejszenie lub przerwanie), a istotną zmianą stężenia hemoglobiny może upłynąć około 4 tygodni. Zatem zmiany dawkowania nie należy przeprowadzać częściej niż raz w miesiącu, o ile nie jest to wskazane ze względów klinicznych.

Dawkę należy zmniejszyć o 25% - 50%, lub tymczasowo przerwać leczenie i wznowić je ponownie stosując mniejszą dawkę, jeśli:

- stężenie hemoglobiny osiąga  $\geq 12$  g/dl lub
- szybkość wzrostu stężenia hemoglobiny wynosi  $> 2$  g/dl w dowolnym okresie 4 tygodni.

Dawkę należy zwiększyć o 25% - 50%, jeśli:

- stężenie hemoglobiny zmniejsza się  $< 10$  g/dl i
- szybkość wzrostu stężenia hemoglobiny wynosi poniżej 0,7 g/dl w dowolnym okresie 4 tygodni.

#### Podawanie

Produkt Dynepo może być podawany dożylnie lub podskórnie. Samodzielne podanie podskórne może odbywać się po przeszkoleniu przez personel medyczny.

W przypadku podawania podskórnego, wymagane są mniejsze tygodniowe dawki produktu Dynepo, w porównaniu z podawaniem dożylnym.

Podczas wstrzyknięć podskórnych całą długość igły należy wkuć prostopadle do fałdu skóry trzymanego między kciukiem a palcem wskazującym. Fałd skóry należy trzymać między palcami przez cały czas wstrzyknięcia.

Po pierwszym jednorazowym użyciu strzykawkę należy wyrzucić.

#### Specjalne grupy pacjentów

Nie zaleca się stosowania produktu Dynepo do leczenia anemii związanej z nowotworem.

U pacjentów w podeszłym wieku nie wymaga się specjalnego dostosowywania dawkowania.

W przypadku pacjentów z homozygotyczną niedokrwistością sierpowatokrwinkową i niewydolnością nerek całkowite stężenie hemoglobiny należy utrzymywać, jeśli to możliwe, między 7 a 9 g/dl.

Doświadczenie dotyczące stosowania u dzieci jest ograniczone.

Ze względu na ograniczone doświadczenie, nie można było ocenić skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Dynepo u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Nie leczone lub nie poddające się leczeniu nadciśnienie.

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U pacjentów cierpiących na przewlekłą niewydolność nerek, podtrzymywane stężenie hemoglobiny nie powinno przekraczać górnej granicy docelowego jej stężenia zalecanego w części 4.2.

W badaniach klinicznych odnotowano podwyższone ryzyko zgonu i poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, kiedy środki stymulujące erytropoezę (ESAs) były podawane w celu osiągnięcia stężenia hemoglobiny wyższego niż 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolowane badania kliniczne nie dowiodły istnienia istotnych korzyści wynikających z podawania epoetyn przy stężeniu hemoglobiny większym niż stężenie konieczne do kontrolowania objawów niedokrwistości i uniknięcia przetoczenia krwi.

##### Nadciśnienie

Większość pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek zgłaszało w wywiadzie nadciśnienie.

U pacjentów leczonych produktem Dynepo może wystąpić podwyższenie ciśnienia krwi lub zwiększenie istniejącego nadciśnienia.

Z tego względu u pacjentów leczonych produktem Dynepo należy przedsięwziąć specjalne środki ostrożności, takie jak ścisła obserwacja i kontrola ciśnienia krwi. W celu uniknięcia ostrych powikłań, takich jak encefalopatia nadciśnieniowa i związane z tym powikłania (drgawki, udar), ciśnienie krwi powinno być kontrolowane odpowiednio przed rozpoczęciem, jak i w trakcie leczenia. W przypadku wystąpienia tych objawów konieczna jest natychmiastowa pomoc lekarska oraz intensywna opieka medyczna. Szczególną uwagę należy zwrócić na nagłe, ostre napady migrenopodobnych bólów głowy, jako na możliwy objaw ostrzegawczy.

Podwyższenie ciśnienia krwi może wymagać leczenia środkami przeciwnadciśnieniowymi lub podwyższenia dawek równocześnie stosowanych leków przeciwnadciśnieniowych. Ponadto rozważyć należy zmniejszenie dawek produktu Dynepo. W przypadku utrzymywania się wysokich wartości ciśnienia krwi konieczne może być okresowe przerwanie leczenia produktem Dynepo.

W przypadku uzyskania kontroli nadciśnienia w wyniku zintensyfikowanej terapii, ponowne leczenie produktem Dynepo należy ponownie zaczynać od zmniejszonych dawek.

##### Oznaczanie stężenia żelaza

W czasie leczenia produktem Dynepo może wystąpić bezwzględny i funkcjonalny niedobór żelaza.

Jest to najczęstsza przyczyna niepełnej odpowiedzi na leczenie erytropoetyną.

Z tego względu, przed rozpoczęciem leczenia i w trakcie jego trwania należy kontrolować zasoby żelaza pacjenta, w tym wysycenie transferyny i stężenie ferrytyny w surowicy. Wysycenie transferyny powinno wynosić co najmniej 20%, a stężenie ferrytyny powinno wynosić co najmniej 100 ng/ml.

Jeśli wysycenie transferyny spada poniżej 20% lub stężenie ferrytyny spada poniżej 100 ng/ml, należy podać żelazo. Praktycznie wszyscy pacjenci będą w końcu wymagali suplementacji żelazem, w celu podwyższenia lub utrzymania wysycenia transferyny i stężenia ferrytyny na poziomie, który będzie dostatecznie wspomagał erytropoezę stymulowaną przez produkt Dynepo.

U pacjentów opornych lub słabo reagujących na epoetynę, jeśli brak odpowiedzi na dawkę 20 000 j.m./tydzień, należy ocenić niedokrwistość przeprowadzając konsultację z hematologiem.

U pacjentów bez niedoboru żelaza z niedostateczną odpowiedzią na leczenie produktem Dynepo, należy ocenić następujące stany i podjąć ich leczenie, jeśli stosowne:

- zakażenie/zapalenie
- krwawienie utajone
- nadczynność przytarczyc/włóknisto-torbielowate zapalenie kości
- zatrucie glinem
- hemoglobinopatie, takie jak talasemia lub niedokrwistość sierpowatokrwinkowa
- niedobory witamin, np. kwasu foliowego lub witaminy B12
- hemoliza
- choroby złośliwe, w tym szpiczak mnogi i zespół mielodysplastyczny
- niedożywienie.

### Kontrola laboratoryjna

Zaleca się regularne przeprowadzanie kontroli całkowitej liczby krwinek i płytek krwi.

Stężenie hemoglobiny powinno być oznaczane raz w tygodniu, do czasu stabilizacji w założonym zakresie i ustalenia dawki podtrzymującej. Po przeprowadzeniu jakiejkolwiek zmiany dawkowania należy także przeprowadzać oznaczanie stężenia hemoglobiny raz w tygodniu, do czasu stabilizacji w założonym zakresie. Następnie stężenie hemoglobiny powinno być kontrolowane w regularnych odstępach czasu.

Podczas leczenia produktem Dynepo należy regularnie kontrolować parametry chemiczne krwi, w tym kreatyninę i potas.

### Inne

Pomimo, że w przypadku stosowania produktu Dynepo nie obserwowano reakcji anafilaktycznej, reakcje takie mogą wystąpić po stosowaniu erytropoetyny. Z tego względu zaleca się, aby pierwszą dawkę podawać pod kontrolą lekarza.

U pacjentów ze stwardnieniem miażdżycopochodnym nerki, nie poddawanych jeszcze dializie, stosowanie produktu Dynepo powinno być ustalane indywidualnie, ponieważ nie można z całą pewnością wykluczyć przyspieszenia rozwoju niewydolności nerek.

Podczas hemodializy pacjenci leczeni produktem Dynepo mogą wymagać zwiększenia dawek środków przeciwzakrzepowych, w celu zapobiegania wykrzepianiu w przetoce tętniczo-żylnej.

Niezgodne ze wskazaniami zastosowanie epoetyny przez osoby zdrowe może spowodować nadmierne zwiększenie stężenia hemoglobiny i hematokrytu. Może się to wiązać z zagrażającymi życiu powikłaniami sercowo-naczyniowymi.

## **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

W czasie podawania produktu Dynepo w trakcie badań klinicznych nie odnotowano żadnych interakcji.

## **4.6 Ciąża i laktacja**

Ciąża: badania na zwierzętach są niewystarczające do określenia wpływu na ciążę (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane. Należy zachować ostrożność przy przypisywaniu produktu kobietom w ciąży. W przypadku stosowania produktu w okresie ciąży, należy rozważyć równoczesne stosowanie substytucji żelazem u matki.

Laktacja: nie wiadomo, czy produkt Dynepo jest wydzielany z mlekiem kobiet. Ponieważ wiele związków wydzielają się z mlekiem kobiet, należy zalecić ostrożność w czasie stosowania produktu Dynepo u kobiet karmiących piersią.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu**

Dynepo nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

## **4.8 Działania niepożądane**

Działania niepożądane występują zazwyczaj u około 10% pacjentów. Do najczęściej występujących działań niepożądanych należą nadciśnienie, zakrzepica związana z dostępem naczyniowym oraz bóle głowy. Doświadczenie kliniczne z epoetynami wskazuje, że ryzyko wystąpienia nadciśnienia i zakrzepicy można zredukować przez miareczkowanie dawki w celu utrzymania stężenia hemoglobiny w zakresie 10-12 g/dl.

Częstość występowania objawów niepożądanych podczas leczenia produktem Dynepo podano w tabeli poniżej. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem:

| <b><u>Układ organizmu</u></b>                | <b><u>Częste (&gt;1/100, &lt;1/10)</u></b> | <b><u>Niezbyt częste (&gt;1/1 000, &lt;1/100)</u></b>                               | <b><u>Rzadkie (&gt;1/10 000, &lt;1/1000)</u></b> |
|----------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego:          |                                            | Policytemia<br>Trombocytoza                                                         |                                                  |
| Zaburzenia układu nerwowego:                 | Ból głowy                                  |                                                                                     | Drgawki                                          |
| Zaburzenia naczyniowe:                       | Nadciśnienie                               |                                                                                     |                                                  |
| Zaburzenia żołądka i jelit:                  |                                            | Biegunka<br>Nudności                                                                |                                                  |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:        |                                            | Świąd                                                                               |                                                  |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: | Zakrzepica związana z dostępem naczyniowym | Ból<br>Reakcja w miejscu wstrzyknięcia (np. ból, krwawienie)<br>Zespół grypopodobny |                                                  |

Odnotowano podwyższone poziomy parametrów biochemicznych surowicy, w tym również kreatyniny i potasu (patrz punkt 4.4).

#### **4.9 Przedawkowanie**

Nie określono maksymalnej dawki epoetyny delta, która może być bezpiecznie podawana w dawce pojedynczej lub dawkach wielokrotnych.

Jeśli wartości hemoglobiny/hematokrytu nie są dokładnie monitorowane i dawkowanie nie jest odpowiednio dostosowane, leczenie może wywołać policytemię. W przypadku przekroczenia ustalonego zakresu docelowego, leczenie epoetyną delta powinno być okresowo wstrzymane, aż do czasu ponownego uzyskania wartości hemoglobiny/hematokrytu mieszczących się w docelowym zakresie. Epoetyna delta może być podana ponownie w mniejszych dawkach (patrz punkt 4.2).

W przypadku wystąpienia ciężkiej policytemii, do obniżenia stężenia hemoglobiny wskazane mogą być metody konwencjonalne (flebotomia).

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1. Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: produkty stosowane w niedokrwistości - kod ATC: B03XA.

Erytropoetyna jest glikoproteiną, która stymuluje tworzenie się erytrocytów z prekursorów kompartmentu komórek macierzystych. Działa ona jako czynnik stymulujący mitozę i hormon różnicowania.

Biologiczną skuteczność erytropoetyny wykazano po podaniu dożylnym i podskórnym na różnych modelach zwierzęcych *in vivo* (szczury i psy). Po podaniu epoetyny delta zwiększała się liczba erytrocytów, stężenie Hb i liczba retikulocytów, jak też szybkość inkorporacji <sup>59</sup>Fe.

W czasie badań klinicznych, w oparciu o ocenę odpowiedzi klinicznej u ludzi, nie stwierdzono objawów rozwoju przeciwciał neutralizujących epoetynę delta.

Po przerwaniu podawania, parametry erytropoezy powracają do poziomów sprzed leczenia w okresie trwającym 1 - 3 miesiące. Podanie podskórne powoduje podobny mechanizm stymulacji erytropoezy do występującego po podaniu dożylnym.

#### Pacjenci z nowotworami

Dynepo nie należy podawać pacjentom cierpiącym na niedokrwistość związaną z nowotworem.

Erytropoetyna jest czynnikiem wzrostu, który przede wszystkim stymuluje wytwarzanie czerwonych krwinek. Receptory erytropoetyny mogą występować na powierzchni wielu komórek nowotworowych.

Czas przeżycia i progresję choroby nowotworowej badano w ramach pięciu dużych kontrolowanych badaniach klinicznych nad epoetyną alfa, beta i darbepoetyną alfa obejmujących łącznie 2 833 pacjentów, z których cztery były badaniami z podwójnie ślepą próbą kontrolowanymi placebo, a jedno było badaniem otwartym. Dwa z badań rekrutowały pacjentów poddawanych chemioterapii. Docelowe stężenie hemoglobiny w dwóch badaniach wynosiło >13 g/dl, a w pozostałych trzech badaniach 12-14 g/dl. W badaniu otwartym nie odnotowano różnicy pomiędzy całkowitym czasem przeżycia pacjentów leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną a grupami kontrolnymi. W czterech badaniach kontrolowanych placebo współczynnik ryzyka dla całkowitego czasu przeżycia wynosił pomiędzy 1,25 a 2,47 na korzyść grup kontrolnych. Badania te wykazały stały, niewyjaśniony, statystycznie istotny wzrost śmiertelności u pacjentów cierpiących na niedokrwistość związaną z różnymi powszechnie występującymi nowotworami, którym podawano rekombinowaną ludzką erytropoetyną, w porównaniu z grupami kontrolnymi. Wyniku całkowitego czasu przeżycia w tych badaniach nie można było wyjaśnić w sposób zadowalający różnicami w występowaniu przypadków zakrzepicy i związanych z nią powikłań pomiędzy pacjentami, którym podano rekombinowaną ludzką erytropoetynę, a grupą kontrolną.

Przeprowadzono także przegląd systematyczny z udziałem ponad 9000 pacjentów z nowotworami, uczestniczących w 57 badaniach klinicznych. Metaanaliza danych dotyczących całkowitego czasu przeżycia dała estymację punktową współczynnika ryzyka w wysokości 1,08 na korzyść grup kontrolnych (95% CI (przedział ufności): 0,99; 1,18; 42 badania na 8167 pacjentach). Odnotowano podwyższone ryzyko względne (RR) incydentów zakrzepowo-zatorowych (RR 1,67; 95% CI: 1,35; 2,06; 35 badań na 6769 pacjentach) u pacjentów leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną. Istnieją zatem spójne dowody sugerujące, że podawanie pacjentom z nowotworami rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny może wyrządzić im znaczną szkodę. Stopień, w jakim wyniki te mogą dotyczyć podawania rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny pacjentom z nowotworami leczonymi chemioterapią w celu osiągnięcia stężenia hemoglobiny poniżej 13 g/dl jest niejasny, ponieważ zweryfikowane dane uwzględniały niewielu pacjentów z powyższymi cechami. Nie zbadano wyników dotyczących czasu przeżycia i progresji choroby nowotworowej u pacjentów leczonych Dynepo z powodu niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek. Stopień, w jakim wyniki omawianych powyżej badań klinicznych mogą dotyczyć wspomnianej populacji pacjentów jest niejasny, biorąc pod uwagę zwłaszcza fakt, że dawki leku podawane w przypadku wskazań dotyczących nerek są niższe niż w przypadku wskazań związanych z chorobą nowotworową.

#### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Farmakokinetykę erytropoetyny po podaniu epoetyny delta badano zarówno u zdrowych ochotników, jak też u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. Po dawkach podawanych dożylnie objętość dystrybucji jest bliska całkowitej objętości krwi i waha się w granicach od 0,063 do 0,097 l/kg. Okres półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów waha się od 4,7 do 13,2 godzin. U zdrowych ochotników okres ten jest w przybliżeniu o około 50% krótszy. Dające się zmierzyć stężenia erytropoetyny utrzymują się w surowicy przez co najmniej 24 godziny po podaniu dawek w zakresie od 50 j.m./kg mc. do 300 j.m./kg mc. Po podaniu epoetyny delta u pacjentów otrzymujących dożylnie

dawki od 50 j.m./kg mc. do 300 j.m./kg mc. wpływ erytropoetyny zwiększa się proporcjonalnie. Nie obserwowano kumulowania epoetyny delta po wielokrotnym dożylnym podaniu trzy razy w tygodniu.

Maksymalne stężenia w surowicy po podskórnym podaniu epoetyny delta wystąpiły pomiędzy 8. a 36. godziną po wstrzyknięciu. Okres półtrwania epoetyny delta podanej podskórną jest wydłużony w porównaniu z okresem półtrwania po podaniu dożylnym i waha się u pacjentów w zakresie od 27 do 33 godzin. Biodostępność podskórną podanej epoetyny delta mieści się pomiędzy 26% i 36%.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Badania na zwierzętach, dotyczące zarówno produktu Dynepo, jak też epoetyny alfa, przeprowadzone na ciężarnych samicach szczura i królika, nie wykazały żadnego działania teratogenne. Stwierdzono jednak specyficzny dla tej klasy leków przemijający wpływ na wzrost i hematopoezę u potomstwa. Poza badaniami klinicznymi wpływ zaobserwowano wyłącznie przy kontakcie uznanym za przekraczający maksymalne dawki dla ludzi, co ma niewielkie znaczenie dla zastosowania klinicznego.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1. Wykaz substancji pomocniczych**

sodu dwuwodorofosforan, jednowodny  
sodu wodorofosforan, siedmiowodny  
polisorbat 20  
sodu chlorek  
woda do wstrzykiwań

### **6.2. Niezgodności farmaceutyczne**

Z uwagi na brak badań nad zgodnością produktów, niniejszego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami.

### **6.3 Okres trwałości**

2 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać. Strzykawki przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Nieotwarte ampułko-strzykawki można przechowywać poza lodówką jednorazowo przez maksymalny okres do 5 dni w temperaturze poniżej 25 °C. Powtórna data przydatności do użycia po przechowywaniu w temperaturze poniżej 25 °C nie może przekraczać daty przydatności wyznaczonej zgodnie z 24-miesięcznym okresem przechowywania. Po 5 dniach przechowywania w temperaturze poniżej 25 °C ampułko-strzykawki należy wyrzucić.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Ampułko-strzykawka ze szkła typu I z zatyczką z kauczuku bromobutyłowego, igła ze stali nierdzewnej 27 G ze sztywną kauczukowo-polistyrenową osłoną igły, polistyrenowy tłoczek i osłona zabezpieczająca igłę. Dostępne są opakowania zawierające 6 ampułko-strzykawek.

## **6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania**

Jakiegokolwiek produkty, które nie zostały zużyte lub odpadki powinny zostać usunięte zgodnie z lokalnymi wymaganiami.

W przypadku podawania podskórnego miejsce wstrzyknięcia powinno być zmieniane do każdego podania.

Przed użyciem należy obejrzeć ampulko-strzykawkę. Można jej użyć wyłącznie wówczas, gdy roztwór jest przejrzysty, bezbarwny, nie zawiera widocznych stałych cząstek, oraz gdy ma konsystencję wody.

Nie wstrząsać strzykawką. Dłuższe energiczne wstrząsy mogą spowodować denaturację substancji czynnej.

Strzykawka jest fabrycznie połączona z osłoną zabezpieczającą igłę, chroniącą przed ukłuciem. Nie wpływa to na funkcjonowanie strzykawki, a strzykawkę można obracać w urządzeniu. Wstrzyknąć wymaganą ilość roztworu. Po wykonaniu zastrzyku, osłona zabezpieczająca igły zakrywa igłę podczas zwalniania tłoku. Należy pozwolić na przesuwanie się strzykawki ku górze, aż cała igła zostanie osłonięta.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/02/211/004

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia: 18 marzec 2002

Data przedłużenia pozwolenia: 18 marzec 2007

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHRAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Dynepo 5 000 j.m./0,5 ml, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce.

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Ampulko-strzykawka zawierająca dawkę 5 000 j.m. w 0,5 ml (10 000 j.m./ml) substancji czynnej epoetyny delta.

Epoetyna delta jest wytwarzana w komórkach ludzkich (HT-1080) w wyniku technologii aktywacji genów.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce.

Przejrzysty, bezbarwny, przypominający wodę.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Produkt Dynepo jest wskazany w leczeniu objawowej niedokrwistości u pacjentów dorosłych związanej z przewlekłą niewydolnością nerek. Może być stosowany u pacjentów dializowanych i u pacjentów nie poddawanych dializie.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Leczenie produktem Dynepo może być podjęte przez lekarzy z doświadczeniem w leczeniu niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek..

Dawka produktu Dynepo musi być dostosowywana indywidualnie, aby utrzymać stężenie hemoglobiny w założonym zakresie od 10 do 12 g/dl.

Objawy i następstwa niedokrwistości mogą różnić się w zależności od wieku, płci i ogólnego stopnia zaawansowania choroby u pacjenta, dlatego niezbędne jest przeprowadzenie przez lekarza indywidualnej oceny przebiegu klinicznego choroby i stanu zdrowia pacjenta. Dynepo należy stosować podskórnie lub dożylnie, tak aby stężenie hemoglobiny nie zwiększyło się powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l). Stosowanie podskórne zaleca się dla pacjentów, którzy nie są poddawani hemodializie, aby zapobiec nakłuwaniu żył obwodowych.

W związku ze zmiennością dotyczącą danego pacjenta, mogą wystąpić sporadyczne pojedyncze wartości hemoglobiny powyżej i poniżej jej pożądanego stężenia. W razie wystąpienia zmienności stężenia hemoglobiny, należy odpowiednio dostosować dawkę leku pamiętając, że docelowy przedział jej stężeń znajduje się między 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy zapobiegać wystąpieniu stężenia hemoglobiny utrzymującego się powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l). Poniżej opisano wytyczne dotyczące odpowiedniej modyfikacji dawki, w przypadku odnotowania stężenia hemoglobiny większego niż 12 g/dl (7,5 mmol/l) (patrz rozdział o Dawkowaniu poniżej).

Należy zapobiegać zwiększeniu się stężenia hemoglobiny o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciągu czterech tygodni. Jeśli nastąpi taki wzrost, należy dostosować dawkę przestrzegając odpowiednich wskazań.

Należy prowadzić ścisłą obserwację pacjentów, aby upewnić się, że stosowana jest możliwie najniższa zatwierdzona dawka Dynepo pozwalająca na odpowiednie kontrolowanie objawów niedokrwistości.

#### Dawkowanie

Dawka początkowa wynosi 50 j.m./kg mc. trzy razy w ciągu tygodnia w przypadku podawania dożylnego. W przypadku podawania podskórnego stosuje się 50 j.m./kg mc. dwa razy w ciągu tygodnia.

Może okazać się, że stosowanie erytropoetyny w ciągu pierwszych 3 miesięcy po rozpoczęciu dializy otrzewnowej nie jest konieczne, ze względu na występujące często w tym okresie zwiększenie stężenia hemoglobiny.

Przed dostosowywaniem dawkowania produktu Dynepo powinien upłynąć dostateczny okres czasu, pozwalający na ocenę odpowiedzi pacjenta na stosowane dawki leku. Ze względu na czas trwania procesu erythropoezy, pomiędzy okresem dostosowywania dawkowania (rozpoczęcie, podwyższenie, zmniejszenie lub przerwanie), a istotną zmianą stężenia hemoglobiny może upłynąć około 4 tygodni. Zatem zmiany dawkowania nie należy przeprowadzać częściej niż raz w miesiącu, o ile nie jest to wskazane ze względów klinicznych.

Dawkę należy zmniejszyć o 25% - 50%, lub tymczasowo przerwać leczenie i wznowić je ponownie stosując mniejszą dawkę, jeśli:

- stężenie hemoglobiny osiąga  $\geq 12$  g/dl lub
- szybkość wzrostu stężenia hemoglobiny wynosi  $> 2$  g/dl w dowolnym okresie 4 tygodni.

Dawkę należy zwiększyć o 25% - 50%, jeśli:

- stężenie hemoglobiny zmniejsza się  $< 10$  g/dl i
- szybkość wzrostu stężenia hemoglobiny wynosi poniżej 0,7 g/dl w dowolnym okresie 4 tygodni.

#### Podawanie

Produkt Dynepo może być podawany dożylnie lub podskórnie. Samodzielne podanie podskórne może odbywać się po przeszkoleniu przez personel medyczny.

W przypadku podawania podskórnego, wymagane są mniejsze tygodniowe dawki produktu Dynepo, w porównaniu z podawaniem dożylnym.

Podczas wstrzyknięć podskórnych całą długość igły należy wkuć prostopadle do fałdu skóry trzymanego między kciukiem a palcem wskazującym. Fałd skóry należy trzymać między palcami przez cały czas wstrzyknięcia.

Po pierwszym jednorazowym użyciu strzykawkę należy wyrzucić.

#### Specjalne grupy pacjentów

Nie zaleca się stosowania produktu Dynepo do leczenia anemii związanej z nowotworem.

U pacjentów w podeszłym wieku nie wymaga się specjalnego dostosowywania dawkowania.

W przypadku pacjentów z homozygotyczną niedokrwistością sierpowatokrwinkową i niewydolnością nerek całkowite stężenie hemoglobiny należy utrzymywać, jeśli to możliwe, między 7 a 9 g/dl.

Doświadczenie dotyczące stosowania u dzieci jest ograniczone.

Ze względu na ograniczone doświadczenie, nie można było ocenić skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Dynepo u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Nie leczone lub nie poddające się leczeniu nadciśnienie.

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U pacjentów cierpiących na przewlekłą niewydolność nerek, podtrzymywane stężenie hemoglobiny nie powinno przekraczać górnej granicy docelowego jej stężenia zalecanego w części 4.2.

W badaniach klinicznych odnotowano podwyższone ryzyko zgonu i poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, kiedy środki stymulujące erytropoezę (ESAs) były podawane w celu osiągnięcia stężenia hemoglobiny wyższego niż 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolowane badania kliniczne nie dowiodły istnienia istotnych korzyści wynikających z podawania epoetyn przy stężeniu hemoglobiny większym niż stężenie konieczne do kontrolowania objawów niedokrwistości i uniknięcia przetoczenia krwi.

##### Nadciśnienie

Większość pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek zgłaszało w wywiadzie nadciśnienie.

U pacjentów leczonych produktem Dynepo może wystąpić podwyższenie ciśnienia krwi lub zwiększenie istniejącego nadciśnienia.

Z tego względu u pacjentów leczonych produktem Dynepo należy przedsięwziąć specjalne środki ostrożności, takie jak ścisła obserwacja i kontrola ciśnienia krwi. W celu uniknięcia ostrych powikłań, takich jak encefalopatia nadciśnieniowa i związane z tym powikłania (drgawki, udar), ciśnienie krwi powinno być kontrolowane odpowiednio przed rozpoczęciem, jak i w trakcie leczenia. W przypadku wystąpienia tych objawów konieczna jest natychmiastowa pomoc lekarska oraz intensywna opieka medyczna. Szczególną uwagę należy zwrócić na nagłe, ostre napady migrenopodobnych bólów głowy, jako na możliwy objaw ostrzegawczy.

Podwyższenie ciśnienia krwi może wymagać leczenia środkami przeciwnadciśnieniowymi lub podwyższenia dawek równocześnie stosowanych leków przeciwnadciśnieniowych. Ponadto rozważyć należy zmniejszenie dawek produktu Dynepo. W przypadku utrzymywania się wysokich wartości ciśnienia krwi konieczne może być okresowe przerwanie leczenia produktem Dynepo.

W przypadku uzyskania kontroli nadciśnienia w wyniku zintensyfikowanej terapii, ponowne leczenie produktem Dynepo należy ponownie zaczynać od zmniejszonych dawek.

##### Oznaczanie stężenia żelaza

W czasie leczenia produktem Dynepo może wystąpić bezwzględny i funkcjonalny niedobór żelaza.

Jest to najczęstsza przyczyna niepełnej odpowiedzi na leczenie erytropoetyną.

Z tego względu, przed rozpoczęciem leczenia i w trakcie jego trwania należy kontrolować zasoby żelaza pacjenta, w tym wysycenie transferyny i stężenie ferrytyny w surowicy. Wysycenie transferyny powinno wynosić co najmniej 20%, a stężenie ferrytyny powinno wynosić co najmniej 100 ng/ml.

Jeśli wysycenie transferyny spada poniżej 20% lub stężenie ferrytyny spada poniżej 100 ng/ml, należy podać żelazo. Praktycznie wszyscy pacjenci będą w końcu wymagali suplementacji żelazem, w celu podwyższenia lub utrzymania wysycenia transferyny i stężenia ferrytyny na poziomie, który będzie dostatecznie wspomagał erytropoezę stymulowaną przez produkt Dynepo.

U pacjentów opornych lub słabo reagujących na epoetynę, jeśli brak odpowiedzi na dawkę 20 000 j.m./tydzień, należy ocenić niedokrwistość przeprowadzając konsultację z hematologiem.

U pacjentów bez niedoboru żelaza z niedostateczną odpowiedzią na leczenie produktem Dynepo, należy ocenić następujące stany i podjąć ich leczenie, jeśli stosowne:

- zakażenie/zapalenie
- krwawienie utajone
- nadczynność przytarczyc/włóknisto-torbielowate zapalenie kości
- zatrucie glinem
- hemoglobinopatie, takie jak talasemia lub niedokrwistość sierpowatokrwinkowa
- niedobory witamin, np. kwasu foliowego lub witaminy B12
- hemoliza
- choroby złośliwe, w tym szpiczak mnogi i zespół mielodysplastyczny
- niedożywienie.

### Kontrola laboratoryjna

Zaleca się regularne przeprowadzanie kontroli całkowitej liczby krwinek i płytek krwi.

Stężenie hemoglobiny powinno być oznaczane raz w tygodniu, do czasu stabilizacji w założonym zakresie i ustalenia dawki podtrzymującej. Po przeprowadzeniu jakiejkolwiek zmiany dawkowania należy także przeprowadzać oznaczanie stężenia hemoglobiny raz w tygodniu, do czasu stabilizacji w założonym zakresie. Następnie stężenie hemoglobiny powinno być kontrolowane w regularnych odstępach czasu.

Podczas leczenia produktem Dynepo należy regularnie kontrolować parametry chemiczne krwi, w tym kreatyninę i potas.

### Inne

Pomimo, że w przypadku stosowania produktu Dynepo nie obserwowano reakcji anafilaktycznej, reakcje takie mogą wystąpić po stosowaniu erytropoetyny. Z tego względu zaleca się, aby pierwszą dawkę podawać pod kontrolą lekarza.

U pacjentów ze stwardnieniem miażdżycopochodnym nerki, nie poddawanych jeszcze dializie, stosowanie produktu Dynepo powinno być ustalane indywidualnie, ponieważ nie można z całą pewnością wykluczyć przyspieszenia rozwoju niewydolności nerek.

Podczas hemodializy pacjenci leczeni produktem Dynepo mogą wymagać zwiększenia dawek środków przeciwzakrzepowych, w celu zapobiegania wykrzepianiu w przetoe tętniczo-żylnej.

Niezgodne ze wskazaniami zastosowanie epoetyny przez osoby zdrowe może spowodować nadmierne zwiększenie stężenia hemoglobiny i hematokrytu. Może się to wiązać z zagrażającymi życiu powikłaniami sercowo-naczyniowymi.

## **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

W czasie podawania produktu Dynepo w trakcie badań klinicznych nie odnotowano żadnych interakcji.

## **4.6. Cięża i laktacja**

Ciąża: badania na zwierzętach są niewystarczające do określenia wpływu na ciążę (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane. Należy zachować ostrożność przy przypisywaniu produktu kobietom w ciąży. W przypadku stosowania produktu w okresie ciąży, należy rozważyć równoczesne stosowanie substytucji żelazem u matki.

Laktacja: nie wiadomo, czy produkt Dynepo jest wydzielany z mlekiem kobiet. Ponieważ wiele związków wydzielają się z mlekiem kobiet, należy zalecić ostrożność w czasie stosowania produktu Dynepo u kobiet karmiących piersią.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu**

Dynepo nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

## **4.8 Działania niepożądane**

Działania niepożądane występują zazwyczaj u około 10% pacjentów. Do najczęściej występujących działań niepożądanych należą nadciśnienie, zakrzepica związana z dostępem naczyniowym oraz bóle głowy. Doświadczenie kliniczne z epoetynami wskazuje, że ryzyko wystąpienia nadciśnienia i zakrzepicy można zredukować przez miareczkowanie dawki w celu utrzymania stężenia hemoglobiny w zakresie 10-12 g/dl.

Częstość występowania objawów niepożądanych podczas leczenia produktem Dynepo podano w tabeli poniżej. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem:

| <b><u>Układ organizmu</u></b>                | <b><u>Częste (&gt;1/100, &lt;1/10)</u></b> | <b><u>Niezbyt częste (&gt;1/1 000, &lt;1/100)</u></b>                               | <b><u>Rzadkie (&gt;1/10 000, &lt;1/1000)</u></b> |
|----------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego:          |                                            | Policytemia<br>Trombocytoza                                                         |                                                  |
| Zaburzenia układu nerwowego:                 | Ból głowy                                  |                                                                                     | Drgawki                                          |
| Zaburzenia naczyniowe:                       | Nadciśnienie                               |                                                                                     |                                                  |
| Zaburzenia żołądka i jelit:                  |                                            | Biegunka<br>Nudności                                                                |                                                  |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:        |                                            | Świąd                                                                               |                                                  |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: | Zakrzepica związana z dostępem naczyniowym | Ból<br>Reakcja w miejscu wstrzyknięcia (np. ból, krwawienie)<br>Zespół grypopodobny |                                                  |

Odnotowano podwyższone poziomy parametrów biochemicznych surowicy, w tym również kreatyniny i potasu (patrz punkt 4.4).

#### **4.9 Przedawkowanie**

Nie określono maksymalnej dawki epoetyny delta, która może być bezpiecznie podawana w dawce pojedynczej lub dawkach wielokrotnych.

Jeśli wartości hemoglobiny/hematokrytu nie są dokładnie monitorowane i dawkowanie nie jest odpowiednio dostosowane, leczenie może wywołać policytemię. W przypadku przekroczenia ustalonego zakresu docelowego, leczenie epoetyną delta powinno być okresowo wstrzymane, aż do czasu ponownego uzyskania wartości hemoglobiny/hematokrytu mieszczących się w docelowym zakresie. Epoetyna delta może być podana ponownie w mniejszych dawkach (patrz punkt 4.2).

W przypadku wystąpienia ciężkiej policytemii, do obniżenia stężenia hemoglobiny wskazane mogą być metody konwencjonalne (flebotomia).

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1. Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: produkty stosowane w niedokrwistości - kod ATC: B03XA.

Erytropoetyna jest glikoproteiną, która stymuluje tworzenie się erytrocytów z prekursorów kompartmentu komórek macierzystych. Działa ona jako czynnik stymulujący mitozę i hormon różnicowania.

Biologiczną skuteczność erytropoetyny wykazano po podaniu dożylnym i podskórnym na różnych modelach zwierzęcych *in vivo* (szczury i psy). Po podaniu epoetyny delta zwiększała się liczba erytrocytów, stężenie Hb i liczba retikulocytów, jak też szybkość inkorporacji <sup>59</sup>Fe.

W czasie badań klinicznych, w oparciu o ocenę odpowiedzi klinicznej u ludzi, nie stwierdzono objawów rozwoju przeciwciał neutralizujących epoetynę delta.

Po przerwaniu podawania, parametry erytropoezy powracają do poziomów sprzed leczenia w okresie trwającym 1 - 3 miesiące. Podanie podskórne powoduje podobny mechanizm stymulacji erytropoezy do występującego po podaniu dożylnym.

#### Pacjenci z nowotworami

Dynepo nie należy podawać pacjentom cierpiącym na niedokrwistość związaną z nowotworem.

Erytropoetyna jest czynnikiem wzrostu, który przede wszystkim stymuluje wytwarzanie czerwonych krwinek. Receptory erytropoetyny mogą występować na powierzchni wielu komórek nowotworowych.

Czas przeżycia i progresję choroby nowotworowej badano w ramach pięciu dużych kontrolowanych badaniach klinicznych nad epoetyną alfa, beta i darbepoetyną alfa obejmujących łącznie 2 833 pacjentów, z których cztery były badaniami z podwójnie ślepą próbą kontrolowanymi placebo, a jedno było badaniem otwartym. Dwa z badań rekrutowały pacjentów poddawanych chemioterapii. Docelowe stężenie hemoglobiny w dwóch badaniach wynosiło >13 g/dl, a w pozostałych trzech badaniach 12-14 g/dl. W badaniu otwartym nie odnotowano różnicy pomiędzy całkowitym czasem przeżycia pacjentów leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną a grupami kontrolnymi. W czterech badaniach kontrolowanych placebo współczynnik ryzyka dla całkowitego czasu przeżycia wynosił pomiędzy 1,25 a 2,47 na korzyść grup kontrolnych. Badania te wykazały stały, niewyjaśniony, statystycznie istotny wzrost śmiertelności u pacjentów cierpiących na niedokrwistość związaną z różnymi powszechnie występującymi nowotworami, którym podawano rekombinowaną ludzką erytropoetyną, w porównaniu z grupami kontrolnymi. Wyniku całkowitego czasu przeżycia w tych badaniach nie można było wyjaśnić w sposób zadowalający różnicami w występowaniu przypadków zakrzepicy i związanych z nią powikłań pomiędzy pacjentami, którym podano rekombinowaną ludzką erytropoetynę, a grupą kontrolną.

Przeprowadzono także przegląd systematyczny z udziałem ponad 9000 pacjentów z nowotworami, uczestniczących w 57 badaniach klinicznych. Metaanaliza danych dotyczących całkowitego czasu przeżycia dała estymację punktową współczynnika ryzyka w wysokości 1,08 na korzyść grup kontrolnych (95% CI (przedział ufności): 0,99; 1,18; 42 badania na 8167 pacjentach). Odnotowano podwyższone ryzyko względne (RR) incydentów zakrzepowo-zatorowych (RR 1,67; 95% CI: 1,35; 2,06; 35 badań na 6769 pacjentach) u pacjentów leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną. Istnieją zatem spójne dowody sugerujące, że podawanie pacjentom z nowotworami rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny może wyrządzić im znaczną szkodę. Stopień, w jakim wyniki te mogą dotyczyć podawania rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny pacjentom z nowotworami leczonymi chemioterapią w celu osiągnięcia stężenia hemoglobiny poniżej 13 g/dl jest niejasny, ponieważ zweryfikowane dane uwzględniały niewielu pacjentów z powyższymi cechami. Nie zbadano wyników dotyczących czasu przeżycia i progresji choroby nowotworowej u pacjentów leczonych Dynepo z powodu niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek. Stopień, w jakim wyniki omawianych powyżej badań klinicznych mogą dotyczyć wspomnianej populacji pacjentów jest niejasny, biorąc pod uwagę zwłaszcza fakt, że dawki leku podawane w przypadku wskazań dotyczących nerek są niższe niż w przypadku wskazań związanych z chorobą nowotworową.

#### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Farmakokinetykę erytropoetyny po podaniu epoetyny delta badano zarówno u zdrowych ochotników, jak też u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. Po dawkach podawanych dożylnie objętość dystrybucji jest bliska całkowitej objętości krwi i waha się w granicach od 0,063 do 0,097 l/kg. Okres półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów waha się od 4,7 do 13,2 godzin. U zdrowych ochotników okres ten jest w przybliżeniu o około 50% krótszy. Dające się zmierzyć stężenia erytropoetyny utrzymują się w surowicy przez co najmniej 24 godziny po podaniu dawek w zakresie od 50 j.m./kg mc. do 300 j.m./kg mc. Po podaniu epoetyny delta u pacjentów otrzymujących dożylnie

dawki od 50 j.m./kg mc. do 300 j.m./kg mc. wpływ erytropoetyny zwiększa się proporcjonalnie. Nie obserwowano kumulowania epoetyny delta po wielokrotnym dożylnym podaniu trzy razy w tygodniu.

Maksymalne stężenia w surowicy po podskórnym podaniu epoetyny delta wystąpiły pomiędzy 8. a 36. godziną po wstrzyknięciu. Okres półtrwania epoetyny delta podanej podskórną jest wydłużony w porównaniu z okresem półtrwania po podaniu dożylnym i waha się u pacjentów w zakresie od 27 do 33 godzin. Biodostępność podskórną podanej epoetyny delta mieści się pomiędzy 26% i 36%.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Badania na zwierzętach, dotyczące zarówno produktu Dynepo, jak też epoetyny alfa, przeprowadzone na ciężarnych samicach szczura i królika, nie wykazały żadnego działania teratogenne. Stwierdzono jednak specyficzny dla tej klasy leków przemijający wpływ na wzrost i hematopoezę u potomstwa. Poza badaniami klinicznymi wpływ zaobserwowano wyłącznie przy kontakcie uznanym za przekraczający maksymalne dawki dla ludzi, co ma niewielkie znaczenie dla zastosowania klinicznego.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1. Wykaz substancji pomocniczych**

sodu dwuwodorofosforan, jednowodny  
sodu wodorofosforan, siedmiowodny  
polisorbat 20  
sodu chlorek  
woda do wstrzykiwań

### **6.2. Niezgodności farmaceutyczne**

Z uwagi na brak badań nad zgodnością produktów, niniejszego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami.

### **6.3 Okres trwałości**

2 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać. Strzykawki przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Nieotwarte ampułko-strzykawki można przechowywać poza lodówką jednorazowo przez maksymalny okres do 5 dni w temperaturze poniżej 25 °C. Powtórna data przydatności do użycia po przechowywaniu w temperaturze poniżej 25 °C nie może przekraczać daty przydatności wyznaczonej zgodnie z 24-miesięcznym okresem przechowywania. Po 5 dniach przechowywania w temperaturze poniżej 25 °C ampułko-strzykawki należy wyrzucić.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Ampułko-strzykawka ze szkła typu I z zatyczką z kauczuku bromobutyłowego, igła ze stali nierdzewnej 27 G ze sztywną kauczukowo-polistyrenową osłoną igły, polistyrenowy tłoczek i osłona zabezpieczająca igłę. Dostępne są opakowania zawierające 6 ampułko-strzykawek.

## **6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania**

Jakiegokolwiek produkty, które nie zostały zużyte lub odpadki powinny zostać usunięte zgodnie z lokalnymi wymaganiami.

W przypadku podawania podskórnego miejsce wstrzyknięcia powinno być zmieniane do każdego podania.

Przed użyciem należy obejrzeć ampułko-strzykawkę. Można jej użyć wyłącznie wówczas, gdy roztwór jest przejrzysty, bezbarwny, nie zawiera widocznych stałych cząstek, oraz gdy ma konsystencję wody.

Nie wstrząsać strzykawką. Dłuższe energiczne wstrząsy mogą spowodować denaturację substancji czynnej.

Strzykawka jest fabrycznie połączona z osłoną zabezpieczającą igłę, chroniącą przed ukłuciem. Nie wpływa to na funkcjonowanie strzykawki, a strzykawkę można obracać w urządzeniu. Wstrzyknąć wymaganą ilość roztworu. Po wykonaniu zastrzyku, osłona zabezpieczająca igły zakrywa igłę podczas zwalniania tłoku. Należy pozwolić na przesuwanie się strzykawki ku górze, aż cała igła zostanie osłonięta.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/02/211/010

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia: 18 marzec 2002

Data przedłużenia pozwolenia: 18 marzec 2007

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHRAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Dynepo 6 000 j.m./0,3 ml, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce.

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Ampulko-strzykawka zawierająca dawkę 6 000 j.m. w 0,3 ml (20 000 j.m./ml) substancji czynnej epoetyny delta.

Epoetyna delta jest wytwarzana w komórkach ludzkich (HT-1080) w wyniku technologii aktywacji genów.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce.

Przejrzysty, bezbarwny, przypominający wodę.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Produkt Dynepo jest wskazany w leczeniu objawowej niedokrwistości u pacjentów dorosłych związanej z przewlekłą niewydolnością nerek. Może być stosowany u pacjentów dializowanych i u pacjentów nie poddawanych dializie.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Leczenie produktem Dynepo może być podjęte przez lekarzy z doświadczeniem w leczeniu niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek..

Dawka produktu Dynepo musi być dostosowywana indywidualnie, aby utrzymać stężenie hemoglobiny w założonym zakresie od 10 do 12 g/dl.

Objawy i następstwa niedokrwistości mogą różnić się w zależności od wieku, płci i ogólnego stopnia zaawansowania choroby u pacjenta, dlatego niezbędne jest przeprowadzenie przez lekarza indywidualnej oceny przebiegu klinicznego choroby i stanu zdrowia pacjenta. Dynepo należy stosować podskórnie lub dożylnie, tak aby stężenie hemoglobiny nie zwiększyło się powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l). Stosowanie podskórne zaleca się dla pacjentów, którzy nie są poddawani hemodializie, aby zapobiec nakłuwaniu żył obwodowych.

W związku ze zmiennością dotyczącą danego pacjenta, mogą wystąpić sporadyczne pojedyncze wartości hemoglobiny powyżej i poniżej jej pożądanego stężenia. W razie wystąpienia zmienności stężenia hemoglobiny, należy odpowiednio dostosować dawkę leku pamiętając, że docelowy przedział jej stężenia znajduje się między 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy zapobiegać wystąpieniu stężenia hemoglobiny utrzymującego się powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l). Poniżej opisano wytyczne dotyczące odpowiedniej modyfikacji dawki, w przypadku odnotowania stężenia hemoglobiny większego niż 12 g/dl (7,5 mmol/l) (patrz rozdział o Dawkowaniu poniżej).

Należy zapobiegać zwiększeniu się stężenia hemoglobiny o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciągu czterech tygodni. Jeśli nastąpi taki wzrost, należy dostosować dawkę przestrzegając odpowiednich wskazań.

Należy prowadzić ścisłą obserwację pacjentów, aby upewnić się, że stosowana jest możliwie najniższa zatwierdzona dawka Dynepo pozwalająca na odpowiednie kontrolowanie objawów niedokrwistości.

#### Dawkowanie

Dawka początkowa wynosi 50 j.m./kg mc. trzy razy w ciągu tygodnia w przypadku podawania dożylnego. W przypadku podawania podskórnego stosuje się 50 j.m./kg mc. dwa razy w ciągu tygodnia.

Może okazać się, że stosowanie erytropoetyny w ciągu pierwszych 3 miesięcy po rozpoczęciu dializy otrzewnowej nie jest konieczne, ze względu na występujące często w tym okresie zwiększenie stężenia hemoglobiny.

Przed dostosowywaniem dawkowania produktu Dynepo powinien upłynąć dostateczny okres czasu, pozwalający na ocenę odpowiedzi pacjenta na stosowane dawki leku. Ze względu na czas trwania procesu erythropoezy, pomiędzy okresem dostosowywania dawkowania (rozpoczęcie, podwyższenie, zmniejszenie lub przerwanie), a istotną zmianą stężenia hemoglobiny może upłynąć około 4 tygodni. Zatem zmiany dawkowania nie należy przeprowadzać częściej niż raz w miesiącu, o ile nie jest to wskazane ze względów klinicznych.

Dawkę należy zmniejszyć o 25% - 50%, lub tymczasowo przerwać leczenie i wznowić je ponownie stosując mniejszą dawkę, jeśli:

- stężenie hemoglobiny osiąga  $\geq 12$  g/dl lub
- szybkość wzrostu stężenia hemoglobiny wynosi  $> 2$  g/dl w dowolnym okresie 4 tygodni.

Dawkę należy zwiększyć o 25% - 50%, jeśli:

- stężenie hemoglobiny zmniejsza się  $< 10$  g/dl i
- szybkość wzrostu stężenia hemoglobiny wynosi poniżej 0,7 g/dl w dowolnym okresie 4 tygodni.

#### Podawanie

Produkt Dynepo może być podawany dożylnie lub podskórnie. Samodzielne podanie podskórne może odbywać się po przeszkoleniu przez personel medyczny.

W przypadku podawania podskórnego, wymagane są mniejsze tygodniowe dawki produktu Dynepo, w porównaniu z podawaniem dożylnym.

Podczas wstrzyknięć podskórnych całą długość igły należy wkuć prostopadle do fałdu skóry trzymanego między kciukiem a palcem wskazującym. Fałd skóry należy trzymać między palcami przez cały czas wstrzyknięcia.

Po pierwszym jednorazowym użyciu strzykawkę należy wyrzucić.

#### Specjalne grupy pacjentów

Nie zaleca się stosowania produktu Dynepo do leczenia anemii związanej z nowotworem.

U pacjentów w podeszłym wieku nie wymaga się specjalnego dostosowywania dawkowania.

W przypadku pacjentów z homozygotyczną niedokrwistością sierpowatokrwinkową i niewydolnością nerek całkowite stężenie hemoglobiny należy utrzymywać, jeśli to możliwe, między 7 a 9 g/dl.

Doświadczenie dotyczące stosowania u dzieci jest ograniczone.

Ze względu na ograniczone doświadczenie, nie można było ocenić skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Dynepo u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Nie leczone lub nie poddające się leczeniu nadciśnienie.

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U pacjentów cierpiących na przewlekłą niewydolność nerek, podtrzymywane stężenie hemoglobiny nie powinno przekraczać górnej granicy docelowego jej stężenia zalecanego w części 4.2.

W badaniach klinicznych odnotowano podwyższone ryzyko zgonu i poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, kiedy środki stymulujące erytropoezę (ESAs) były podawane w celu osiągnięcia stężenia hemoglobiny wyższego niż 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolowane badania kliniczne nie dowiodły istnienia istotnych korzyści wynikających z podawania epoetyn przy stężeniu hemoglobiny większym niż stężenie konieczne do kontrolowania objawów niedokrwistości i uniknięcia przetoczenia krwi.

##### Nadciśnienie

Większość pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek zgłaszało w wywiadzie nadciśnienie.

U pacjentów leczonych produktem Dynepo może wystąpić podwyższenie ciśnienia krwi lub zwiększenie istniejącego nadciśnienia.

Z tego względu u pacjentów leczonych produktem Dynepo należy przedsięwziąć specjalne środki ostrożności, takie jak ścisła obserwacja i kontrola ciśnienia krwi. W celu uniknięcia ostrych powikłań, takich jak encefalopatia nadciśnieniowa i związane z tym powikłania (drgawki, udar), ciśnienie krwi powinno być kontrolowane odpowiednio przed rozpoczęciem, jak i w trakcie leczenia. W przypadku wystąpienia tych objawów konieczna jest natychmiastowa pomoc lekarska oraz intensywna opieka medyczna. Szczególną uwagę należy zwrócić na nagłe, ostre napady migrenopodobnych bólów głowy, jako na możliwy objaw ostrzegawczy.

Podwyższenie ciśnienia krwi może wymagać leczenia środkami przeciwnadciśnieniowymi lub podwyższenia dawek równocześnie stosowanych leków przeciwnadciśnieniowych. Ponadto rozważyć należy zmniejszenie dawek produktu Dynepo. W przypadku utrzymywania się wysokich wartości ciśnienia krwi konieczne może być okresowe przerwanie leczenia produktem Dynepo.

W przypadku uzyskania kontroli nadciśnienia w wyniku zintensyfikowanej terapii, ponowne leczenie produktem Dynepo należy ponownie zaczynać od zmniejszonych dawek.

##### Oznaczanie stężenia żelaza

W czasie leczenia produktem Dynepo może wystąpić bezwzględny i funkcjonalny niedobór żelaza.

Jest to najczęstsza przyczyna niepełnej odpowiedzi na leczenie erytropoetyną.

Z tego względu, przed rozpoczęciem leczenia i w trakcie jego trwania należy kontrolować zasoby żelaza pacjenta, w tym wysycenie transferyny i stężenie ferrytyny w surowicy. Wysycenie transferyny powinno wynosić co najmniej 20%, a stężenie ferrytyny powinno wynosić co najmniej 100 ng/ml.

Jeśli wysycenie transferyny spada poniżej 20% lub stężenie ferrytyny spada poniżej 100 ng/ml, należy podać żelazo. Praktycznie wszyscy pacjenci będą w końcu wymagali suplementacji żelazem, w celu podwyższenia lub utrzymania wysycenia transferyny i stężenia ferrytyny na poziomie, który będzie dostatecznie wspomagał erytropoezę stymulowaną przez produkt Dynepo.

U pacjentów opornych lub słabo reagujących na epoetynę, jeśli brak odpowiedzi na dawkę 20 000 j.m./tydzień, należy ocenić niedokrwistość przeprowadzając konsultację z hematologiem.

U pacjentów bez niedoboru żelaza z niedostateczną odpowiedzią na leczenie produktem Dynepo, należy ocenić następujące stany i podjąć ich leczenie, jeśli stosowne:

- zakażenie/zapalenie
- krwawienie utajone
- nadczynność przytarczyc/włóknisto-torbielowate zapalenie kości
- zatrucie glinem
- hemoglobinopatie, takie jak talasemia lub niedokrwistość sierpowatokrwinkowa
- niedobory witamin, np. kwasu foliowego lub witaminy B12
- hemoliza
- choroby złośliwe, w tym szpiczak mnogi i zespół mielodysplastyczny
- niedożywienie.

### Kontrola laboratoryjna

Zaleca się regularne przeprowadzanie kontroli całkowitej liczby krwinek i płytek krwi.

Stężenie hemoglobiny powinno być oznaczane raz w tygodniu, do czasu stabilizacji w założonym zakresie i ustalenia dawki podtrzymującej. Po przeprowadzeniu jakiegokolwiek zmiany dawkowania należy także przeprowadzać oznaczanie stężenia hemoglobiny raz w tygodniu, do czasu stabilizacji w założonym zakresie. Następnie stężenie hemoglobiny powinno być kontrolowane w regularnych odstępach czasu.

Podczas leczenia produktem Dynepo należy regularnie kontrolować parametry chemiczne krwi, w tym kreatyninę i potas.

### Inne

Pomimo, że w przypadku stosowania produktu Dynepo nie obserwowano reakcji anafilaktycznej, reakcje takie mogą wystąpić po stosowaniu erytropoetyny. Z tego względu zaleca się, aby pierwszą dawkę podawać pod kontrolą lekarza.

U pacjentów ze stwardnieniem miażdżycopochodnym nerki, nie poddawanych jeszcze dializie, stosowanie produktu Dynepo powinno być ustalane indywidualnie, ponieważ nie można z całą pewnością wykluczyć przyspieszenia rozwoju niewydolności nerek.

Podczas hemodializy pacjenci leczeni produktem Dynepo mogą wymagać zwiększenia dawek środków przeciwzakrzepowych, w celu zapobiegania wykrzepianiu w przetoe tętniczo-żylnej.

Niezgodne ze wskazaniami zastosowanie epoetyny przez osoby zdrowe może spowodować nadmierne zwiększenie stężenia hemoglobiny i hematokrytu. Może się to wiązać z zagrażającymi życiu powikłaniami sercowo-naczyniowymi.

## **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

W czasie podawania produktu Dynepo w trakcie badań klinicznych nie odnotowano żadnych interakcji.

## **4.6 Ciąża i laktacja**

Ciąża: badania na zwierzętach są niewystarczające do określenia wpływu na ciążę (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane. Należy zachować ostrożność przy przypisywaniu produktu kobietom w ciąży. W przypadku stosowania produktu w okresie ciąży, należy rozważyć równoczesne stosowanie substytucji żelazem u matki.

Laktacja: nie wiadomo, czy produkt Dynepo jest wydzielany z mlekiem kobiet. Ponieważ wiele związków wydzielają się z mlekiem kobiet, należy zalecić ostrożność w czasie stosowania produktu Dynepo u kobiet karmiących piersią.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu**

Dynepo nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

## **4.8 Działania niepożądane**

Działania niepożądane występują zazwyczaj u około 10% pacjentów. Do najczęściej występujących działań niepożądanych należą nadciśnienie, zakrzepica związana z dostępem naczyniowym oraz bóle głowy. Doświadczenie kliniczne z epoetynami wskazuje, że ryzyko wystąpienia nadciśnienia i zakrzepicy można zredukować przez miareczkowanie dawki w celu utrzymania stężenia hemoglobiny w zakresie 10-12 g/dl.

Częstość występowania objawów niepożądanych podczas leczenia produktem Dynepo podano w tabeli poniżej. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem:

| <b><u>Układ organizmu</u></b>                | <b><u>Częste (&gt;1/100, &lt;1/10)</u></b> | <b><u>Niezbyt częste (&gt;1/1 000, &lt;1/100)</u></b>                               | <b><u>Rzadkie (&gt;1/10 000, &lt;1/1000)</u></b> |
|----------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego:          |                                            | Policytemia<br>Trombocytoza                                                         |                                                  |
| Zaburzenia układu nerwowego:                 | Ból głowy                                  |                                                                                     | Drgawki                                          |
| Zaburzenia naczyniowe:                       | Nadciśnienie                               |                                                                                     |                                                  |
| Zaburzenia żołądka i jelit:                  |                                            | Biegunka<br>Nudności                                                                |                                                  |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:        |                                            | Świąd                                                                               |                                                  |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: | Zakrzepica związana z dostępem naczyniowym | Ból<br>Reakcja w miejscu wstrzyknięcia (np. ból, krwawienie)<br>Zespół grypopodobny |                                                  |

Odnotowano podwyższone poziomy parametrów biochemicznych surowicy, w tym również kreatyniny i potasu (patrz punkt 4.4).

#### **4.9 Przedawkowanie**

Nie określono maksymalnej dawki epoetyny delta, która może być bezpiecznie podawana w dawce pojedynczej lub dawkach wielokrotnych.

Jeśli wartości hemoglobiny/hematokrytu nie są dokładnie monitorowane i dawkowanie nie jest odpowiednio dostosowane, leczenie może wywołać policytemię. W przypadku przekroczenia ustalonego zakresu docelowego, leczenie epoetyną delta powinno być okresowo wstrzymane, aż do czasu ponownego uzyskania wartości hemoglobiny/hematokrytu mieszczących się w docelowym zakresie. Epoetyna delta może być podana ponownie w mniejszych dawkach (patrz punkt 4.2).

W przypadku wystąpienia ciężkiej policytemii, do obniżenia stężenia hemoglobiny wskazane mogą być metody konwencjonalne (flebotomia).

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1. Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: produkty stosowane w niedokrwistości - kod ATC: B03XA.

Erytropoetyna jest glikoproteiną, która stymuluje tworzenie się erytrocytów z prekursorów kompartmentu komórek macierzystych. Działa ona jako czynnik stymulujący mitozę i hormon różnicowania.

Biologiczną skuteczność erytropoetyny wykazano po podaniu dożylnym i podskórnym na różnych modelach zwierzęcych *in vivo* (szczury i psy). Po podaniu epoetyny delta zwiększała się liczba erytrocytów, stężenie Hb i liczba retikulocytów, jak też szybkość inkorporacji <sup>59</sup>Fe.

W czasie badań klinicznych, w oparciu o ocenę odpowiedzi klinicznej u ludzi, nie stwierdzono objawów rozwoju przeciwciał neutralizujących epoetynę delta.

Po przerwaniu podawania, parametry erytropoezy powracają do poziomów sprzed leczenia w okresie trwającym 1 - 3 miesiące. Podanie podskórne powoduje podobny mechanizm stymulacji erytropoezy do występującego po podaniu dożylnym.

#### Pacjenci z nowotworami

Dynepo nie należy podawać pacjentom cierpiącym na niedokrwistość związaną z nowotworem.

Erytropoetyna jest czynnikiem wzrostu, który przede wszystkim stymuluje wytwarzanie czerwonych krwinek. Receptory erytropoetyny mogą występować na powierzchni wielu komórek nowotworowych.

Czas przeżycia i progresję choroby nowotworowej badano w ramach pięciu dużych kontrolowanych badaniach klinicznych nad epoetyną alfa, beta i darbepoetyną alfa obejmujących łącznie 2 833 pacjentów, z których cztery były badaniami z podwójnie ślepą próbą kontrolowanymi placebo, a jedno było badaniem otwartym. Dwa z badań rekrutowały pacjentów poddawanych chemioterapii. Docelowe stężenie hemoglobiny w dwóch badaniach wynosiło >13 g/dl, a w pozostałych trzech badaniach 12-14 g/dl. W badaniu otwartym nie odnotowano różnicy pomiędzy całkowitym czasem przeżycia pacjentów leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną a grupami kontrolnymi. W czterech badaniach kontrolowanych placebo współczynnik ryzyka dla całkowitego czasu przeżycia wynosił pomiędzy 1,25 a 2,47 na korzyść grup kontrolnych. Badania te wykazały stały, niewyjaśniony, statystycznie istotny wzrost śmiertelności u pacjentów cierpiących na niedokrwistość związaną z różnymi powszechnie występującymi nowotworami, którym podawano rekombinowaną ludzką erytropoetyną, w porównaniu z grupami kontrolnymi. Wyniku całkowitego czasu przeżycia w tych badaniach nie można było wyjaśnić w sposób zadowalający różnicami w występowaniu przypadków zakrzepicy i związanych z nią powikłań pomiędzy pacjentami, którym podano rekombinowaną ludzką erytropoetynę, a grupą kontrolną.

Przeprowadzono także przegląd systematyczny z udziałem ponad 9000 pacjentów z nowotworami, uczestniczących w 57 badaniach klinicznych. Metaanaliza danych dotyczących całkowitego czasu przeżycia dała estymację punktową współczynnika ryzyka w wysokości 1,08 na korzyść grup kontrolnych (95% CI (przedział ufności): 0,99; 1,18; 42 badania na 8167 pacjentach). Odnotowano podwyższone ryzyko względne (RR) incydentów zakrzepowo-zatorowych (RR 1,67; 95% CI: 1,35; 2,06; 35 badań na 6769 pacjentach) u pacjentów leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną. Istnieją zatem spójne dowody sugerujące, że podawanie pacjentom z nowotworami rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny może wyrządzić im znaczną szkodę. Stopień, w jakim wyniki te mogą dotyczyć podawania rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny pacjentom z nowotworami leczonymi chemioterapią w celu osiągnięcia stężenia hemoglobiny poniżej 13 g/dl jest niejasny, ponieważ zweryfikowane dane uwzględniały niewielu pacjentów z powyższymi cechami. Nie zbadano wyników dotyczących czasu przeżycia i progresji choroby nowotworowej u pacjentów leczonych Dynepo z powodu niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek. Stopień, w jakim wyniki omawianych powyżej badań klinicznych mogą dotyczyć wspomnianej populacji pacjentów jest niejasny, biorąc pod uwagę zwłaszcza fakt, że dawki leku podawane w przypadku wskazań dotyczących nerek są niższe niż w przypadku wskazań związanych z chorobą nowotworową.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Farmakokinetykę erytropoetyny po podaniu epoetyny delta badano zarówno u zdrowych ochotników, jak też u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. Po dawkach podawanych dożylnie objętość dystrybucji jest bliska całkowitej objętości krwi i waha się w granicach od 0,063 do 0,097 l/kg. Okres półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów waha się od 4,7 do 13,2 godzin. U zdrowych ochotników okres ten jest w przybliżeniu o około 50% krótszy. Dające się zmierzyć stężenia erytropoetyny utrzymują się w surowicy przez co najmniej 24 godziny po podaniu dawek w zakresie od 50 j.m./kg mc. do 300 j.m./kg mc. Po podaniu epoetyny delta u pacjentów otrzymujących dożylnie

dawki od 50 j.m./kg mc. do 300 j.m./kg mc. wpływ erytropoetyny zwiększa się proporcjonalnie. Nie obserwowano kumulowania epoetyny delta po wielokrotnym dożylnym podaniu trzy razy w tygodniu.

Maksymalne stężenia w surowicy po podskórnym podaniu epoetyny delta wystąpiły pomiędzy 8. a 36. godziną po wstrzyknięciu. Okres półtrwania epoetyny delta podanej podskórną jest wydłużony w porównaniu z okresem półtrwania po podaniu dożylnym i waha się u pacjentów w zakresie od 27 do 33 godzin. Biodostępność podskórną podanej epoetyny delta mieści się pomiędzy 26% i 36%.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Badania na zwierzętach, dotyczące zarówno produktu Dynepo, jak też epoetyny alfa, przeprowadzone na ciężarnych samicach szczura i królika, nie wykazały żadnego działania teratogenne. Stwierdzono jednak specyficzny dla tej klasy leków przemijający wpływ na wzrost i hematopoezę u potomstwa. Poza badaniami klinicznymi wpływ zaobserwowano wyłącznie przy kontakcie uznanym za przekraczający maksymalne dawki dla ludzi, co ma niewielkie znaczenie dla zastosowania klinicznego.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1. Wykaz substancji pomocniczych**

sodu dwuwodorofosforan, jednowodny  
sodu wodorofosforan, siedmiowodny  
polisorbat 20  
sodu chlorek  
woda do wstrzykiwań

### **6.2. Niezgodności farmaceutyczne**

Z uwagi na brak badań nad zgodnością produktów, niniejszego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami.

### **6.3 Okres trwałości**

2 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać. Strzykawki przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Nieotwarte ampułko-strzykawki można przechowywać poza lodówką jednorazowo przez maksymalny okres do 5 dni w temperaturze poniżej 25 °C. Powtórna data przydatności do użycia po przechowywaniu w temperaturze poniżej 25 °C nie może przekraczać daty przydatności wyznaczonej zgodnie z 24-miesięcznym okresem przechowywania. Po 5 dniach przechowywania w temperaturze poniżej 25 °C ampułko-strzykawki należy wyrzucić.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Ampułko-strzykawka ze szkła typu I z zatyczką z kauczuku bromobutyłowego, igła ze stali nierdzewnej 27 G ze sztywną kauczukowo-polistyrenową osłoną igły, polistyrenowy tłoczek i osłona zabezpieczająca igłę. Dostępne są opakowania zawierające 6 ampułko-strzykawek.

#### **6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania**

Jakiegokolwiek produkty, które nie zostały zużyte lub odpadki powinny zostać usunięte zgodnie z lokalnymi wymaganiami.

W przypadku podawania podskórnego miejsce wstrzyknięcia powinno być zmieniane do każdego podania.

Przed użyciem należy obejrzeć ampulko-strzykawkę. Można jej użyć wyłącznie wówczas, gdy roztwór jest przejrzysty, bezbarwny, nie zawiera widocznych stałych cząstek, oraz gdy ma konsystencję wody.

Nie wstrząsać strzykawką. Dłuższe energiczne wstrząsy mogą spowodować denaturację substancji czynnej.

Strzykawka jest fabrycznie połączona z osłoną zabezpieczającą igłę, chroniącą przed ukłuciem. Nie wpływa to na funkcjonowanie strzykawki, a strzykawkę można obracać w urządzeniu. Wstrzyknąć wymaganą ilość roztworu. Po wykonaniu zastrzyku, osłona zabezpieczająca igły zakrywa igłę podczas zwalniania tłoku. Należy pozwolić na przesuwanie się strzykawki ku górze, aż cała igła zostanie osłonięta.

#### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

#### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/02/211/011

#### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia: 18 marzec 2002

Data przedłużenia pozwolenia: 18 marzec 2007

#### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHRAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Dynepo 8 000 j.m./0,4 ml, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce.

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Ampulko-strzykawka zawierająca dawkę 8 000 j.m. w 0,4 ml (20 000 j.m./ml) substancji czynnej epoetyny delta.

Epoetyna delta jest wytwarzana w komórkach ludzkich (HT-1080) w wyniku technologii aktywacji genów.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce.

Przejrzysty, bezbarwny, przypominający wodę.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Produkt Dynepo jest wskazany w leczeniu objawowej niedokrwistości u pacjentów dorosłych związanej z przewlekłą niewydolnością nerek. Może być stosowany u pacjentów dializowanych i u pacjentów nie poddawanych dializie.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Leczenie produktem Dynepo może być podjęte przez lekarzy z doświadczeniem w leczeniu niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek..

Dawka produktu Dynepo musi być dostosowywana indywidualnie, aby utrzymać stężenie hemoglobiny w założonym zakresie od 10 do 12 g/dl.

Objawy i następstwa niedokrwistości mogą różnić się w zależności od wieku, płci i ogólnego stopnia zaawansowania choroby u pacjenta, dlatego niezbędne jest przeprowadzenie przez lekarza indywidualnej oceny przebiegu klinicznego choroby i stanu zdrowia pacjenta. Dynepo należy stosować podskórnie lub dożylnie, tak aby stężenie hemoglobiny nie zwiększyło się powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l). Stosowanie podskórne zaleca się dla pacjentów, którzy nie są poddawani hemodializie, aby zapobiec nakłuwaniu żył obwodowych.

W związku ze zmiennością dotyczącą danego pacjenta, mogą wystąpić sporadyczne pojedyncze wartości hemoglobiny powyżej i poniżej jej pożądanego stężenia. W razie wystąpienia zmienności stężenia hemoglobiny, należy odpowiednio dostosować dawkę leku pamiętając, że docelowy przedział jej stężenia znajduje się między 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy zapobiegać wystąpieniu stężenia hemoglobiny utrzymującego się powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l). Poniżej opisano wytyczne dotyczące odpowiedniej modyfikacji dawki, w przypadku odnotowania stężenia hemoglobiny większego niż 12 g/dl (7,5 mmol/l) (patrz rozdział o Dawkowaniu poniżej).

Należy zapobiegać zwiększeniu się stężenia hemoglobiny o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciągu czterech tygodni. Jeśli nastąpi taki wzrost, należy dostosować dawkę przestrzegając odpowiednich wskazań.

Należy prowadzić ścisłą obserwację pacjentów, aby upewnić się, że stosowana jest możliwie najniższa zatwierdzona dawka Dynepo pozwalająca na odpowiednie kontrolowanie objawów niedokrwistości.

#### Dawkowanie

Dawka początkowa wynosi 50 j.m./kg mc. trzy razy w ciągu tygodnia w przypadku podawania dożylnego. W przypadku podawania podskórnego stosuje się 50 j.m./kg mc. dwa razy w ciągu tygodnia.

Może okazać się, że stosowanie erytropoetyny w ciągu pierwszych 3 miesięcy po rozpoczęciu dializy otrzewnowej nie jest konieczne, ze względu na występujące często w tym okresie zwiększenie stężenia hemoglobiny.

Przed dostosowywaniem dawkowania produktu Dynepo powinien upłynąć dostateczny okres czasu, pozwalający na ocenę odpowiedzi pacjenta na stosowane dawki leku. Ze względu na czas trwania procesu erythropoezy, pomiędzy okresem dostosowywania dawkowania (rozpoczęcie, podwyższenie, zmniejszenie lub przerwanie), a istotną zmianą stężenia hemoglobiny może upłynąć około 4 tygodni. Zatem zmiany dawkowania nie należy przeprowadzać częściej niż raz w miesiącu, o ile nie jest to wskazane ze względów klinicznych.

Dawkę należy zmniejszyć o 25% - 50%, lub tymczasowo przerwać leczenie i wznowić je ponownie stosując mniejszą dawkę, jeśli:

- stężenie hemoglobiny osiąga  $\geq 12$  g/dl lub
- szybkość wzrostu stężenia hemoglobiny wynosi  $> 2$  g/dl w dowolnym okresie 4 tygodni.

Dawkę należy zwiększyć o 25% - 50%, jeśli:

- stężenie hemoglobiny zmniejsza się  $< 10$  g/dl i
- szybkość wzrostu stężenia hemoglobiny wynosi poniżej 0,7 g/dl w dowolnym okresie 4 tygodni.

#### Podawanie

Produkt Dynepo może być podawany dożylnie lub podskórnie. Samodzielne podanie podskórne może odbywać się po przeszkoleniu przez personel medyczny.

W przypadku podawania podskórnego, wymagane są mniejsze tygodniowe dawki produktu Dynepo, w porównaniu z podawaniem dożylnym.

Podczas wstrzyknięć podskórnych całą długość igły należy wkuć prostopadle do fałdu skóry trzymanego między kciukiem a palcem wskazującym. Fałd skóry należy trzymać między palcami przez cały czas wstrzyknięcia.

Po pierwszym jednorazowym użyciu strzykawkę należy wyrzucić.

#### Specjalne grupy pacjentów

Nie zaleca się stosowania produktu Dynepo do leczenia anemii związanej z nowotworem.

U pacjentów w podeszłym wieku nie wymaga się specjalnego dostosowywania dawkowania.

W przypadku pacjentów z homozygotyczną niedokrwistością sierpowatokrwinkową i niewydolnością nerek całkowite stężenie hemoglobiny należy utrzymywać, jeśli to możliwe, między 7 a 9 g/dl.

Doświadczenie dotyczące stosowania u dzieci jest ograniczone.

Ze względu na ograniczone doświadczenie, nie można było ocenić skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Dynepo u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Nie leczone lub nie poddające się leczeniu nadciśnienie.

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U pacjentów cierpiących na przewlekłą niewydolność nerek, podtrzymywane stężenie hemoglobiny nie powinno przekraczać górnej granicy docelowego jej stężenia zalecanego w części 4.2.

W badaniach klinicznych odnotowano podwyższone ryzyko zgonu i poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, kiedy środki stymulujące erytropoezę (ESAs) były podawane w celu osiągnięcia stężenia hemoglobiny wyższego niż 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolowane badania kliniczne nie dowiodły istnienia istotnych korzyści wynikających z podawania epoetyn przy stężeniu hemoglobiny większym niż stężenie konieczne do kontrolowania objawów niedokrwistości i uniknięcia przetoczenia krwi.

##### Nadciśnienie

Większość pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek zgłaszało w wywiadzie nadciśnienie.

U pacjentów leczonych produktem Dynepo może wystąpić podwyższenie ciśnienia krwi lub zwiększenie istniejącego nadciśnienia.

Z tego względu u pacjentów leczonych produktem Dynepo należy przedsięwziąć specjalne środki ostrożności, takie jak ścisła obserwacja i kontrola ciśnienia krwi. W celu uniknięcia ostrych powikłań, takich jak encefalopatia nadciśnieniowa i związane z tym powikłania (drgawki, udar), ciśnienie krwi powinno być kontrolowane odpowiednio przed rozpoczęciem, jak i w trakcie leczenia. W przypadku wystąpienia tych objawów konieczna jest natychmiastowa pomoc lekarska oraz intensywna opieka medyczna. Szczególną uwagę należy zwrócić na nagłe, ostre napady migrenopodobnych bólów głowy, jako na możliwy objaw ostrzegawczy.

Podwyższenie ciśnienia krwi może wymagać leczenia środkami przeciwnadciśnieniowymi lub podwyższenia dawek równocześnie stosowanych leków przeciwnadciśnieniowych. Ponadto rozważyć należy zmniejszenie dawek produktu Dynepo. W przypadku utrzymywania się wysokich wartości ciśnienia krwi konieczne może być okresowe przerwanie leczenia produktem Dynepo.

W przypadku uzyskania kontroli nadciśnienia w wyniku zintensyfikowanej terapii, ponowne leczenie produktem Dynepo należy ponownie zaczynać od zmniejszonych dawek.

##### Oznaczanie stężenia żelaza

W czasie leczenia produktem Dynepo może wystąpić bezwzględny i funkcjonalny niedobór żelaza.

Jest to najczęstsza przyczyna niepełnej odpowiedzi na leczenie erytropoetyną.

Z tego względu, przed rozpoczęciem leczenia i w trakcie jego trwania należy kontrolować zasoby żelaza pacjenta, w tym wysycenie transferyny i stężenie ferrytyny w surowicy. Wysycenie transferyny powinno wynosić co najmniej 20%, a stężenie ferrytyny powinno wynosić co najmniej 100 ng/ml.

Jeśli wysycenie transferyny spada poniżej 20% lub stężenie ferrytyny spada poniżej 100 ng/ml, należy podać żelazo. Praktycznie wszyscy pacjenci będą w końcu wymagali suplementacji żelazem, w celu podwyższenia lub utrzymania wysycenia transferyny i stężenia ferrytyny na poziomie, który będzie dostatecznie wspomagał erytropoezę stymulowaną przez produkt Dynepo.

U pacjentów opornych lub słabo reagujących na epoetynę, jeśli brak odpowiedzi na dawkę 20 000 j.m./tydzień, należy ocenić niedokrwistość przeprowadzając konsultację z hematologiem.

U pacjentów bez niedoboru żelaza z niedostateczną odpowiedzią na leczenie produktem Dynepo, należy ocenić następujące stany i podjąć ich leczenie, jeśli stosowne:

- zakażenie/zapalenie
- krwawienie utajone
- nadczynność przytarczyc/włóknisto-torbielowate zapalenie kości
- zatrucie glinem
- hemoglobinopatie, takie jak talasemia lub niedokrwistość sierpowatokrwinkowa
- niedobory witamin, np. kwasu foliowego lub witaminy B12
- hemoliza
- choroby złośliwe, w tym szpiczak mnogi i zespół mielodysplastyczny
- niedożywienie.

### Kontrola laboratoryjna

Zaleca się regularne przeprowadzanie kontroli całkowitej liczby krwinek i płytek krwi.

Stężenie hemoglobiny powinno być oznaczane raz w tygodniu, do czasu stabilizacji w założonym zakresie i ustalenia dawki podtrzymującej. Po przeprowadzeniu jakiegokolwiek zmiany dawkowania należy także przeprowadzać oznaczanie stężenia hemoglobiny raz w tygodniu, do czasu stabilizacji w założonym zakresie. Następnie stężenie hemoglobiny powinno być kontrolowane w regularnych odstępach czasu.

Podczas leczenia produktem Dynepo należy regularnie kontrolować parametry chemiczne krwi, w tym kreatyninę i potas.

### Inne

Pomimo, że w przypadku stosowania produktu Dynepo nie obserwowano reakcji anafilaktycznej, reakcje takie mogą wystąpić po stosowaniu erytropoetyny. Z tego względu zaleca się, aby pierwszą dawkę podawać pod kontrolą lekarza.

U pacjentów ze stwardnieniem miażdżycopochodnym nerki, nie poddawanych jeszcze dializie, stosowanie produktu Dynepo powinno być ustalane indywidualnie, ponieważ nie można z całą pewnością wykluczyć przyspieszenia rozwoju niewydolności nerek.

Podczas hemodializy pacjenci leczeni produktem Dynepo mogą wymagać zwiększenia dawek środków przeciwzakrzepowych, w celu zapobiegania wykrzepianiu w przetoe tętniczo-żylnej.

Niezgodne ze wskazaniami zastosowanie epoetyny przez osoby zdrowe może spowodować nadmierne zwiększenie stężenia hemoglobiny i hematokrytu. Może się to wiązać z zagrażającymi życiu powikłaniami sercowo-naczyniowymi.

## **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

W czasie podawania produktu Dynepo w trakcie badań klinicznych nie odnotowano żadnych interakcji.

## **4.6 Ciąża i laktacja**

Ciąża: badania na zwierzętach są niewystarczające do określenia wpływu na ciążę (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane. Należy zachować ostrożność przy przypisywaniu produktu kobietom w ciąży. W przypadku stosowania produktu w okresie ciąży, należy rozważyć równoczesne stosowanie substytucji żelazem u matki.

Laktacja: nie wiadomo, czy produkt Dynepo jest wydzielany z mlekiem kobiet. Ponieważ wiele związków wydzielają się z mlekiem kobiet, należy zalecić ostrożność w czasie stosowania produktu Dynepo u kobiet karmiących piersią.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu**

Dynepo nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

## **4.8 Działania niepożądane**

Działania niepożądane występują zazwyczaj u około 10% pacjentów. Do najczęściej występujących działań niepożądanych należą nadciśnienie, zakrzepica związana z dostępem naczyniowym oraz bóle głowy. Doświadczenie kliniczne z epoetynami wskazuje, że ryzyko wystąpienia nadciśnienia i zakrzepicy można zredukować przez miareczkowanie dawki w celu utrzymania stężenia hemoglobiny w zakresie 10-12 g/dl.

Częstość występowania objawów niepożądanych podczas leczenia produktem Dynepo podano w tabeli poniżej. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem:

| <b><u>Układ organizmu</u></b>                | <b><u>Częste (&gt;1/100, &lt;1/10)</u></b> | <b><u>Niezbyt częste (&gt;1/1 000, &lt;1/100)</u></b>                               | <b><u>Rzadkie (&gt;1/10 000, &lt;1/1000)</u></b> |
|----------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego:          |                                            | Policytemia<br>Trombocytoza                                                         |                                                  |
| Zaburzenia układu nerwowego:                 | Ból głowy                                  |                                                                                     | Drgawki                                          |
| Zaburzenia naczyniowe:                       | Nadciśnienie                               |                                                                                     |                                                  |
| Zaburzenia żołądka i jelit:                  |                                            | Biegunka<br>Nudności                                                                |                                                  |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:        |                                            | Świąd                                                                               |                                                  |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: | Zakrzepica związana z dostępem naczyniowym | Ból<br>Reakcja w miejscu wstrzyknięcia (np. ból, krwawienie)<br>Zespół grypopodobny |                                                  |

Odnotowano podwyższone poziomy parametrów biochemicznych surowicy, w tym również kreatyniny i potasu (patrz punkt 4.4).

#### **4.9 Przedawkowanie**

Nie określono maksymalnej dawki epoetyny delta, która może być bezpiecznie podawana w dawce pojedynczej lub dawkach wielokrotnych.

Jeśli wartości hemoglobiny/hematokrytu nie są dokładnie monitorowane i dawkowanie nie jest odpowiednio dostosowane, leczenie może wywołać policytemię. W przypadku przekroczenia ustalonego zakresu docelowego, leczenie epoetyną delta powinno być okresowo wstrzymane, aż do czasu ponownego uzyskania wartości hemoglobiny/hematokrytu mieszczących się w docelowym zakresie. Epoetyna delta może być podana ponownie w mniejszych dawkach (patrz punkt 4.2).

W przypadku wystąpienia ciężkiej policytemii, do obniżenia stężenia hemoglobiny wskazane mogą być metody konwencjonalne (flebotomia).

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1. Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: produkty stosowane w niedokrwistości - kod ATC: B03XA.

Erytropoetyna jest glikoproteina, która stymuluje tworzenie się erytrocytów z prekursorów kompartmentu komórek macierzystych. Działa ona jako czynnik stymulujący mitozę i hormon różnicowania.

Biologiczną skuteczność erytropoetyny wykazano po podaniu dożylnym i podskórnym na różnych modelach zwierzęcych *in vivo* (szczury i psy). Po podaniu epoetyny delta zwiększała się liczba erytrocytów, stężenie Hb i liczba retikulocytów, jak też szybkość inkorporacji <sup>59</sup>Fe.

W czasie badań klinicznych, w oparciu o ocenę odpowiedzi klinicznej u ludzi, nie stwierdzono objawów rozwoju przeciwciał neutralizujących epoetynę delta.

Po przerwaniu podawania, parametry erytropoezy powracają do poziomów sprzed leczenia w okresie trwającym 1 - 3 miesiące. Podanie podskórne powoduje podobny mechanizm stymulacji erytropoezy do występującego po podaniu dożylnym.

#### Pacjenci z nowotworami

Dynepo nie należy podawać pacjentom cierpiącym na niedokrwistość związaną z nowotworem.

Erytropoetyna jest czynnikiem wzrostu, który przede wszystkim stymuluje wytwarzanie czerwonych krwinek. Receptory erytropoetyny mogą występować na powierzchni wielu komórek nowotworowych.

Czas przeżycia i progresję choroby nowotworowej badano w ramach pięciu dużych kontrolowanych badaniach klinicznych nad epoetyną alfa, beta i darbepoetyną alfa obejmujących łącznie 2 833 pacjentów, z których cztery były badaniami z podwójnie ślepą próbą kontrolowanymi placebo, a jedno było badaniem otwartym. Dwa z badań rekrutowały pacjentów poddawanych chemioterapii. Docelowe stężenie hemoglobiny w dwóch badaniach wynosiło >13 g/dl, a w pozostałych trzech badaniach 12-14 g/dl. W badaniu otwartym nie odnotowano różnicy pomiędzy całkowitym czasem przeżycia pacjentów leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną a grupami kontrolnymi. W czterech badaniach kontrolowanych placebo współczynnik ryzyka dla całkowitego czasu przeżycia wynosił pomiędzy 1,25 a 2,47 na korzyść grup kontrolnych. Badania te wykazały stały, niewyjaśniony, statystycznie istotny wzrost śmiertelności u pacjentów cierpiących na niedokrwistość związaną z różnymi powszechnie występującymi nowotworami, którym podawano rekombinowaną ludzką erytropoetyną, w porównaniu z grupami kontrolnymi. Wyniku całkowitego czasu przeżycia w tych badaniach nie można było wyjaśnić w sposób zadowalający różnicami w występowaniu przypadków zakrzepicy i związanych z nią powikłań pomiędzy pacjentami, którym podano rekombinowaną ludzką erytropoetynę, a grupą kontrolną.

Przeprowadzono także przegląd systematyczny z udziałem ponad 9000 pacjentów z nowotworami, uczestniczących w 57 badaniach klinicznych. Metaanaliza danych dotyczących całkowitego czasu przeżycia dała estymację punktową współczynnika ryzyka w wysokości 1,08 na korzyść grup kontrolnych (95% CI (przedział ufności): 0,99; 1,18; 42 badania na 8167 pacjentach). Odnotowano podwyższone ryzyko względne (RR) incydentów zakrzepowo-zatorowych (RR 1,67; 95% CI: 1,35; 2,06; 35 badań na 6769 pacjentach) u pacjentów leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną. Istnieją zatem spójne dowody sugerujące, że podawanie pacjentom z nowotworami rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny może wyrządzić im znaczną szkodę. Stopień, w jakim wyniki te mogą dotyczyć podawania rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny pacjentom z nowotworami leczonymi chemioterapią w celu osiągnięcia stężenia hemoglobiny poniżej 13 g/dl jest niejasny, ponieważ zweryfikowane dane uwzględniały niewielu pacjentów z powyższymi cechami. Nie zbadano wyników dotyczących czasu przeżycia i progresji choroby nowotworowej u pacjentów leczonych Dynepo z powodu niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek. Stopień, w jakim wyniki omawianych powyżej badań klinicznych mogą dotyczyć wspomnianej populacji pacjentów jest niejasny, biorąc pod uwagę zwłaszcza fakt, że dawki leku podawane w przypadku wskazań dotyczących nerek są niższe niż w przypadku wskazań związanych z chorobą nowotworową.

#### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Farmakokinetykę erytropoetyny po podaniu epoetyny delta badano zarówno u zdrowych ochotników, jak też u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. Po dawkach podawanych dożylnie objętość dystrybucji jest bliska całkowitej objętości krwi i waha się w granicach od 0,063 do 0,097 l/kg. Okres półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów waha się od 4,7 do 13,2 godzin. U zdrowych ochotników okres ten jest w przybliżeniu o około 50% krótszy. Dające się zmierzyć stężenia erytropoetyny utrzymują się w surowicy przez co najmniej 24 godziny po podaniu dawek w zakresie od 50 j.m./kg mc. do 300 j.m./kg mc. Po podaniu epoetyny delta u pacjentów otrzymujących dożylnie

dawki od 50 j.m./kg mc. do 300 j.m./kg mc. wpływ erytropoetyny zwiększa się proporcjonalnie. Nie obserwowano kumulowania epoetyny delta po wielokrotnym dożylnym podaniu trzy razy w tygodniu.

Maksymalne stężenia w surowicy po podskórnym podaniu epoetyny delta wystąpiły pomiędzy 8. a 36. godziną po wstrzyknięciu. Okres półtrwania epoetyny delta podanej podskórną jest wydłużony w porównaniu z okresem półtrwania po podaniu dożylnym i waha się u pacjentów w zakresie od 27 do 33 godzin. Biodostępność podskórną podanej epoetyny delta mieści się pomiędzy 26% i 36%.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Badania na zwierzętach, dotyczące zarówno produktu Dynepo, jak też epoetyny alfa, przeprowadzone na ciężarnych samicach szczura i królika, nie wykazały żadnego działania teratogennego. Stwierdzono jednak specyficzny dla tej klasy leków przemijający wpływ na wzrost i hematopoezę u potomstwa. Poza badaniami klinicznymi wpływ zaobserwowano wyłącznie przy kontakcie uznanym za przekraczający maksymalne dawki dla ludzi, co ma niewielkie znaczenie dla zastosowania klinicznego.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1. Wykaz substancji pomocniczych**

sodu dwuwodorofosforan, jednowodny  
sodu wodorofosforan, siedmiowodny  
polisorbat 20  
sodu chlorek  
woda do wstrzykiwań

### **6.2. Niezgodności farmaceutyczne**

Z uwagi na brak badań nad zgodnością produktów, niniejszego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami.

### **6.3 Okres trwałości**

2 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać. Strzykawki przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Nieotwarte ampułko-strzykawki można przechowywać poza lodówką jednorazowo przez maksymalny okres do 5 dni w temperaturze poniżej 25 °C. Powtórna data przydatności do użycia po przechowywaniu w temperaturze poniżej 25 °C nie może przekraczać daty przydatności wyznaczonej zgodnie z 24-miesięcznym okresem przechowywania. Po 5 dniach przechowywania w temperaturze poniżej 25 °C ampułko-strzykawki należy wyrzucić.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Ampułko-strzykawka ze szkła typu I z zatyczką z kauczuku bromobutyłowego, igła ze stali nierdzewnej 27 G ze sztywną kauczukowo-polistyrenową osłoną igły, polistyrenowy tłoczek i osłona zabezpieczająca igłę. Dostępne są opakowania zawierające 6 ampułko-strzykawek.

## **6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania**

Jakiegokolwiek produkty, które nie zostały zużyte lub odpadki powinny zostać usunięte zgodnie z lokalnymi wymaganiami.

W przypadku podawania podskórnego miejsce wstrzyknięcia powinno być zmieniane do każdego podania.

Przed użyciem należy obejrzeć ampulko-strzykawkę. Można jej użyć wyłącznie wówczas, gdy roztwór jest przejrzysty, bezbarwny, nie zawiera widocznych stałych cząstek, oraz gdy ma konsystencję wody.

Nie wstrząsać strzykawką. Dłuższe energiczne wstrząsy mogą spowodować denaturację substancji czynnej.

Strzykawka jest fabrycznie połączona z osłoną zabezpieczającą igłę, chroniącą przed ukłuciem. Nie wpływa to na funkcjonowanie strzykawki, a strzykawkę można obracać w urządzeniu. Wstrzyknąć wymaganą ilość roztworu. Po wykonaniu zastrzyku, osłona zabezpieczająca igły zakrywa igłę podczas zwalniania tłoku. Należy pozwolić na przesuwanie się strzykawki ku górze, aż cała igła zostanie osłonięta.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/02/211/012

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia: 18 marzec 2002

Data przedłużenia pozwolenia: 18 marzec 2007

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHRAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Dynepo 10 000 j.m./0,5 ml, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Ampułko-strzykawka zawierająca dawkę 10 000 j.m. w 0,5 ml (20 000 j.m./ml) substancji czynnej epoetyny delta.

Epoetyna delta jest wytwarzana w komórkach ludzkich (HT-1080) w wyniku technologii aktywacji genów.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.

Przejrzysty, bezbarwny, przypominający wodę.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Produkt Dynepo jest wskazany w leczeniu objawowej niedokrwistości u pacjentów dorosłych związanej z przewlekłą niewydolnością nerek. Może być stosowany u pacjentów dializowanych i u pacjentów nie poddawanych dializie.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Leczenie produktem Dynepo może być podjęte przez lekarzy z doświadczeniem w leczeniu niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek..

Dawka produktu Dynepo musi być dostosowywana indywidualnie, aby utrzymać stężenie hemoglobiny w założonym zakresie od 10 do 12 g/dl.

Objawy i następstwa niedokrwistości mogą różnić się w zależności od wieku, płci i ogólnego stopnia zaawansowania choroby u pacjenta, dlatego niezbędne jest przeprowadzenie przez lekarza indywidualnej oceny przebiegu klinicznego choroby i stanu zdrowia pacjenta. Dynepo należy stosować podskórnie lub dożylnie, tak aby stężenie hemoglobiny nie zwiększyło się powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l). Stosowanie podskórne zaleca się dla pacjentów, którzy nie są poddawani hemodializie, aby zapobiec nakłuwaniu żył obwodowych.

W związku ze zmiennością dotyczącą danego pacjenta, mogą wystąpić sporadyczne pojedyncze wartości hemoglobiny powyżej i poniżej jej pożądanego stężenia. W razie wystąpienia zmienności stężenia hemoglobiny, należy odpowiednio dostosować dawkę leku pamiętając, że docelowy przedział jej stężeń znajduje się między 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy zapobiegać wystąpieniu stężenia hemoglobiny utrzymującego się powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l). Poniżej opisano wytyczne dotyczące odpowiedniej modyfikacji dawki, w przypadku odnotowania stężenia hemoglobiny większego niż 12 g/dl (7,5 mmol/l) (patrz rozdział o Dawkowaniu poniżej).

Należy zapobiegać zwiększeniu się stężenia hemoglobiny o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciągu czterech tygodni. Jeśli nastąpi taki wzrost, należy dostosować dawkę przestrzegając odpowiednich wskazań.

Należy prowadzić ścisłą obserwację pacjentów, aby upewnić się, że stosowana jest możliwie najniższa zatwierdzona dawka Dynepo pozwalająca na odpowiednie kontrolowanie objawów niedokrwistości.

#### Dawkowanie

Dawka początkowa wynosi 50 j.m./kg mc. trzy razy w ciągu tygodnia w przypadku podawania dożylnego. W przypadku podawania podskórnego stosuje się 50 j.m./kg mc. dwa razy w ciągu tygodnia.

Może okazać się, że stosowanie erytropoetyny w ciągu pierwszych 3 miesięcy po rozpoczęciu dializy otrzewnowej nie jest konieczne, ze względu na występujące często w tym okresie zwiększenie stężenia hemoglobiny.

Przed dostosowywaniem dawkowania produktu Dynepo powinien upłynąć dostateczny okres czasu, pozwalający na ocenę odpowiedzi pacjenta na stosowane dawki leku. Ze względu na czas trwania procesu erythropoezy, pomiędzy okresem dostosowywania dawkowania (rozpoczęcie, podwyższenie, zmniejszenie lub przerwanie), a istotną zmianą stężenia hemoglobiny może upłynąć około 4 tygodni. Zatem zmiany dawkowania nie należy przeprowadzać częściej niż raz w miesiącu, o ile nie jest to wskazane ze względów klinicznych.

Dawkę należy zmniejszyć o 25% - 50%, lub tymczasowo przerwać leczenie i wznowić je ponownie stosując mniejszą dawkę, jeśli:

- stężenie hemoglobiny osiąga  $\geq 12$  g/dl lub
- szybkość wzrostu stężenia hemoglobiny wynosi  $> 2$  g/dl w dowolnym okresie 4 tygodni.

Dawkę należy zwiększyć o 25% - 50%, jeśli:

- stężenie hemoglobiny zmniejsza się  $< 10$  g/dl i
- szybkość wzrostu stężenia hemoglobiny wynosi poniżej 0,7 g/dl w dowolnym okresie 4 tygodni.

#### Podawanie

Produkt Dynepo może być podawany dożylnie lub podskórnie. Samodzielne podanie podskórne może odbywać się po przeszkoleniu przez personel medyczny.

W przypadku podawania podskórnego, wymagane są mniejsze tygodniowe dawki produktu Dynepo, w porównaniu z podawaniem dożylnym.

Podczas wstrzyknięć podskórnych całą długość igły należy wkuć prostopadle do fałdu skóry trzymanego między kciukiem a palcem wskazującym. Fałd skóry należy trzymać między palcami przez cały czas wstrzyknięcia.

Po pierwszym jednorazowym użyciu strzykawkę należy wyrzucić.

#### Specjalne grupy pacjentów

Nie zaleca się stosowania produktu Dynepo do leczenia anemii związanej z nowotworem.

U pacjentów w podeszłym wieku nie wymaga się specjalnego dostosowywania dawkowania.

W przypadku pacjentów z homozygotyczną niedokrwistością sierpowatokrwinkową i niewydolnością nerek całkowite stężenie hemoglobiny należy utrzymywać, jeśli to możliwe, między 7 a 9 g/dl.

Doświadczenie dotyczące stosowania u dzieci jest ograniczone.

Ze względu na ograniczone doświadczenie, nie można było ocenić skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Dynepo u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Nie leczone lub nie poddające się leczeniu nadciśnienie.

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U pacjentów cierpiących na przewlekłą niewydolność nerek, podtrzymywane stężenie hemoglobiny nie powinno przekraczać górnej granicy docelowego jej stężenia zalecanego w części 4.2.

W badaniach klinicznych odnotowano podwyższone ryzyko zgonu i poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, kiedy środki stymulujące erytropoezę (ESAs) były podawane w celu osiągnięcia stężenia hemoglobiny wyższego niż 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolowane badania kliniczne nie dowiodły istnienia istotnych korzyści wynikających z podawania epoetyn przy stężeniu hemoglobiny większym niż stężenie konieczne do kontrolowania objawów niedokrwistości i uniknięcia przetoczenia krwi.

##### Nadciśnienie

Większość pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek zgłaszało w wywiadzie nadciśnienie.

U pacjentów leczonych produktem Dynepo może wystąpić podwyższenie ciśnienia krwi lub zwiększenie istniejącego nadciśnienia.

Z tego względu u pacjentów leczonych produktem Dynepo należy przedsięwziąć specjalne środki ostrożności, takie jak ścisła obserwacja i kontrola ciśnienia krwi. W celu uniknięcia ostrych powikłań, takich jak encefalopatia nadciśnieniowa i związane z tym powikłania (drgawki, udar), ciśnienie krwi powinno być kontrolowane odpowiednio przed rozpoczęciem, jak i w trakcie leczenia. W przypadku wystąpienia tych objawów konieczna jest natychmiastowa pomoc lekarska oraz intensywna opieka medyczna. Szczególną uwagę należy zwrócić na nagłe, ostre napady migrenopodobnych bólów głowy, jako na możliwy objaw ostrzegawczy.

Podwyższenie ciśnienia krwi może wymagać leczenia środkami przeciwnadciśnieniowymi lub podwyższenia dawek równocześnie stosowanych leków przeciwnadciśnieniowych. Ponadto rozważyć należy zmniejszenie dawek produktu Dynepo. W przypadku utrzymywania się wysokich wartości ciśnienia krwi konieczne może być okresowe przerwanie leczenia produktem Dynepo.

W przypadku uzyskania kontroli nadciśnienia w wyniku zintensyfikowanej terapii, ponowne leczenie produktem Dynepo należy ponownie zaczynać od zmniejszonych dawek.

##### Oznaczanie stężenia żelaza

W czasie leczenia produktem Dynepo może wystąpić bezwzględny i funkcjonalny niedobór żelaza.

Jest to najczęstsza przyczyna niepełnej odpowiedzi na leczenie erytropoetyną.

Z tego względu, przed rozpoczęciem leczenia i w trakcie jego trwania należy kontrolować zasoby żelaza pacjenta, w tym wysycenie transferyny i stężenie ferrytyny w surowicy. Wysycenie transferyny powinno wynosić co najmniej 20%, a stężenie ferrytyny powinno wynosić co najmniej 100 ng/ml.

Jeśli wysycenie transferyny spada poniżej 20% lub stężenie ferrytyny spada poniżej 100 ng/ml, należy podać żelazo. Praktycznie wszyscy pacjenci będą w końcu wymagali suplementacji żelazem, w celu podwyższenia lub utrzymania wysycenia transferyny i stężenia ferrytyny na poziomie, który będzie dostatecznie wspomagał erytropoezę stymulowaną przez produkt Dynepo.

U pacjentów opornych lub słabo reagujących na epoetynę, jeśli brak odpowiedzi na dawkę 20 000 j.m./tydzień, należy ocenić niedokrwistość przeprowadzając konsultację z hematologiem.

U pacjentów bez niedoboru żelaza z niedostateczną odpowiedzią na leczenie produktem Dynepo, należy ocenić następujące stany i podjąć ich leczenie, jeśli stosowne:

- zakażenie/zapalenie
- krwawienie utajone
- nadczynność przytarczyc/włóknisto-torbielowate zapalenie kości
- zatrucie glinem
- hemoglobinopatie, takie jak talasemia lub niedokrwistość sierpowatokrwinkowa
- niedobory witamin, np. kwasu foliowego lub witaminy B12
- hemoliza
- choroby złośliwe, w tym szpiczak mnogi i zespół mielodysplastyczny
- niedożywienie.

### Kontrola laboratoryjna

Zaleca się regularne przeprowadzanie kontroli całkowitej liczby krwinek i płytek krwi.

Stężenie hemoglobiny powinno być oznaczane raz w tygodniu, do czasu stabilizacji w założonym zakresie i ustalenia dawki podtrzymującej. Po przeprowadzeniu jakiegokolwiek zmiany dawkowania należy także przeprowadzać oznaczanie stężenia hemoglobiny raz w tygodniu, do czasu stabilizacji w założonym zakresie. Następnie stężenie hemoglobiny powinno być kontrolowane w regularnych odstępach czasu.

Podczas leczenia produktem Dynepo należy regularnie kontrolować parametry chemiczne krwi, w tym kreatyninę i potas.

### Inne

Pomimo, że w przypadku stosowania produktu Dynepo nie obserwowano reakcji anafilaktycznej, reakcje takie mogą wystąpić po stosowaniu erytropoetyny. Z tego względu zaleca się, aby pierwszą dawkę podawać pod kontrolą lekarza.

U pacjentów ze stwardnieniem miażdżycopochodnym nerki, nie poddawanych jeszcze dializie, stosowanie produktu Dynepo powinno być ustalane indywidualnie, ponieważ nie można z całą pewnością wykluczyć przyspieszenia rozwoju niewydolności nerek.

Podczas hemodializy pacjenci leczeni produktem Dynepo mogą wymagać zwiększenia dawek środków przeciwzakrzepowych, w celu zapobiegania wykrzepianiu w przetocze tętniczo-żylnej.

Niezgodne ze wskazaniami zastosowanie epoetyny przez osoby zdrowe może spowodować nadmierne zwiększenie stężenia hemoglobiny i hematokrytu. Może się to wiązać z zagrażającymi życiu powikłaniami sercowo-naczyniowymi.

## **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

W czasie podawania produktu Dynepo w trakcie badań klinicznych nie odnotowano żadnych interakcji.

## **4.6. Ciąża i laktacja**

Ciąża: badania na zwierzętach są niewystarczające do określenia wpływu na ciążę (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane. Należy zachować ostrożność przy przypisywaniu produktu kobietom w ciąży. W przypadku stosowania produktu w okresie ciąży, należy rozważyć równoczesne stosowanie substytucji żelazem u matki.

Laktacja: nie wiadomo, czy produkt Dynepo jest wydzielany z mlekiem kobiet. Ponieważ wiele związków wydzielają się z mlekiem kobiet, należy zalecić ostrożność w czasie stosowania produktu Dynepo u kobiet karmiących piersią.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu**

Dynepo nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

## **4.8 Działania niepożądane**

Działania niepożądane występują zazwyczaj u około 10% pacjentów. Do najczęściej występujących działań niepożądanych należą nadciśnienie, zakrzepica związana z dostępem naczyniowym oraz bóle głowy. Doświadczenie kliniczne z epoetynami wskazuje, że ryzyko wystąpienia nadciśnienia i zakrzepicy można zredukować przez miareczkowanie dawki w celu utrzymania stężenia hemoglobiny w zakresie 10-12 g/dl.

Częstość występowania objawów niepożądanych podczas leczenia produktem Dynepo podano w tabeli poniżej. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem:

| <b><u>Układ organizmu</u></b>                | <b><u>Częste (&gt;1/100, &lt;1/10)</u></b> | <b><u>Niezbyt częste (&gt;1/1 000, &lt;1/100)</u></b>                               | <b><u>Rzadkie (&gt;1/10 000, &lt;1/1000)</u></b> |
|----------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego:          |                                            | Policytemia<br>Trombocytoza                                                         |                                                  |
| Zaburzenia układu nerwowego:                 | Ból głowy                                  |                                                                                     | Drgawki                                          |
| Zaburzenia naczyniowe:                       | Nadciśnienie                               |                                                                                     |                                                  |
| Zaburzenia żołądka i jelit:                  |                                            | Biegunka<br>Nudności                                                                |                                                  |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:        |                                            | Świąd                                                                               |                                                  |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: | Zakrzepica związana z dostępem naczyniowym | Ból<br>Reakcja w miejscu wstrzyknięcia (np. ból, krwawienie)<br>Zespół grypopodobny |                                                  |

Odnotowano podwyższone poziomy parametrów biochemicznych surowicy, w tym również kreatyniny i potasu (patrz punkt 4.4).

#### **4.9 Przedawkowanie**

Nie określono maksymalnej dawki epoetyny delta, która może być bezpiecznie podawana w dawce pojedynczej lub dawkach wielokrotnych.

Jeśli wartości hemoglobiny/hematokrytu nie są dokładnie monitorowane i dawkowanie nie jest odpowiednio dostosowane, leczenie może wywołać policytemię. W przypadku przekroczenia ustalonego zakresu docelowego, leczenie epoetyną delta powinno być okresowo wstrzymane, aż do czasu ponownego uzyskania wartości hemoglobiny/hematokrytu mieszczących się w docelowym zakresie. Epoetyna delta może być podana ponownie w mniejszych dawkach (patrz punkt 4.2).

W przypadku wystąpienia ciężkiej policytemii, do obniżenia stężenia hemoglobiny wskazane mogą być metody konwencjonalne (flebotomia).

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1. Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: produkty stosowane w niedokrwistości - kod ATC: B03XA.

Erytropoetyna jest glikoproteiną, która stymuluje tworzenie się erytrocytów z prekursorów kompartmentu komórek macierzystych. Działa ona jako czynnik stymulujący mitozę i hormon różnicowania.

Biologiczną skuteczność erytropoetyny wykazano po podaniu dożylnym i podskórnym na różnych modelach zwierzęcych *in vivo* (szczury i psy). Po podaniu epoetyny delta zwiększała się liczba erytrocytów, stężenie Hb i liczba retikulocytów, jak też szybkość inkorporacji <sup>59</sup>Fe.

W czasie badań klinicznych, w oparciu o ocenę odpowiedzi klinicznej u ludzi, nie stwierdzono objawów rozwoju przeciwciał neutralizujących epoetynę delta.

Po przerwaniu podawania, parametry erytropoezy powracają do poziomów sprzed leczenia w okresie trwającym 1 - 3 miesiące. Podanie podskórne powoduje podobny mechanizm stymulacji erytropoezy do występującego po podaniu dożylnym.

#### Pacjenci z nowotworami

Dynepo nie należy podawać pacjentom cierpiącym na niedokrwistość związaną z nowotworem.

Erytropoetyna jest czynnikiem wzrostu, który przede wszystkim stymuluje wytwarzanie czerwonych krwinek. Receptory erytropoetyny mogą występować na powierzchni wielu komórek nowotworowych.

Czas przeżycia i progresję choroby nowotworowej badano w ramach pięciu dużych kontrolowanych badań klinicznych nad epoetyną alfa, beta i darbepoetyną alfa obejmujących łącznie 2 833 pacjentów, z których cztery były badaniami z podwójnie ślepą próbą kontrolowanymi placebo, a jedno było badaniem otwartym. Dwa z badań rekrutowały pacjentów poddawanych chemioterapii. Docelowe stężenie hemoglobiny w dwóch badaniach wynosiło >13 g/dl, a w pozostałych trzech badaniach 12-14 g/dl. W badaniu otwartym nie odnotowano różnicy pomiędzy całkowitym czasem przeżycia pacjentów leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną a grupami kontrolnymi. W czterech badaniach kontrolowanych placebo współczynnik ryzyka dla całkowitego czasu przeżycia wynosił pomiędzy 1,25 a 2,47 na korzyść grup kontrolnych. Badania te wykazały stały, niewyjaśniony, statystycznie istotny wzrost śmiertelności u pacjentów cierpiących na niedokrwistość związaną z różnymi powszechnie występującymi nowotworami, którym podawano rekombinowaną ludzką erytropoetyną, w porównaniu z grupami kontrolnymi. Wyniku całkowitego czasu przeżycia w tych badaniach nie można było wyjaśnić w sposób zadowalający różnicami w występowaniu przypadków zakrzepicy i związanych z nią powikłań pomiędzy pacjentami, którym podano rekombinowaną ludzką erytropoetynę, a grupą kontrolną.

Przeprowadzono także przegląd systematyczny z udziałem ponad 9000 pacjentów z nowotworami, uczestniczących w 57 badaniach klinicznych. Metaanaliza danych dotyczących całkowitego czasu przeżycia dała estymację punktową współczynnika ryzyka w wysokości 1,08 na korzyść grup kontrolnych (95% CI (przedział ufności): 0,99; 1,18; 42 badania na 8167 pacjentach). Odnotowano podwyższone ryzyko względne (RR) incydentów zakrzepowo-zatorowych (RR 1,67; 95% CI: 1,35; 2,06; 35 badań na 6769 pacjentach) u pacjentów leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną. Istnieją zatem spójne dowody sugerujące, że podawanie pacjentom z nowotworami rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny może wyrządzić im znaczną szkodę. Stopień, w jakim wyniki te mogą dotyczyć podawania rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny pacjentom z nowotworami leczonymi chemioterapią w celu osiągnięcia stężenia hemoglobiny poniżej 13 g/dl jest niejasny, ponieważ zweryfikowane dane uwzględniały niewielu pacjentów z powyższymi cechami. Nie zbadano wyników dotyczących czasu przeżycia i progresji choroby nowotworowej u pacjentów leczonych Dynepo z powodu niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek. Stopień, w jakim wyniki omawianych powyżej badań klinicznych mogą dotyczyć wspomnianej populacji pacjentów jest niejasny, biorąc pod uwagę zwłaszcza fakt, że dawki leku podawane w przypadku wskazań dotyczących nerek są niższe niż w przypadku wskazań związanych z chorobą nowotworową.

#### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Farmakokinetykę erytropoetyny po podaniu epoetyny delta badano zarówno u zdrowych ochotników, jak też u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. Po dawkach podawanych dożylnie objętość dystrybucji jest bliska całkowitej objętości krwi i waha się w granicach od 0,063 do 0,097 l/kg. Okres półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów waha się od 4,7 do 13,2 godzin. U zdrowych ochotników okres ten jest w przybliżeniu o około 50% krótszy. Dające się zmierzyć stężenia erytropoetyny utrzymują się w surowicy przez co najmniej 24 godziny po podaniu dawek w zakresie od 50 j.m./kg mc. do 300 j.m./kg mc. Po podaniu epoetyny delta u pacjentów otrzymujących dożylnie

dawki od 50 j.m./kg mc. do 300 j.m./kg mc. wpływ erytropoetyny zwiększa się proporcjonalnie. Nie obserwowano kumulowania epoetyny delta po wielokrotnym dożylnym podaniu trzy razy w tygodniu.

Maksymalne stężenia w surowicy po podskórnym podaniu epoetyny delta wystąpiły pomiędzy 8. a 36. godziną po wstrzyknięciu. Okres półtrwania epoetyny delta podanej podskórną jest wydłużony w porównaniu z okresem półtrwania po podaniu dożylnym i waha się u pacjentów w zakresie od 27 do 33 godzin. Biodostępność podskórną podanej epoetyny delta mieści się pomiędzy 26% i 36%.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Badania na zwierzętach, dotyczące zarówno produktu Dynepo, jak też epoetyny alfa, przeprowadzone na ciężarnych samicach szczura i królika, nie wykazały żadnego działania teratogenne. Stwierdzono jednak specyficzny dla tej klasy leków przemijający wpływ na wzrost i hematopoezę u potomstwa. Poza badaniami klinicznymi wpływ zaobserwowano wyłącznie przy kontakcie uznanym za przekraczający maksymalne dawki dla ludzi, co ma niewielkie znaczenie dla zastosowania klinicznego.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1. Wykaz substancji pomocniczych**

sodu dwuwodorofosforan, jednowodny  
sodu wodorofosforan, siedmiowodny  
polisorbat 20  
sodu chlorek  
woda do wstrzykiwań

### **6.2. Niezgodności farmaceutyczne**

Z uwagi na brak badań nad zgodnością produktów, niniejszego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami.

### **6.3 Okres trwałości**

2 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać. Strzykawki przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Nieotwarte ampułko-strzykawki można przechowywać poza lodówką jednorazowo przez maksymalny okres do 5 dni w temperaturze poniżej 25 °C. Powtórna data przydatności do użycia po przechowywaniu w temperaturze poniżej 25 °C nie może przekraczać daty przydatności wyznaczonej zgodnie z 24-miesięcznym okresem przechowywania. Po 5 dniach przechowywania w temperaturze poniżej 25 °C ampułko-strzykawki należy wyrzucić.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Ampułko-strzykawka ze szkła typu I z zatyczką z kauczuku bromobutyłowego, igła ze stali nierdzewnej 27 G ze sztywną kauczukowo-polistyrenową osłoną igły, polistyrenowy tłoczek i osłona zabezpieczająca igłę. Dostępne są opakowania zawierające 6 ampułko-strzykawek.

## **6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania**

Jakiegokolwiek produkty, które nie zostały zużyte lub odpadki powinny zostać usunięte zgodnie z lokalnymi wymaganiami.

W przypadku podawania podskórnego miejsce wstrzyknięcia powinno być zmieniane do każdego podania.

Przed użyciem należy obejrzeć ampulko-strzykawkę. Można jej użyć wyłącznie wówczas, gdy roztwór jest przejrzysty, bezbarwny, nie zawiera widocznych stałych cząstek, oraz gdy ma konsystencję wody.

Nie wstrząsać strzykawką. Dłuższe energiczne wstrząsy mogą spowodować denaturację substancji czynnej.

Strzykawka jest fabrycznie połączona z osłoną zabezpieczającą igłę, chroniącą przed ukłuciem. Nie wpływa to na funkcjonowanie strzykawki, a strzykawkę można obracać w urządzeniu. Wstrzyknąć wymaganą ilość roztworu. Po wykonaniu zastrzyku, osłona zabezpieczająca igły zakrywa igłę podczas zwalniania tłoku. Należy pozwolić na przesuwanie się strzykawki ku górze, aż cała igła zostanie osłonięta.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/02/211/005

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia: 18 marzec 2002

Data przedłużenia pozwolenia: 18 marzec 2007

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHRAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA SUBSTANCJI BIOLOGICZNIE CZYNNEJ ORAZ  
WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

## **A. WYTWÓRCA SUBSTANCJI BIOLOGICZNIE CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórcy substancji biologicznie czynnej

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

### Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

## **B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

### **• KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na podstawie zastrzeżonej recepty (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, ustęp 4.2).

### **• WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nie dotyczy.

### **• INNE WARUNKI**

Podmiot posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zobowiązuje się do przeprowadzenia badań oraz dodatkowych czynności z zakresu monitorowania działań niepożądanych leku wyszczególnionych w planie nadzoru farmaceutycznego.

Należy przedłożyć uaktualniony plan zarządzania ryzykiem zgodny z wytyczną Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) dla systemów zarządzania ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, poza tym rutynowe aktualizacje planu zarządzania ryzykiem należy przedkładać co roku aż do rozpoczęcia trzyrocznego cyklu PSUR (Okresowego Raportu o Bezpieczeństwie Produktu Leczniczego).

### **ANEKS III**

#### **OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

### OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE

#### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dynepo 1 000 j.m./0,5 ml, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce  
Epoetyna delta

#### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Ampulko-strzykawka zawierająca dawkę 1 000 j.m. w 0,5 ml (2 000 j.m./ml) substancji czynnej epoetyny delta.

#### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu dwuwodorofosforan jednowodny, sodu wodorofosforan siedmiowodny, sodu chlorek, polisorbit 20, woda do wstrzykiwań.

#### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań, 0,5ml epoetyny delta w ampulko-strzykawce: 6 sztuk w opakowaniu.

#### 5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Do stosowania dożylnego lub podskórnego.

#### 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

#### 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Stosować jedynie przejrzyste i bezbarwne roztwory. Przed zastosowaniem leku należy przeczytać ulotkę dołączoną do opakowania.

#### 8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

#### 9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać. Strzykawki przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIE  
ZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO  
ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

Lek tylko do jednorazowego użycia. Nie stosować resztek nie zużytego płynu.

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/02/211/001

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA W ALFABECIE BRAILLE'A**

Dynepo 1000

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**BLISTRY**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Dynepo 1 000 j.m./0,5 ml  
Do wstrzykiwań  
Epoetyna delta

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE INFORMACJE**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**EYKIETA NA STRZYKAWCE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA, JEŚLI  
KONIECZNE**

Dynepo 1 000 j.m./0,5 ml  
Do wstrzykiwań  
Epoetyna delta  
iv./sc.

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

0,5 ml (2 000 j.m./ml)

**6. INNE INFORMACJE**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Dynepo 2 000 j.m./0,5 ml, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)**

Ampułko-strzykawka zawierająca dawkę 2 000 j.m. w 0,5 ml (4 000 j.m./ml) substancji czynnej epoetyny delta.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: sodu dwuwodorofosforan jednowodny, sodu wodorofosforan siedmiowodny, sodu chlorek, polisorbat 20, woda do wstrzykiwań.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Roztwór do wstrzykiwań, 0,5ml epoetyny delta w ampułko-strzykawce: 6 sztuk w opakowaniu.

**5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA**

Do stosowania dożylnego lub podskórnego.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

Stosować jedynie przejrzyste i bezbarwne roztwory. Przed zastosowaniem leku należy przeczytać ulotkę dołączoną do opakowania.

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać. Strzykawki przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIE  
ZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO  
ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

Lek tylko do jednorazowego użycia. Nie stosować resztek nie zużytego płynu.

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/02/211/002

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA W ALFABECIE BRAILLE'A**

Dynepo 2000

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**BLISTRY**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Dynepo 2 000 j.m./0,5 ml  
Do wstrzykiwań  
Epoetyna delta

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE INFORMACJE**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**EYKIETA NA STRZYKAWCE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA, JEŚLI  
KONIECZNE**

Dynepo 2 000 j.m./0,5 ml  
Do wstrzykiwań  
Epoetyna delta  
iv./sc.

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

0,5 ml (4 000 j.m./ml)

**6. INNE INFORMACJE**

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Dynepo 3 000 j.m./0,3 ml, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce  
Epoetyna delta

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)**

Ampulko-strzykawka zawierająca dawkę 3 000 j.m. w 0,3 ml (10 000 j.m./ml) substancji czynnej epoetyny delta.

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: sodu dwuwodorofosforan jednowodny, sodu wodorofosforan siedmiowodny, sodu chlorek, polisorbat 20, woda do wstrzykiwań.

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Roztwór do wstrzykiwań, 0,3ml epoetyny delta w ampulko-strzykawce: 6 sztuk w opakowaniu.

#### **5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA**

Do stosowania dożylnego lub podskórnego.

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

Stosować jedynie przejrzyste i bezbarwne roztwory. Przed zastosowaniem leku należy przeczytać ulotkę dołączoną do opakowania.

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

#### **9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać. Strzykawki przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIE ZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

Lek tylko do jednorazowego użycia. Nie stosować resztek nie zużytego płynu.

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/02/211/003

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA W ALFABECIE BRAILLE'A**

Dynepo 3000

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**BLISTRY**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Dynepo 3 000 j.m./0,3 ml  
Do wstrzykiwań  
Epoetyna delta

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE INFORMACJE**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**EYKIETA NA STRZYKAWCE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA, JEŚLI  
KONIECZNE**

Dynepo 3 000 j.m./0,3 ml  
Do wstrzykiwań  
Epoetyna delta  
iv./sc.

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

0,3 ml (10 000 j.m./ml)

**6. INNE INFORMACJE**

## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

### OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE

#### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dynepo 4 000 j.m./0,4 ml, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce  
Epoetyna delta

#### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Ampulko-strzykawka zawierająca dawkę 4 000 j.m. w 0,4 ml (10 000 j.m./ml) substancji czynnej epoetyny delta.

#### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu dwuwodorofosforan jednowodny, sodu wodorofosforan siedmiowodny, sodu chlorek, polisorbat 20, woda do wstrzykiwań.

#### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań, 0,4ml epoetyny delta w ampulko-strzykawce: 6 sztuk w opakowaniu.

#### 5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Do stosowania dożylnego lub podskórnego.

#### 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

#### 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Stosować jedynie przejrzyste i bezbarwne roztwory. Przed zastosowaniem leku należy przeczytać ulotkę dołączoną do opakowania.

#### 8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

#### 9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać. Strzykawki przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIE ZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

Lek tylko do jednorazowego użycia. Nie stosować resztek nie zużytego płynu.

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/02/211/004

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA W ALFABECIE BRAILLE'A**

Dynepo 4000

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**BLISTRY**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Dynepo 4 000 j.m./0,4 ml  
Do wstrzykiwań  
Epoetyna delta

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE INFORMACJE**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**EYKIETA NA STRZYKAWCE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA, JEŚLI  
KONIECZNE**

Dynepo 4 000 j.m./0,4 ml  
Do wstrzykiwań  
Epoetyna delta  
iv./sc.

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

0,4 ml (10 000 j.m./ml)

**6. INNE INFORMACJE**

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Dynepo 5 000 j.m./0,5 ml, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce  
Epoetyna delta

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)**

Ampulko-strzykawka zawierająca dawkę 5 000 j.m. w 0,5 ml (10 000 j.m./ml) substancji czynnej epoetyny delta.

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: sodu dwuwodorofosforan jednowodny, sodu wodorofosforan siedmiowodny, sodu chlorek, polisorbat 20, woda do wstrzykiwań.

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Roztwór do wstrzykiwań, 0,5ml epoetyny delta w ampulko-strzykawce: 6 sztuk w opakowaniu.

#### **5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA**

Do stosowania dożylnego lub podskórnego.

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

Stosować jedynie przejrzyste i bezbarwne roztwory. Przed zastosowaniem leku należy przeczytać ulotkę dołączoną do opakowania.

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

#### **9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać. Strzykawki przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIE ZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

Lek tylko do jednorazowego użycia. Nie stosować resztek nie zużytego płynu.

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/02/211/010

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA W ALFABECIE BRAILLE'A**

Dynepo 5000

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**BLISTRY**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Dynepo 5 000 j.m./0,5 ml  
Do wstrzykiwań  
Epoetyna delta

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE INFORMACJE**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**EYKIETA NA STRZYKAWCE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA, JEŚLI  
KONIECZNE**

Dynepo 5 000 j.m./0,5 ml  
Do wstrzykiwań  
Epoetyna delta  
iv./sc.

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

0,5 ml (10 000 j.m./ml)

**6. INNE INFORMACJE**

## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

### OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE

#### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dynepo 6 000 j.m./0,3 ml, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce  
Epoetyna delta

#### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Ampulko-strzykawka zawierająca dawkę 6 000 j.m. w 0,3 ml (20 000 j.m./ml) substancji czynnej epoetyny delta.

#### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu dwuwodorofosforan jednowodny, sodu wodorofosforan siedmiowodny, sodu chlorek, polisorbat 20, woda do wstrzykiwań.

#### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań, 0,3ml epoetyny delta w ampulko-strzykawce: 6 sztuk w opakowaniu.

#### 5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Do stosowania dożylnego lub podskórnego.

#### 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

#### 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Stosować jedynie przejrzyste i bezbarwne roztwory. Przed zastosowaniem leku należy przeczytać ulotkę dołączoną do opakowania.

#### 8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

#### 9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać. Strzykawki przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIE  
ZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO  
ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

Lek tylko do jednorazowego użycia. Nie stosować resztek nie zużytego płynu.

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/02/211/011

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA W ALFABECIE BRAILLE'A**

Dynepo 6000

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**BLISTRY**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Dynepo 6 000 j.m./0,3 ml  
Do wstrzykiwań  
Epoetyna delta

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE INFORMACJE**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**EYKIETA NA STRZYKAWCE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA, JEŚLI  
KONIECZNE**

Dynepo 6 000 j.m./0,3 ml  
Do wstrzykiwań  
Epoetyna delta  
iv./sc.

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

0,3 ml (20 000 j.m./ml)

**6. INNE INFORMACJE**

## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

### OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE

#### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dynepo 8 000 j.m./0,4 ml, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce  
Epoetyna delta

#### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Ampulko-strzykawka zawierająca dawkę 8 000 j.m. w 0,4 ml (20 000 j.m./ml) substancji czynnej epoetyny delta.

#### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu dwuwodorofosforan jednowodny, sodu wodorofosforan siedmiowodny, sodu chlorek, polisorbat 20, woda do wstrzykiwań.

#### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań, 0,4ml epoetyny delta w ampulko-strzykawce: 6 sztuk w opakowaniu.

#### 5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Do stosowania dożylnego lub podskórnego.

#### 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

#### 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Stosować jedynie przejrzyste i bezbarwne roztwory. Przed zastosowaniem leku należy przeczytać ulotkę dołączoną do opakowania.

#### 8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

#### 9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać. Strzykawki przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

|                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIE ZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Lek tylko do jednorazowego użycia. Nie stosować resztek nie zużytego płynu.

|                                                    |
|----------------------------------------------------|
| <b>11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO</b> |
|----------------------------------------------------|

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

|                                                                |
|----------------------------------------------------------------|
| <b>12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU</b> |
|----------------------------------------------------------------|

EU/1/02/211/012

|                        |
|------------------------|
| <b>13. NUMER SERII</b> |
|------------------------|

Nr serii (Lot)

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI</b> |
|----------------------------------|

Lek wydawany na receptę.

|                              |
|------------------------------|
| <b>15. INSTRUKCJA UŻYCIA</b> |
|------------------------------|

|                                             |
|---------------------------------------------|
| <b>16. INFORMACJA W ALFABECIE BRAILLE'A</b> |
|---------------------------------------------|

Dynepo 8000

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**BLISTRY**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Dynepo 8 000 j.m./0,4 ml  
Do wstrzykiwań  
Epoetyna delta

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE INFORMACJE**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**EYKIETA NA STRZYKAWCE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA, JEŚLI  
KONIECZNE**

Dynepo 8 000 j.m./0,4 ml  
Do wstrzykiwań  
Epoetyna delta  
iv./sc.

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

0,4 ml (20 000 j.m./ml)

**6. INNE INFORMACJE**

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Dynepo 10 000 j.m./0,5 ml, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce  
Epoetyna delta

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)**

Ampułko-strzykawka zawierająca dawkę 10 000 j.m. w 0,5 ml (20 000 j.m./ml) substancji czynnej  
epoetyny delta.

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: sodu dwuwodorofosforan jednowodny, sodu wodorofosforan siedmiowodny,  
sodu chlorek, polisorbat 20, woda do wstrzykiwań.

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Roztwór do wstrzykiwań, 0,5ml epoetyny delta w ampułko-strzykawce: 6 sztuk w opakowaniu.

#### **5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA**

Do stosowania dożylnego lub podskórnego.

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

Stosować jedynie przejrzyste i bezbarwne roztwory. Przed zastosowaniem leku należy przeczytać  
ulotkę dołączoną do opakowania.

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

#### **9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać. Strzykawki przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed  
światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIE ZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

Lek tylko do jednorazowego użycia. Nie stosować resztek nie zużytego płynu.

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/02/211/005

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA W ALFABECIE BRAILLE'A**

Dynepo 10000

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**BLISTRY**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Dynepo 10 000 j.m./0,5 ml  
Do wstrzykiwań  
Epoetyna delta

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE INFORMACJE**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**EYKIETA NA STRZYKAWCE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA, JEŚLI  
KONIECZNE**

Dynepo 10 000 j.m./0,5 ml  
Do wstrzykiwań  
Epoetyna delta  
iv./sc.

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

0,5 ml (20 000 j.m./ml)

**6. INNE INFORMACJE**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

## ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Dynepo 1 000 j.m./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce  
Dynepo 2 000 j.m./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce  
Dynepo 3 000 j.m./0,3 ml roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce  
Dynepo 4 000 j.m./0,4 ml roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce  
Dynepo 5 000 j.m./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce  
Dynepo 6 000 j.m./0,3 ml roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce  
Dynepo 8 000 j.m./0,4 ml roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce  
Dynepo 10 000 j.m./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce

Epoetyna delta

**Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza prowadzącego lub farmaceuty, gdy potrzebna jest jakakolwiek rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

### Spis treści ulotki:

1. Co to jest Dynepo i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Dynepo
3. Jak stosować Dynepo
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Dynepo
6. Inne informacje

## 1. CO TO JEST DYNEPO I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Epoetyna delta jest ludzką erytropoetyną wytwarzaną w procesie technologicznym zwanym aktywacją genową, w którym wykorzystuje się linię komórek ludzkich.

Epoetyna delta jest hormonem, który stymuluje wytwarzanie czerwonych krwinek w szpiku kostnym. Krwinki czerwone odgrywają bardzo ważną rolę, ponieważ zawierają hemoglobinę, białko, które transportuje tlen w organizmie.

Dynepo używany jest w leczeniu objawów niedokrwistości (w tym zmęczenia, osłabienia i duszności), związanych z przewlekłą niewydolnością nerek u pacjentów dorosłych. Niedokrwistość jest zaburzeniem dotyczącym krwi charakteryzującym się obniżeniem liczby krwinek czerwonych. Dynepo może być stosowany u pacjentów poddawanych dializie (metoda oczyszczania krwi) lub u pacjentów niedializowanych.

## 2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU DYNEPO

### Kiedy nie stosować leku Dynepo

- jeśli stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na epoetynę delta lub którykolwiek z pozostałych składników leku Dynepo;
- jeśli występują kłopoty z utrzymaniem prawidłowego ciśnienia krwi.

### Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując Dynepo

Lekarz będzie dokładnie śledził stężenie hemoglobiny, w celu utrzymania go w docelowym zakresie pomiędzy 10 a 12 g/dl i w związku z tym być może zajdzie potrzeba odpowiedniego dostosowania dawki Dynepo. Niekiedy indywidualny poziom hemoglobiny może znajdować się powyżej lub poniżej wspomnianego zalecanego poziomu docelowego. Lekarz dostosuje dawkę leku, aby stężenie

hemoglobiny nie utrzymywało się stale na poziomie powyżej 12 g/dl, co może być związane z wystąpieniem podwyższonego ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych (np. zawałów serca).

Przed zastosowaniem Dynepo i w czasie jego stosowania konieczne jest dokładne sprawdzanie ciśnienia krwi. Jeśli ciśnienie krwi zwiększa się, lekarz prowadzący może przepisać leki obniżające ciśnienie lub podwyższyć dawki już przyjmowanych leków obniżających ciśnienie krwi. Może także zajść konieczność zmniejszenia dawki Dynepo lub zaprzestania leczenia na krótki okres czasu.

Jeśli wystąpi silny ból głowy, kłujące bóle lub napady migrenopodobne, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym. Może to być wynikiem znacznego podwyższenia ciśnienia krwi.

W czasie leczenia lekiem Dynepo lekarz prowadzący sprawdzi stężenie żelaza we krwi i może zalecić przyjmowanie żelaza.

Lekarz prowadzący będzie kontrolował stężenia różnych związków chemicznych we krwi, w tym także kreatyniny i potasu.

W czasie dializy często konieczne jest podwyższenie dawki leku przeciwzakrzepowego, ponieważ zwiększona liczba czerwonych krwinek może spowodować zatkanie przewodów dializacyjnych.

Dynepo może nie być odpowiedni dla pacjentów w wieku poniżej 18 lat lub dla pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.

Nie należy stosować leku Dynepo u osób zdrowych. Mogą u nich wystąpić ciężkie reakcje ze strony serca i naczyń, które mogą skończyć się śmiercią.

Dynepo nie został zatwierdzony do stosowania u pacjentów chorujących na nowotwory (raka).

#### **Stosowanie innych leków**

Należy poinformować lekarza prowadzącego lub farmaceutę o wszystkich aktualnie lub ostatnio przyjmowanych lekach, nawet tych, które wydawane są bez recepty. Jednakże, do chwili obecnej nie odnotowano żadnych interakcji z innymi lekami w czasie leczenia lekiem Dynepo.

Jedzenie ani picie nie mają wpływu na Dynepo.

#### **Ciąża i karmienie piersią**

Należy poinformować lekarza prowadzącego o ciąży lub o karmieniu piersią albo o podejrzeniu ciąży. Lekarz prowadzący rozważy, jakie leczenie będzie najbardziej odpowiednie w okresie ciąży.

#### **Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn**

Nie obserwowano żadnego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

### **3. JAK STOSOWAĆ DYNEPO**

Erytropoetyna może być stosowana przez lekarza prowadzącego mającego doświadczenie w leczeniu niewydolności nerek. Pierwszą dawkę podaje się pod ścisłym nadzorem personelu medycznego, ponieważ rzadko wystąpić mogą reakcje typu alergii.

Lek Dynepo może być podawany dożylnie (do żyły) lub podskórnie (pod skórę). U pacjentów niepoddawanych hemodializie, u których dostęp do żył nie jest szybko dostępny, lek Dynepo podawany jest zwykle podskórnie.

W przypadku podawania podskórnego miejsce wstrzyknięcia należy zmieniać przy każdym zastrzyku.

Dawka leku Dynepo będzie ustalona przez lekarza prowadzącego i zostanie dostosowana do każdego pacjenta indywidualnie.

Lekarz powinien utrzymywać stężenie hemoglobiny w docelowym przedziale między 10 a 12 g/dl. Niekiedy indywidualne stężenie hemoglobiny może znajdować się poniżej lub powyżej wspomnianego zalecanego stężenia docelowego. Jej stężenie nie powinno jednak stale być większe niż 12 g/dl. Lekarz będzie prowadził regularne kontrole, w celu zapewnienia tego, że stosowana jest najmniejsza dawka Dynepo, która pozwala na kontrolowanie objawów niedokrwistości.

Dynepo należy zawsze przyjmować dokładnie według zaleceń lekarza prowadzącego. W razie wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Zazwyczaj stosowana dawka początkowa wynosi 50 j.m./kg mc. trzy razy w tygodniu w przypadku podania dożylnego lub 50 j.m./kg mc. dwa razy w tygodniu w przypadku podania podskórnego.

Następnie lekarz prowadzący ustali dawkę podtrzymującą, aby utrzymać stężenie hemoglobiny w docelowym zakresie.

Głównie z uwagi na czas konieczny do wytworzenia nowych krwinek czerwonych, między ustaleniem dawki, a poprawą niedokrwistości mogą upłynąć około 4 tygodnie. Prawdopodobnie lekarz prowadzący nie będzie zmieniał dawkowania częściej niż raz w miesiącu. Po każdej zmianie dawkowania wykonywane będą częste badania krwi (jeden raz w tygodniu), dopóki stężenie hemoglobiny nie osiągnie docelowego zakresu. Po tym okresie czasu stężenie hemoglobiny będzie sprawdzane w regularnych odstępach czasu.

Terapia Dynepo jest zwykle długotrwała.

#### **W przypadku podania za dużej dawki leku Dynepo**

Lek Dynepo może być stosowany w dużym zakresie dawek. W razie przypadkowego zastosowania większej niż zalecana dawki leku, należy niezwłocznie poinformować o tym lekarza prowadzącego. Konieczne może być kontrolowanie krwi.

#### **W przypadku pominięcia dawki leku Dynepo**

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Kolejną dawkę należy przyjąć w prawidłowym czasie.

#### **W przypadku zaprzestania przyjmowania leku Dynepo**

Nie należy przerywać przyjmowania leku Dynepo zanim nie omówi się skutków z lekarzem lub farmaceutą.

#### **Samodzielne wstrzykiwanie leku Dynepo**

Lekarz prowadzący może zdecydować, że najlepszym sposobem podawania leku jest samodzielne wstrzykiwanie. Lekarz lub pielęgniarzka zademonstruje jak to robić. Nie należy próbować samodzielnie wstrzykiwać leku bez przeszkolenia.

W końcowej części ulotki podano informacje o samodzielnym wstrzykiwaniu leku Dynepo.

## **4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE**

Jak każdy lek, Dynepo może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych, lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Najczęstszymi objawami niepożądanymi obserwowanymi (u 1% do 10% pacjentów) podczas stosowania leku Dynepo są:

- zwiększenie ciśnienia krwi. Nawet u pacjentów z prawidłowym ciśnieniem krwi może nastąpić znaczny wzrost ciśnienia krwi, a istniejące nadciśnienie może się nasilić (patrz 2. Informacje ważne przed zastosowaniem Dynepo).
- u pacjentów poddawanych dializie, w miarę poprawy niedokrwistości może wystąpić zablokowanie przewodów dializatora (zwiększenie liczby czerwonych krwinek). Aby zapobiec wystąpieniu zablokowania, może być często wymagane zwiększenie dawki środka przeciwzakrzepowego.
- ból głowy.

Inne działania niepożądane, które występują niezbyt często (u 0,1% do 1% pacjentów) obejmują swędzenie, ból, reakcje w miejscu wstrzyknięcia (takie jak bolesność i krwawienie), objawy grypopodobne, biegunkę, nudności.

Rzadko opisywano drgawki (rzadziej niż u 1 na 1000 pacjentów).

Lek Dynepo może także powodować zmiany w składzie krwi. Dotyczą one zwiększenia liczby krwinek czerwonych oraz liczby płytek krwi.

Mogą wystąpić także zmiany w składzie chemicznym krwi, w tym również zwiększenie stężeń kreatyniny i potasu.

## 5. JAK PRZECHOWYWAĆ DYNEPO

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie należy stosować po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu kartonowym i na etykiecie strzykawki. Termin ważności jest ostatnim dniem podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C) Pojemnik przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem. Nie zamrażać.

Nieotwarte ampulko-strzykawki można przechowywać poza lodówką jednorazowo przez maksymalny okres do 5 dni w temperaturze poniżej 25°C. 5-dniowy okres musi zakończyć się przed datą przydatności do użycia podaną na opakowaniu i etykiecie strzykawki po słowie 'EXP'. Po 5 dniach przechowywania w temperaturze poniżej 25°C ampulko-strzykawki należy wyrzucić.

Roztwór powinien być przejrzysty, bezbarwny, przypominający wodę i nie zawierać widocznych cząstek. Nie należy go używać, jeśli jest mętny lub widać w nim cząsteczki. Nie wstrząsać strzykawki przed użyciem.

Po pierwszym jednokrotnym użyciu strzykawkę należy wyrzucić.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. DAJSZE INFORMACJE

### Co zawiera lek Dynepo

- Substancją czynną jest epoetyna delta, 0,5 ml roztworu zawiera 1 000 j.m. (jednostek międzynarodowych) (2 000 j.m./ml), 0,5 ml roztworu zawiera 2 000 j.m. (4 000 j.m./ml), 0,3 ml roztworu zawiera 3 000 j.m. (10 000 j.m./ml), 0,4 ml roztworu zawiera 4 000 j.m. (10 000 j.m./ml), 0,5 ml roztworu zawiera 5 000 j.m. (10 000 j.m./ml), 0,3 ml roztworu zawiera 6 000 j.m. (20 000 j.m./ml), 0,4 ml roztworu zawiera 8 000 j.m. (20 000 j.m./ml), lub 0,5 ml roztworu zawiera 10 000 j.m. (20 000 j.m./ml) epoetyny delta.
- Inne składniki leku Dynepo to: sodu dwuwodorofosforan (jednowodny), sodu wodorofosforan (siedmiowodny), polisorbitat 20, sodu chlorek i woda do wstrzykiwań.

Dynepo zawiera poniżej 1 mmol sodu (23mg) na dawkę, tj. jest właściwie „pozbawiony sodu”.

**Jak wygląda lek Dynepo i co zawiera opakowanie**

Roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce.

Dawka roztworu wynosi:

- 1 000 j.m. w 0,5 ml
- 2 000 j.m. w 0,5 ml
- 3 000 j.m. w 0,3 ml
- 4 000 j.m. w 0,4 ml
- 5 000 j.m. w 0,5 ml
- 6 000 j.m. w 0,3 ml
- 8 000 j.m. w 0,4 ml
- 10 000 j.m. w 0,5 ml

Dostępne są opakowania po 6 ampulko-strzykawek.

Dynepo jest przejrzystym, bezbarwnym roztworem przypominającym wodę do wstrzyknięć, zawierającym epoetynę delta.

**Podmiot odpowiedzialny i wytwórca**

Podmiotem odpowiedzialnym za lek Dynepo jest Shire Pharmaceutical Contracts Ltd, Hampshire International Business Park, Chineham, Basingstoke, Hampshire, RG24 8EP, Wielka Brytania

Wytwórcą jest Shire Human Genetic Therapies AB, Åldermansgatan 2, P.O. Box 1117, SE-221 04 Lund, Szwecja.

Aby uzyskać informacje o niniejszym leku należy skontaktować się z miejscowym przedstawicielem podmiotu odpowiedzialnego.

**Belgique/België/Belgien,**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

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

**France**

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

Shire Pharmaceuticals Ltd  
Hampshire International Business Park,  
Chineham, Basingstoke  
Hampshire, RG24 8EP,  
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/ Sími/ 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

**Data zatwierdzenia ulotki**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

**Informacje o samodzielnym wykonaniu zastrzyku z Dynepo**

W niniejszej części podano informacje o samodzielnym wstrzykiwaniu leku Dynepo. Szczególnie ważne jest, aby nie próbować samodzielnie wstrzykiwać leku, jeżeli nie przeszło się specjalnego

przeszkolenia pod nadzorem lekarza lub pielęgniarki. Dynepo zawiera osłonę na igłę dla zapewnienia ochrony użytkownika i jej użycie zostanie wyjaśnione przez lekarza lub pielęgniarkę. W razie wątpliwości lub pytań należy poprosić o pomoc lekarza lub pielęgniarkę.

#### Jak wstrzykiwać sobie lek Dynepo?

Lek należy wstrzykiwać sobie dwa razy w tygodniu w tkankę pod skórę, co nazywa się zastrzykiem podskórnym. Przypisana dawka leku Dynepo zależy od masy ciała i celu leczenia. Dawkę oraz częstotliwość zastrzyków określi lekarz lub pielęgniarka.

#### Potrzebne przedmioty

Do zrobienia zastrzyku podskórnego potrzebna jest nowa ampułko-strzykawka Dynepo z osłoną na igłę.

#### Co należy zrobić przed wstrzyknięciem podskórnym Dynepo?

1. Wyjąć ampułko-strzykawkę Dynepo z lodówki.
2. Nie należy wstrząsać ampułko-strzykawką.
3. Sprawdzić, czy jest to prawidłowa dawka zalecona przez lekarza.
4. Sprawdzić datę ważności podaną na ampułko-strzykawce (EXP). Nie używać, jeżeli minął ostatni dzień podanego miesiąca.
5. Sprawdzić wygląd Dynepo. Lek musi być przejrzysty. Nie należy go używać jeżeli jest mętny lub widoczne są w nim cząsteczki.
6. Aby zapewnić właściwe wstrzykiwanie można odstawić ampułko-strzykawkę na 30 minut, aby nabrała temperatury otoczenia lub delikatnie przytrzymać w ręku przez kilka minut. Nie wolno ogrzewać Dynepo w inny sposób (na przykład w mikrofalówce bądź gorącej wodzie).
7. **Nie wyciągać** strzykawki z opakowania, aż do momentu na chwilę przed wstrzyknięciem.
8. **Dokładnie umyć ręce.**

W wygodnym, dobrze oświetlonym miejscu ułożyć w zasięgu ręki ampułko-strzykawkę Dynepo.

#### Jak przygotować zastrzyk Dynepo?

Przed wstrzyknięciem należy:

1. Przytrzymać zespół strzykawki po bokach urządzenia i ostrożnie, bez przekręcania zdjąć plastikowe opakowanie i gumową osłonę z igły. Nie dotykać igły ani naciskać tłoku.
2. W ampułko-strzykawce jest mały pęcherzyk powietrza. Nie trzeba usuwać powietrza przed zrobieniem zastrzyku. Wstrzyknięcie roztworu z pęcherzykiem nie jest szkodliwe.
3. Można teraz użyć ampułko-strzykawki.

#### Gdzie wstrzykiwać lek?

Najbardziej odpowiednie miejsca do zastrzyków to:

- Górna część uda, oraz
- Brzuch, z wyjątkiem okolic pępka.

Za każdym razem należy zmieniać miejsce wkłucia, aby uniknąć ran w jednym miejscu. Jeżeli zastrzyk wykonuje ktoś inny, można też wykorzystać tył ramion.

#### Jak zrobić sobie zastrzyk?

1. Oczyszczyć skórę, a następnie przytrzymać ją pomiędzy kciukiem i palcem wskazującym, bez ściskania jej.
2. Włożyć całą igłę pod skórę, tak jak pokazywał lekarz lub pielęgniarka.
3. Lekko pociągnąć tłok, żeby sprawdzić, czy nie przebito naczynia krwionośnego. Jeżeli w strzykawce będzie widoczna krew, wyjąć igłę i wbić w innym miejscu.
4. Trzymając zbiornik strzykawki, naciskać tłok powoli i równomiernie, zawsze napinając przy tym skórę.
5. Sprawdzić, czy wstrzykuje się ilość zaleconą przez lekarza prowadzącego lub pielęgniarkę.
6. Po wstrzyknięciu płynu, wyjąć igłę i puścić skórę.

7. Zwolnić tłok, pozwalając, aby strzykawka przesunęła się do góry wewnątrz urządzenia, aż cała igła zostanie osłonięta.
8. Każdej strzykawki używać wyłącznie do jednego zastrzyku.

Należy pamiętać

W razie jakichkolwiek problemów bez wahania należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki o pomoc i radę.

Utylizacja zużytych strzykawek

Strzykawka Dynepo posiada osłonę na igłę, która zapobiega ukłuciom po użyciu, więc nie ma potrzeby podejmowania specjalnych środków ostrożności.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu