

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dynepo 1000 UI/0,5 ml soluție injectabilă în seringă preumplută.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Seringă preumplută a 0,5 ml conținând substanța activă epoetină delta 1000 UI (2000 UI/ml). Epoetina delta este produsă în celulele umane (HT-1080) prin tehnologie de activare a genelor. Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă în seringă preumplută

Soluție limpede, incoloră și de consistența apei.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Dynepo este indicat pentru tratamentul anemiei simptomatice asociată cu insuficiență renală cronică (IRC) la pacienții adulți. Poate fi utilizat la pacienții supuși dializei cât și la pacienții care nu sunt supuși dializei.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Dynepo trebuie inițiat de către medici cu experiență în tratamentul anemiei asociată cu IRC.

Doza de Dynepo trebuie ajustată individual, pentru a menține valoarea hemoglobinei în intervalul țintă de 10 până la 12 g/dl.

Simptomele și sechelele anemiei pot varia în funcție de vârstă, sex și starea generală a bolii; este necesară o evaluare medicală a stării clinice și afecțiunii fiecărui pacient. Dynepo trebuie administrat fie subcutanat, fie intravenos, pentru a crește hemoglobina nu mai mult de 12 g/dl (7,5 mmol/l). La pacienții nedializați este preferabilă utilizarea subcutanată, pentru a se evita puncția venelor periferice.

Datorită variabilității intraindividuale, se pot observa valori ocazionale individuale ale hemoglobinei pentru un pacient, peste sau sub concentrația plasmatică țintă a hemoglobinei. Variabilitatea hemoglobinei trebuie tratată prin ajustarea dozei, luând în considerare valoarea țintă a hemoglobinei cuprinsă între 10 g/dl (6,2 mmol/l) și 12g/dl (7,5 mmol/l). Menținerea pentru o perioadă lungă de timp a concentrației hemoglobinei peste 12 g/dl (7,5 mmol/l) trebuie evitată; ghidurile pentru ajustarea corespunzătoare a dozei când se observă valori ale hemoglobinei mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l) sunt descrise mai jos (vezi mai jos pct. Ajustarea dozei).

O creștere a hemoglobinei mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) pentru o perioadă de patru săptămâni trebuie evitată. Dacă aceasta apare, trebuie făcută ajustarea corespunzătoare a dozei, conform ghidurilor furnizate.

Pacienții trebuie atent monitorizați pentru a se asigura că se utilizează cea mai mică doză aprobată de Dynepo, pentru a se obține controlul adecvat al simptomelor anemiei.

Ajustarea dozei

Doza inițială este de 50 UI/kg de trei ori pe săptămână dacă se administrează intravenos, și de 50 UI/kg de două ori pe săptămână dacă se administrează subcutanat.

Utilizarea eritropoetinei poate să nu fie necesară în timpul primelor trei luni de la inițierea dializei peritoneale, deoarece în această perioadă apare adesea o creștere a valorii hemoglobinei.

Înainte de ajustarea dozei, trebuie lăsat suficient timp pentru a determina modalitatea de răspuns a pacientului la doza de Dynepo. Datorită timpului necesar pentru eritropoeză, poate apărea un interval de aproximativ 4 săptămâni între data ajustării dozei (inițiere, creștere, reducere sau întrerupere) și o modificare semnificativă a valorii hemoglobinei. În consecință, ajustarea dozei nu trebuie efectuată mai des de o dată pe lună, cu excepția cazului în care se impune din punct de vedere clinic.

Doza trebuie redusă cu 25% - 50% sau tratamentul trebuie întrerupt temporar și apoi reînceput cu o doză mai mică, dacă:

- Valoarea hemoglobinei este ≥ 12 g/dl sau
- Rata de creștere a valorii hemoglobinei este > 2 g/dl, în oricare perioadă de 4 săptămâni.

Doza trebuie crescută cu 25 - 50% dacă:

- Valoarea hemoglobinei scade sub 10 g/dl și
- Rata creșterii valorii hemoglobinei este mai mică de 0,7 g/dl, în oricare perioadă de 4 săptămâni.

Administare

Dynepo poate fi administrat intravenos sau subcutanat. Autoadministrarea subcutanată se poate efectua după instruirea pacientului de către un profesionist din domeniul medical.

Doza săptămânală necesară de Dynepo este mai mică atunci când Dynepo se administrează subcutanat, comparativ cu administrarea intravenoasă.

Pentru injecțiile subcutanate, întreaga lungime a acului trebuie introdusă perpendicular într-un pli al pielii făcut între degetul mare și cel arătător, pliul pielii fiind ținut pe tot parcursul injecției.

Seringa trebuie aruncată după prima utilizare.

Grupe speciale de pacienți

Dynepo nu este indicat pentru tratamentul anemiei asociate cancerului (vezi pct. 4.4)

Nu sunt necesare ajustări speciale ale dozei la pacienții vârstnici.

La pacienții cu siclemie homozigotă și insuficiență renală trebuie, dacă este posibil, să se mențină o valoare totală a hemoglobinei între 7 și 9 g/dl.

Experiența privind utilizarea la copii este limitată.

Datorită experienței limitate, eficacitatea și siguranța medicamentului Dynepo nu au putut fi evaluate la pacienții cu insuficiență hepatică.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

Hipertensiune arterială necontrolată.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

La pacienții cu insuficiență renală cronică, concentrația de menținere a hemoglobinei nu trebuie să depășească limita superioară a concentrației țintă a hemoglobinei, recomandată la pct. 4.2.

În studiile clinice s-a observat un risc crescut de deces și evenimente cardio-vasculare grave, atunci când s-au administrat factori de stimulare a eritropoezei pentru a atinge o concentrație a hemoglobinei mai mare de 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Studiile clinice controlate nu au arătat beneficii semnificative datorate administrării de epotine, atunci când concentrația hemoglobinei este crescută peste valoarea necesară, în controlul simptomelor anemiei și a evitării transfuziei sanguine.

Hipertensiune arterială

Majoritatea pacienților cu insuficiență renală cronică au în antecedente hipertensiune arterială. Pacienții tratați cu Dynepo pot prezenta creșterea tensiunii arteriale sau agravarea hipertensiunii arteriale existente.

De aceea, la pacienții tratați cu Dynepo, tensiunea arterială trebuie monitorizată și controlată îndeaproape. Tensiunea arterială trebuie controlată în mod adecvat înainte de începerea tratamentului și pe parcursul tratamentului, pentru a preveni complicații acute cum sunt encefalopatia hipertensivă și complicațiile conexe (convulsii, accident vascular cerebral). Dacă apar astfel de reacții, acestea necesită atenția imediată a medicului și terapie medicală intensivă. O atenție deosebită trebuie acordată cefaleei de tip atac migrenos - ca posibil semnal de atenționare.

Creșterea tensiunii arteriale poate necesita tratament cu medicamente antihipertensive sau creșterea dozei medicamentelor antihipertensive utilizate. În plus, trebuie luată în considerare o reducere a dozei de Dynepo administrată. În cazul în care valorile tensiunii arteriale rămân crescute, poate fi necesară o întrerupere temporară a tratamentului cu Dynepo.

Imediat ce hipertensiunea arterială este controlată cu un tratament mai intens, tratamentul cu Dynepo trebuie reînceput cu o doză mică.

Evaluarea fierului

În timpul tratamentului cu Dynepo, poate apărea un deficit de fier, absolut sau funcțional. Aceasta este cea mai frecventă cauză a unui răspuns incomplet la tratamentul cu eritropoetină.

De aceea, înainte și în timpul tratamentului cu Dynepo, trebuie evaluate rezervele de fier ale pacienților, inclusiv saturația transferinei și valoarea serică a feritinei. Saturația transferinei trebuie să fie de cel puțin 20%, iar feritina trebuie să fie de cel puțin 100 ng/ml. Dacă saturația transferinei este sub 20%, sau dacă feritina este sub 100 ng/ml, este necesară administrarea de fier. Teoretic, toți pacienții vor avea în cele din urmă nevoie de un supliment de fier pentru a crește sau menține saturația transferinei și feritina la valori care vor ajuta în mod corespunzător eritropoeza stimulată de Dynepo. Anemia la pacienții rezistenți sau mai puțin responsivi la tratamentul cu epoetină în doză de 20000 UI/săptămână, trebuie investigată, inclusiv printr-un consult hematologic.

La pacienții cu valori crescute ale fierului care nu răspund în mod corespunzător la tratamentul cu Dynepo, trebuie evaluate și tratate următoarele afecțiuni, dacă este necesar:

- Infecție/inflamație
- Pierdere ocultă de sânge
- Hiperparatiroidism/Osteită fibrochistică
- Intoxicație cu aluminiu
- Hemoglobinopatii, cum sunt talasemie sau anemie falciformă
- Deficite de vitamine, adică deficite de acid folic sau vitamina B12
- Hemoliză
- Afecțiuni maligne, inclusiv mielom multiplu și sindrom mielodisplazic
- Malnutriție

Monitorizare de laborator

Se recomandă efectuarea periodică a hemoleucogramei complete, inclusiv număratoarea trombocitelor.

Valoarea hemoglobinei trebuie determinată o dată pe săptămână până când se stabilizează în intervalul țintă sugerat și doza de întreținere a fost stabilită. De asemenea, după orice ajustare a dozei, valoarea hemoglobinei trebuie determinată săptămânal până la stabilizarea în intervalul țintă. Apoi, valoarea hemoglobinei trebuie monitorizată la intervale regulate.

Valorile chimiei serice, inclusiv creatinina și potasiul, trebuie monitorizate periodic pe parcursul tratamentului cu Dynepo.

Altele

Cu toate că nu s-a observat în cazul medicamentului Dynepo, întrucât pot apărea reacții anafilactice cu eritropoetină, se recomandă ca administrarea primei doze să se facă sub supraveghere medicală.

Utilizarea medicamentului Dynepo la pacienții cu nefroscleroză care nu sunt încă supuși dializei trebuie definită individual, deoarece nu se poate exclude o posibilă accelerare a progresiei insuficienței renale.

În timpul hemodializei, este posibil ca pacienții tratați cu Dynepo să necesite un tratament anticoagulant intens, pentru a preveni coagularea în șuntul arterio-venos.

Utilizarea necorespunzătoare a epoetinei de către persoanele sănătoase poate duce la o creștere excesivă a hemoglobinei și hematocritului. Acest lucru poate fi asociat complicațiilor cardiovasculare letale

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Nu s-au raportat interacțiuni în timpul tratamentului cu Dynepo, în cadrul studiilor clinice.

4.6 Sarcina și alăptarea

Sarcina: Studiile la animale cu privire la efectele asupra sarcinii sunt insuficiente (vezi pct. 5.3). Nu se cunosc potențialele riscuri pentru oameni. Prescrierea medicamentului la femeile gravide trebuie făcută cu prudență. În cazul utilizării în timpul sarcinii, trebuie luată în considerare substituirea concomitentă a fierului la mamă.

Alăptarea: Nu se cunoaște dacă Dynepo este excretat în laptele matern. Întrucât mulți compuși sunt excretați în laptele matern, se recomandă prudență la administrarea medicamentului Dynepo, mamelor care alăptează.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Dynepo nu are nici o influență sau are influență nesemnificativă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Se așteaptă ca aproximativ 10% dintre pacienți să prezinte o reacție adversă la medicament. Cele mai frecvente sunt hipertensiunea arterială, crizele de tromboză și cefaleea. Experiența clinică cu epoetină sugerează că riscul de hipertensiune arterială și tromboză poate fi diminuat prin ajustarea treptată a dozei astfel încât valoarea hemoglobinei să se mențină între 10 și 12 g/dl.

Frecvența reacțiilor adverse observate în timpul tratamentului cu Dynepo este prezentată în tabelul de mai jos. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	<u>Frecvente</u> (>1/100, <1/10)	<u>Mai puțin frecvente (</u> <u>>1/1000, <1/100)</u>	<u>Rare</u> (>1/10000, <1/1000)
Tulburări hematologice și limfatice		Policitemie Trombocitoză	
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee		Convulsii
Tulburări vasculare	Hipertensiune arterială		
Tulburări gastro-intestinale		Diaree Greață	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Prurit	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Tromboză legată de calea de administrare	Durere Reacții la nivelul locului de injectare (de exemplu dureri, hemoragie) Sindrom asemănător gripei	

Se observă creșteri ale valorilor chimiei serice, inclusiv creatinina și potasiul (vezi pct. 4.4).

4.9 Supradozaj

Doza maximă de epoetină delta care poate fi administrată în siguranță în doză unică sau multiplă, nu a fost încă stabilită.

Tratamentul poate duce la policitemie dacă hemoglobina/hematocritul nu sunt atent monitorizate și dacă doza nu este ajustată în mod corespunzător. Dacă se depășesc limitele sugerate, tratamentul cu epoetină delta trebuie întrerupt temporar până când hemoglobina/hematocritul revin la intervalele țintă recomandate. Epoetina delta poate fi apoi reintrodusă, cu o doză mai mică (vezi pct. 4.2).

În cazul apariției policitemiei severe, pot fi recomandate metode tradiționale (flebotomia) pentru reducerea valorii hemoglobinei.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antianemic - ATC cod: B03XA.

Eritropoetina este o glicoproteină care stimulează formarea eritrocitelor din precursorii compartimentului celulelor stem. Acționează ca un factor de stimulare a mitozei și ca hormon de diferențiere.

Eficacitatea biologică a eritropoetinei a fost demonstrată după administrarea intravenoasă și subcutanată la diferite modele animale *in vivo* (șobolani și câini). După administrarea epoetinei delta, numărul eritrocitelor, valorile Hb și numărul reticulocitelor cresc, precum și proporția de încorporare a ^{59}Fe .

La om, în timpul testelor clinice, nu s-a observat dezvoltarea anticorpilor de neutralizare pentru epoetina delta, pe baza reacției clinice.

Când administrarea este întreruptă, parametrii eritropoetinei revin către valorile inițiale, pe durata perioadei de recuperare de 1-3 luni. Administrarea subcutanată duce la un model al stimulării eritropoetice similar celui din cazul administrării intravenoase.

Pacienții cu cancer

Dynepo nu este indicat pentru tratamentul anemiei asociate cancerului.

Eritropoetina este un factor de creștere care stimulează în primul rând producerea celulelor roșii. Receptorii de eritropoetină pot fi prezenți pe suprafața diferitelor celule tumorale.

Rata de supraviețuire și progresia tumorii au fost analizate în cinci mari studii clinice controlate, efectuate cu epoetină alfa, beta și darbepoetină alfa, care au inclus un total de 2833 pacienți, din care patru au fost studii clinice dublu-orb, controlate placebo e, iar unul a fost studiu clinic deschis. Două dintre studii au înrolat pacienți care erau tratați cu chimioterapie. În două studii clinice ținta a fost concentrația hemoglobinei >13 g/dl, iar în celelalte trei studii clinice a fost de 12-14 g/dl. În studiul clinic deschis nu au existat diferențe ale ratei de supraviețuire totală între pacienții tratați cu eritropoetină umană recombinată și cei din grupul de control. În cele patru studii clinice controlate placebo, ratele riscului de supraviețuire totală au fost cuprinse între 1,25 și 2,47, în favoarea grupelor de control. Aceste studii au arătat o creștere importantă, inexplicabilă, semnificativă statistic a mortalității la pacienții care au anemie asociată cu diferite forme frecvente de cancer, care au primit eritropoetină umană recombinată comparativ cu grupele de control. Criteriul supraviețuirea totală din studiile clinice nu poate fi satisfăcător explicat prin diferențele în incidența trombozei și complicațiilor asociate, între cei care primesc eritropoetină umană recombinată și cei din grupul de control.

De asemenea, s-a efectuat o analiză sistematică care a inclus mai mult de 9000 pacienți cu cancer care participă în 57 studii clinice. Meta-analiza datelor supraviețuirii totale a produs un punct al ratei de risc estimat la 1,08 în favoarea grupului de control (ÎI 95 %: 0,99 - 1,18; 42 studii clinice și 8167 pacienți). S-a observat un risc relativ crescut de evenimente tromboembolice (RR 1,67, ÎI 95%: 1,35 - 2,06, 35 studii clinice și 6769 pacienți) la pacienții tratați cu eritropoetină umană recombinată. De aceea, există dovezi importante pentru a sugera că eritropoetina umană recombinată poate fi semnificativ nocivă la pacienții cu cancer. Gradul în care aceste criterii se pot aplica administrării de eritropoetină umană recombinată pacienților cu cancer tratați cu chimioterapie, pentru a atinge concentrații ale hemoglobinei mai mici de 13 g/dl nu este clar, deoarece în analiza datelor au fost incluși puțini pacienți cu aceste caracteristici.

Ratele de supraviețuire și progresia tumorii la pacienții cu cancer care au fost tratați cu Dynepo pentru anemia asociată insuficienței renale cronice nu au fost studiate. Gradul în care criteriile observate în studiile clinice discutate mai sus se pot aplica acestei grupe de pacienți nu este clar, considerând în special că dozele administrate în indicația renală sunt mai mici decât cele în indicația cancerului.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica eritropoetinei ca rezultat al administrării de epoetină delta a fost examinată atât la voluntarii sănătoși cât și la pacienții cu insuficiență renală cronică. După administrarea dozelor intravenoase, volumul de distribuție este aproximativ egal cu volumul sanguin total și este în intervalul de 0,063 și 0,097 l/kg. La pacienții cu insuficiență renală cronică, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este în intervalul de 4,7 și 13,2 ore. La voluntarii sănătoși, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este mai mic cu aproximativ 50%. Concentrațiile serice de eritropoetină sunt detectabile timp de cel puțin 24 de ore după administrarea unor doze în intervalul de 50 UI/kg și 300 UI/kg. Expunerea la eritropoetină după administrarea epoetinei delta crește proporțional la

pacienții care primesc doze intravenoase de 50 UI/kg până la 300 UI/kg. Nu s-au observat acumulări de epoetină delta după administrarea intravenoasă repetată, de trei ori pe săptămână.

Concentrațiile serice maxime pentru epoetina delta administrată subcutanat, apar între 8 și 36 de ore de la injectare. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al epoetinei delta administrată subcutanat este mai mare comparativ cu administrarea intravenoasă și este în intervalul de 27 și 33 ore, la pacienții cu insuficiență renală cronică. Biodisponibilitatea epoetinei delta după administrare subcutanată este între 26% și 36%.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile la animale efectuate atât cu Dynepo cât și cu epoetină alfa la femele gestante de șobolani și iepuri nu au indicat efecte teratogene, dar au indicat efecte reversibile legate de clasă, la creșterea și hematopoieza puiului.

Efectele din studiile non-clinice au fost observate numai la expuneri considerate suficient de mari față de expunerea maximă la om, având o mică relevanță clinică.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Dihidrogenofosfat de sodiu, monohidrat

Fosfat disodic, heptahidrat

Polisorbat 20

Clorură de sodiu

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie administrat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 C – 8 C). A nu se congela. A se păstra seringile în cutia de carton pentru a fi protejate de lumină.

Seringile preumplute nedeschise pot să nu fie păstrate la frigider, dar sub 25oC, timp de o perioadă unică, de maxim 5 zile. Data de expirare revizuită pentru păstrare la o temperatură mai mică de 25oC nu trebuie să depășească data de expirare stabilită în conformitate cu perioada de valabilitate de 24 luni. După perioada de 5 zile de păstrare la o temperatură mai mică de 25oC, seringă preumplută trebuie aruncată.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Seringă preumplută, din sticlă tip I, cu dop din cauciuc bromobutilic, ac din oțel inoxidabil mărimea 27 cu capac de protecție din cauciuc natural rigid și polistiren, piston din polistiren și capac de protecție a acului. Sunt disponibile ambalaje cu 6 seringi preumplute.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor medicamentelor utilizate sau a deșeurilor rezultate din astfel de medicamente și alte instrucțiuni de manipulare

Orice produs neutilizat sau materialul rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Când se administrează subcutanat, locul injectării trebuie alternat la fiecare administrare.

Seringa preumplută trebuie examinată înainte de utilizare. Aceasta trebuie utilizată numai dacă soluția este limpede, incoloră, fără particule solide vizibile și dacă are consistența apei.

Seringa nu trebuie agitată. Agitarea energetică prelungită poate denatura substanța activă.

Seringa este preasamblată cu un ac prevăzut cu capac de protecție pentru a preveni rănirea. Acest lucru nu afectează funcționarea normală a seringii și seringă poate fi rotită în dispozitiv. Se administrează cantitatea necesară. După administrarea injecției, acul va fi acoperit de capacul său de protecție. Se permite seringii să se miște în sus, până când întregul ac este acoperit.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/02/211/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 18 Martie 2002

Data ultimei reînnoiri: 18 Martie 2007

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dynepo 2000 UI/0,5 ml soluție injectabilă în seringă preumplută.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Seringă preumplută a 0,5 ml conținând substanța activă epoetină delta 2000 UI (4000 UI/ml). Epoetina delta este produsă în celulele umane (HT-1080) prin tehnologie de activare a genelor. Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă în seringă preumplută

Soluție limpede, incoloră și de consistența apei.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Dynepo este indicat pentru tratamentul anemiei simptomatice asociată cu insuficiență renală cronică (IRC) la pacienții adulți. Poate fi utilizat la pacienții supuși dializei cât și la pacienții care nu sunt supuși dializei.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Dynepo trebuie inițiat de către medici cu experiență în tratamentul anemiei asociată cu IRC.

Doza de Dynepo trebuie ajustată individual, pentru a menține valoarea hemoglobinei în intervalul țintă de 10 până la 12 g/dl.

Simptomele și sechelele anemiei pot varia în funcție de vârstă, sex și starea generală a bolii; este necesară o evaluare medicală a stării clinice și afecțiunii fiecărui pacient. Dynepo trebuie administrat fie subcutanat, fie intravenos, pentru a crește hemoglobina nu mai mult de 12 g/dl (7,5 mmol/l). La pacienții nedializați este preferabilă utilizarea subcutanată, pentru a se evita puncția venelor periferice.

Datorită variabilității intraindividuale, se pot observa valori ocazionale individuale ale hemoglobinei pentru un pacient, peste sau sub concentrația plasmatică țintă a hemoglobinei. Variabilitatea hemoglobinei trebuie tratată prin ajustarea dozei, luând în considerare valoarea țintă a hemoglobinei cuprinsă între 10 g/dl (6,2 mmol/l) și 12g/dl (7,5 mmol/l). Menținerea pentru o perioadă lungă de timp a concentrației hemoglobinei peste 12 g/dl (7,5 mmol/l) trebuie evitată; ghidurile pentru ajustarea corespunzătoare a dozei când se observă valori ale hemoglobinei mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l) sunt descrise mai jos (vezi mai jos pct. Ajustarea dozei).

O creștere a hemoglobinei mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) pentru o perioadă de patru săptămâni trebuie evitată. Dacă aceasta apare, trebuie făcută ajustarea corespunzătoare a dozei, conform ghidurilor furnizate.

Pacienții trebuie atent monitorizați pentru a se asigura că se utilizează cea mai mică doză aprobată de Dynepo, pentru a se obține controlul adecvat al simptomelor anemiei.

Ajustarea dozei

Doza inițială este de 50 UI/kg de trei ori pe săptămână dacă se administrează intravenos, și de 50 UI/kg de două ori pe săptămână dacă se administrează subcutanat.

Utilizarea eritropoetinei poate să nu fie necesară în timpul primelor trei luni de la inițierea dializei peritoneale, deoarece în această perioadă apare adesea o creștere a valorii hemoglobinei.

Înainte de ajustarea dozei, trebuie lăsat suficient timp pentru a determina modalitatea de răspuns a pacientului la doza de Dynepo. Datorită timpului necesar pentru eritropoeză, poate apărea un interval de aproximativ 4 săptămâni între data ajustării dozei (inițiere, creștere, reducere sau întrerupere) și o modificare semnificativă a valorii hemoglobinei. În consecință, ajustarea dozei nu trebuie efectuată mai des de o dată pe lună, cu excepția cazului în care se impune din punct de vedere clinic.

Doza trebuie redusă cu 25% - 50% sau tratamentul trebuie întrerupt temporar și apoi reînceput cu o doză mai mică, dacă:

- Valoarea hemoglobinei este ≥ 12 g/dl sau
- Rata de creștere a valorii hemoglobinei este > 2 g/dl, în oricare perioadă de 4 săptămâni.

Doza trebuie crescută cu 25 - 50% dacă:

- Valoarea hemoglobinei scade sub 10 g/dl și
- Rata creșterii valorii hemoglobinei este mai mică de 0,7 g/dl, în oricare perioadă de 4 săptămâni.

Administare

Dynepo poate fi administrat intravenos sau subcutanat. Autoadministrarea subcutanată se poate efectua după instruirea pacientului de către un profesionist din domeniul medical.

Doza săptămânală necesară de Dynepo este mai mică atunci când Dynepo se administrează subcutanat, comparativ cu administrarea intravenoasă.

Pentru injecțiile subcutanate, întreaga lungime a acului trebuie introdusă perpendicular într-un pli al pielii făcut între degetul mare și cel arătător, pliul pielii fiind ținut pe tot parcursul injecției.

Seringa trebuie aruncată după prima utilizare.

Grupe speciale de pacienți

Dynepo nu este indicat pentru tratamentul anemiei asociate cancerului (vezi pct. 4.4)

Nu sunt necesare ajustări speciale ale dozei la pacienții vârstnici.

La pacienții cu siclemie homozigotă și insuficiență renală trebuie, dacă este posibil, să se mențină o valoare totală a hemoglobinei între 7 și 9 g/dl.

Experiența privind utilizarea la copii este limitată.

Datorită experienței limitate, eficacitatea și siguranța medicamentului Dynepo nu au putut fi evaluate la pacienții cu insuficiență hepatică.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

Hipertensiune arterială necontrolată.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

La pacienții cu insuficiență renală cronică, concentrația de menținere a hemoglobinei nu trebuie să depășească limita superioară a concentrației țintă a hemoglobinei, recomandată la pct. 4.2.

În studiile clinice s-a observat un risc crescut de deces și evenimente cardio-vasculare grave, atunci când s-au administrat factori de stimulare a eritropoezei pentru a atinge o concentrație a hemoglobinei mai mare de 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Studiile clinice controlate nu au arătat beneficii semnificative datorate administrării de epotine, atunci când concentrația hemoglobinei este crescută peste valoarea necesară, în controlul simptomelor anemiei și a evitării transfuziei sanguine.

Hipertensiune arterială

Majoritatea pacienților cu insuficiență renală cronică au în antecedente hipertensiune arterială. Pacienții tratați cu Dynepo pot prezenta creșterea tensiunii arteriale sau agravarea hipertensiunii arteriale existente.

De aceea, la pacienții tratați cu Dynepo, tensiunea arterială trebuie monitorizată și controlată îndeaproape. Tensiunea arterială trebuie controlată în mod adecvat înainte de începerea tratamentului și pe parcursul tratamentului, pentru a preveni complicații acute cum sunt encefalopatia hipertensivă și complicațiile conexe (convulsii, accident vascular cerebral). Dacă apar astfel de reacții, acestea necesită atenția imediată a medicului și terapie medicală intensivă. O atenție deosebită trebuie acordată cefaleei de tip atac migrenos - ca posibil semnal de atenționare.

Creșterea tensiunii arteriale poate necesita tratament cu medicamente antihipertensive sau creșterea dozei medicamentelor antihipertensive utilizate. În plus, trebuie luată în considerare o reducere a dozei de Dynepo administrată. În cazul în care valorile tensiunii arteriale rămân crescute, poate fi necesară o întrerupere temporară a tratamentului cu Dynepo.

Imediat ce hipertensiunea arterială este controlată cu un tratament mai intens, tratamentul cu Dynepo trebuie reînceput cu o doză mică.

Evaluarea fierului

În timpul tratamentului cu Dynepo, poate apărea un deficit de fier, absolut sau funcțional. Aceasta este cea mai frecventă cauză a unui răspuns incomplet la tratamentul cu eritropoetină.

De aceea, înainte și în timpul tratamentului cu Dynepo, trebuie evaluate rezervele de fier ale pacienților, inclusiv saturația transferinei și valoarea serică a feritinei. Saturația transferinei trebuie să fie de cel puțin 20%, iar feritina trebuie să fie de cel puțin 100 ng/ml. Dacă saturația transferinei este sub 20%, sau dacă feritina este sub 100 ng/ml, este necesară administrarea de fier. Teoretic, toți pacienții vor avea în cele din urmă nevoie de un supliment de fier pentru a crește sau menține saturația transferinei și feritina la valori care vor ajuta în mod corespunzător eritropoeza stimulată de Dynepo. Anemia la pacienții rezistenți sau mai puțin responsivi la tratamentul cu epoetină în doză de 20000 UI/săptămână, trebuie investigată, inclusiv printr-un consult hematologic.

La pacienții cu valori crescute ale fierului care nu răspund în mod corespunzător la tratamentul cu Dynepo, trebuie evaluate și tratate următoarele afecțiuni, dacă este necesar:

- Infecție/inflamație
- Pierdere ocultă de sânge
- Hiperparatiroidism/Osteită fibrochistică
- Intoxicație cu aluminiu
- Hemoglobinopatii, cum sunt talasemie sau anemie falciformă
- Deficite de vitamine, adică deficite de acid folic sau vitamina B12
- Hemoliză
- Afecțiuni maligne, inclusiv mielom multiplu și sindrom mielodisplazic
- Malnutriție

Monitorizare de laborator

Se recomandă efectuarea periodică a hemoleucogramei complete, inclusiv număratoarea trombocitelor.

Valoarea hemoglobinei trebuie determinată o dată pe săptămână până când se stabilizează în intervalul țintă sugerat și doza de întreținere a fost stabilită. De asemenea, după orice ajustare a dozei, valoarea hemoglobinei trebuie determinată săptămânal până la stabilizarea în intervalul țintă. Apoi, valoarea hemoglobinei trebuie monitorizată la intervale regulate.

Valorile chimiei serice, inclusiv creatinina și potasiul, trebuie monitorizate periodic pe parcursul tratamentului cu Dynepo.

Altele

Cu toate că nu s-a observat în cazul medicamentului Dynepo, întrucât pot apărea reacții anafilactice cu eritropoetină, se recomandă ca administrarea primei doze să se facă sub supraveghere medicală.

Utilizarea medicamentului Dynepo la pacienții cu nefroscleroză care nu sunt încă supuși dializei trebuie definită individual, deoarece nu se poate exclude o posibilă accelerare a progresiei insuficienței renale.

În timpul hemodializei, este posibil ca pacienții tratați cu Dynepo să necesite un tratament anticoagulant intens, pentru a preveni coagularea în șuntul arterio-venos.

Utilizarea necorespunzătoare a epoetinei de către persoanele sănătoase poate duce la o creștere excesivă a hemoglobinei și hematocritului. Acest lucru poate fi asociat complicațiilor cardiovasculare letale

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Nu s-au raportat interacțiuni în timpul tratamentului cu Dynepo, în cadrul studiilor clinice.

4.6 Sarcina și alăptarea

Sarcina: Studiile la animale cu privire la efectele asupra sarcinii sunt insuficiente (vezi pct. 5.3). Nu se cunosc potențialele riscuri pentru oameni. Prescrierea medicamentului la femeile gravide trebuie făcută cu prudență. În cazul utilizării în timpul sarcinii, trebuie luată în considerare substituirea concomitentă a fierului la mamă.

Alăptarea: Nu se cunoaște dacă Dynepo este excretat în laptele matern. Întrucât mulți compuși sunt excretați în laptele matern, se recomandă prudență la administrarea medicamentului Dynepo, mamelor care alăptează.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Dynepo nu are nici o influență sau are influență nesemnificativă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Se așteaptă ca aproximativ 10% dintre pacienți să prezinte o reacție adversă la medicament. Cele mai frecvente sunt hipertensiunea arterială, crizele de tromboză și cefaleea. Experiența clinică cu epoetină sugerează că riscul de hipertensiune arterială și tromboză poate fi diminuat prin ajustarea treptată a dozei astfel încât valoarea hemoglobinei să se mențină între 10 și 12 g/dl.

Frecvența reacțiilor adverse observate în timpul tratamentului cu Dynepo este prezentată în tabelul de mai jos. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	<u>Frecvente</u> (>1/100, <1/10)	<u>Mai puțin frecvente (</u> <u>>1/1000, <1/100)</u>	<u>Rare</u> (>1/10000, <1/1000)
Tulburări hematologice și limfatice		Policitemie Trombocitoză	
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee		Convulsii
Tulburări vasculare	Hipertensiune arterială		
Tulburări gastro-intestinale		Diaree Greață	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Prurit	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Tromboză legată de calea de administrare	Durere Reacții la nivelul locului de injectare (de exemplu dureri, hemoragie) Sindrom asemănător gripei	

Se observă creșteri ale valorilor chimiei serice, inclusiv creatinina și potasiul (vezi pct. 4.4).

4.9 Supradozaj

Doza maximă de epoetină delta care poate fi administrată în siguranță în doză unică sau multiplă, nu a fost încă stabilită.

Tratamentul poate duce la policitemie dacă hemoglobina/hematocritul nu sunt atent monitorizate și dacă doza nu este ajustată în mod corespunzător. Dacă se depășesc limitele sugerate, tratamentul cu epoetină delta trebuie întrerupt temporar până când hemoglobina/hematocritul revin la intervalele țintă recomandate. Epoetina delta poate fi apoi reintrodusă, cu o doză mai mică (vezi pct. 4.2).

În cazul apariției policitemiei severe, pot fi recomandate metode tradiționale (flebotomia) pentru reducerea valorii hemoglobinei.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antianemic - ATC cod: B03XA.

Eritropoetina este o glicoproteină care stimulează formarea eritrocitelor din precursorii compartimentului celulelor stem. Acționează ca un factor de stimulare a mitozei și ca hormon de diferențiere.

Eficacitatea biologică a eritropoetinei a fost demonstrată după administrarea intravenoasă și subcutanată la diferite modele animale *in vivo* (șobolani și câini). După administrarea epoetinei delta, numărul eritrocitelor, valorile Hb și numărul reticulocitelor cresc, precum și proporția de încorporare a ^{59}Fe .

La om, în timpul testelor clinice, nu s-a observat dezvoltarea anticorpilor de neutralizare pentru epoetina delta, pe baza reacției clinice.

Când administrarea este întreruptă, parametrii eritropoetinei revin către valorile inițiale, pe durata perioadei de recuperare de 1-3 luni. Administrarea subcutanată duce la un model al stimulării eritropoetice similar celui din cazul administrării intravenoase.

Pacienții cu cancer

Dynepo nu este indicat pentru tratamentul anemiei asociate cancerului.

Eritropoetina este un factor de creștere care stimulează în primul rând producerea celulelor roșii. Receptorii de eritropoetină pot fi prezenți pe suprafața diferitelor celule tumorale.

Rata de supraviețuire și progresia tumorii au fost analizate în cinci mari studii clinice controlate, efectuate cu epoetină alfa, beta și darbepoetină alfa, care au inclus un total de 2833 pacienți, din care patru au fost studii clinice dublu-orb, controlate placebo e, iar unul a fost studiu clinic deschis. Două dintre studii au înrolat pacienți care erau tratați cu chimioterapie. În două studii clinice ținta a fost concentrația hemoglobinei >13 g/dl, iar în celelalte trei studii clinice a fost de 12-14 g/dl. În studiul clinic deschis nu au existat diferențe ale ratei de supraviețuire totală între pacienții tratați cu eritropoetină umană recombinată și cei din grupul de control. În cele patru studii clinice controlate placebo, ratele riscului de supraviețuire totală au fost cuprinse între 1,25 și 2,47, în favoarea grupelor de control. Aceste studii au arătat o creștere importantă, inexplicabilă, semnificativă statistic a mortalității la pacienții care au anemie asociată cu diferite forme frecvente de cancer, care au primit eritropoetină umană recombinată comparativ cu grupele de control. Criteriul supraviețuirea totală din studiile clinice nu poate fi satisfăcător explicat prin diferențele în incidența trombozei și complicațiilor asociate, între cei care primesc eritropoetină umană recombinată și cei din grupul de control.

De asemenea, s-a efectuat o analiză sistematică care a inclus mai mult de 9000 pacienți cu cancer care participă în 57 studii clinice. Meta-analiza datelor supraviețuirii totale a produs un punct al ratei de risc estimat la 1,08 în favoarea grupului de control (ÎI 95 %: 0,99 - 1,18; 42 studii clinice și 8167 pacienți). S-a observat un risc relativ crescut de evenimente tromboembolice (RR 1,67, ÎI 95%: 1,35 - 2,06, 35 studii clinice și 6769 pacienți) la pacienții tratați cu eritropoetină umană recombinată. De aceea, există dovezi importante pentru a sugera că eritropoetina umană recombinată poate fi semnificativ nocivă la pacienții cu cancer. Gradul în care aceste criterii se pot aplica administrării de eritropoetină umană recombinată pacienților cu cancer tratați cu chimioterapie, pentru a atinge concentrații ale hemoglobinei mai mici de 13 g/dl nu este clar, deoarece în analiza datelor au fost incluși puțini pacienți cu aceste caracteristici.

Ratele de supraviețuire și progresia tumorii la pacienții cu cancer care au fost tratați cu Dynepo pentru anemia asociată insuficienței renale cronice nu au fost studiate. Gradul în care criteriile observate în studiile clinice discutate mai sus se pot aplica acestei grupe de pacienți nu este clar, considerând în special că dozele administrate în indicația renală sunt mai mici decât cele în indicația cancerului.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica eritropoetinei ca rezultat al administrării de epoetină delta a fost examinată atât la voluntarii sănătoși cât și la pacienții cu insuficiență renală cronică. După administrarea dozelor intravenoase, volumul de distribuție este aproximativ egal cu volumul sanguin total și este în intervalul de 0,063 și 0,097 l/kg. La pacienții cu insuficiență renală cronică, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este în intervalul de 4,7 și 13,2 ore. La voluntarii sănătoși, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este mai mic cu aproximativ 50%. Concentrațiile serice de eritropoetină sunt detectabile timp de cel puțin 24 de ore după administrarea unor doze în intervalul de 50 UI/kg și 300 UI/kg. Expunerea la eritropoetină după administrarea epoetinei delta crește proporțional la

pacienții care primesc doze intravenoase de 50 UI/kg până la 300 UI/kg. Nu s-au observat acumulări de epoetină delta după administrarea intravenoasă repetată, de trei ori pe săptămână.

Concentrațiile serice maxime pentru epoetina delta administrată subcutanat, apar între 8 și 36 de ore de la injectare. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al epoetinei delta administrată subcutanat este mai mare comparativ cu administrarea intravenoasă și este în intervalul de 27 și 33 ore, la pacienții cu insuficiență renală cronică. Biodisponibilitatea epoetinei delta după administrare subcutanată este între 26% și 36%.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile la animale efectuate atât cu Dynepo cât și cu epoetină alfa la femele gestante de șobolani și iepuri nu au indicat efecte teratogene, dar au indicat efecte reversibile legate de clasă, la creșterea și hematopoieza puiului.

Efectele din studiile non-clinice au fost observate numai la expuneri considerate suficient de mari față de expunerea maximă la om, având o mică relevanță clinică.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Dihidrogenofosfat de sodiu, monohidrat

Fosfat disodic, heptahidrat

Polisorbat 20

Clorură de sodiu

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie administrat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 C – 8 C). A nu se congela. A se păstra seringile în cutia de carton pentru a fi protejate de lumină.

Seringile preumplute nedeschise pot să nu fie păstrate la frigider, dar sub 25°C, timp de o perioadă unică, de maxim 5 zile. Data de expirare revizuită pentru păstrare la o temperatură mai mică de 25°C nu trebuie să depășească data de expirare stabilită în conformitate cu perioada de valabilitate de 24 luni. După perioada de 5 zile de păstrare la o temperatură mai mică de 25°C, seringă preumplută trebuie aruncată.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Seringă preumplută, din sticlă tip I, cu dop din cauciuc bromobutilic, ac din oțel inoxidabil mărimea 27 cu capac de protecție din cauciuc natural rigid și polistiren, piston din polistiren și capac de protecție a acului. Sunt disponibile ambalaje cu 6 seringi preumplute.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor medicamentelor utilizate sau a deșeurilor rezultate din astfel de medicamente și alte instrucțiuni de manipulare

Orice produs neutilizat sau materialul rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Când se administrează subcutanat, locul injectării trebuie alternat la fiecare administrare.

Seringa preumplută trebuie examinată înainte de utilizare. Aceasta trebuie utilizată numai dacă soluția este limpede, incoloră, fără particule solide vizibile și dacă are consistența apei.

Seringa nu trebuie agitată. Agitarea energetică prelungită poate denatura substanța activă.

Seringa este preasamblată cu un ac prevăzut cu capac de protecție pentru a preveni rănirea. Acest lucru nu afectează funcționarea normală a seringii și seringă poate fi rotită în dispozitiv. Se administrează cantitatea necesară. După administrarea injecției, acul va fi acoperit de capacul său de protecție. Se permite seringii să se miște în sus, până când întregul ac este acoperit.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/02/211/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 18 Martie 2002

Data ultimei reînnoiri: 18 Martie 2007

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dynepo 3000 UI/0,3 ml soluție injectabilă în seringă preumplută.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Seringă preumplută a 0,3 ml conținând substanța activă epoetină delta 3000 UI (10000 UI/ml). Epoetina delta este produsă în celulele umane (HT-1080) prin tehnologie de activare a genelor. Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă în seringă preumplută

Soluție limpede, incoloră și de consistența apei.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Dynepo este indicat pentru tratamentul anemiei simptomatice asociată cu insuficiență renală cronică (IRC) la pacienții adulți. Poate fi utilizat la pacienții supuși dializei cât și la pacienții care nu sunt supuși dializei.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Dynepo trebuie inițiat de către medici cu experiență în tratamentul anemiei asociată cu IRC.

Doza de Dynepo trebuie ajustată individual, pentru a menține valoarea hemoglobinei în intervalul țintă de 10 până la 12 g/dl.

Simptomele și sechelele anemiei pot varia în funcție de vârstă, sex și starea generală a bolii; este necesară o evaluare medicală a stării clinice și afecțiunii fiecărui pacient. Dynepo trebuie administrat fie subcutanat, fie intravenos, pentru a crește hemoglobina nu mai mult de 12 g/dl (7,5 mmol/l). La pacienții nedializați este preferabilă utilizarea subcutanată, pentru a se evita puncția venelor periferice.

Datorită variabilității intraindividuale, se pot observa valori ocazionale individuale ale hemoglobinei pentru un pacient, peste sau sub concentrația plasmatică țintă a hemoglobinei. Variabilitatea hemoglobinei trebuie tratată prin ajustarea dozei, luând în considerare valoarea țintă a hemoglobinei cuprinsă între 10 g/dl (6,2 mmol/l) și 12g/dl (7,5 mmol/l). Menținerea pentru o perioadă lungă de timp a concentrației hemoglobinei peste 12 g/dl (7,5 mmol/l) trebuie evitată; ghidurile pentru ajustarea corespunzătoare a dozei când se observă valori ale hemoglobinei mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l) sunt descrise mai jos (vezi mai jos pct. Ajustarea dozei).

O creștere a hemoglobinei mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) pentru o perioadă de patru săptămâni trebuie evitată. Dacă aceasta apare, trebuie făcută ajustarea corespunzătoare a dozei, conform ghidurilor furnizate.

Pacienții trebuie atent monitorizați pentru a se asigura că se utilizează cea mai mică doză aprobată de Dynepo, pentru a se obține controlul adecvat al simptomelor anemiei.

Ajustarea dozei

Doza inițială este de 50 UI/kg de trei ori pe săptămână dacă se administrează intravenos, și de 50 UI/kg de două ori pe săptămână dacă se administrează subcutanat.

Utilizarea eritropoetinei poate să nu fie necesară în timpul primelor trei luni de la inițierea dializei peritoneale, deoarece în această perioadă apare adesea o creștere a valorii hemoglobinei.

Înainte de ajustarea dozei, trebuie lăsat suficient timp pentru a determina modalitatea de răspuns a pacientului la doza de Dynepo. Datorită timpului necesar pentru eritropoeză, poate apărea un interval de aproximativ 4 săptămâni între data ajustării dozei (inițiere, creștere, reducere sau întrerupere) și o modificare semnificativă a valorii hemoglobinei. În consecință, ajustarea dozei nu trebuie efectuată mai des de o dată pe lună, cu excepția cazului în care se impune din punct de vedere clinic.

Doza trebuie redusă cu 25% - 50% sau tratamentul trebuie întrerupt temporar și apoi reînceput cu o doză mai mică, dacă:

- Valoarea hemoglobinei este ≥ 12 g/dl sau
- Rata de creștere a valorii hemoglobinei este > 2 g/dl, în oricare perioadă de 4 săptămâni.

Doza trebuie crescută cu 25 - 50% dacă:

- Valoarea hemoglobinei scade sub 10 g/dl și
- Rata creșterii valorii hemoglobinei este mai mică de 0,7 g/dl, în oricare perioadă de 4 săptămâni.

Administrare

Dynepo poate fi administrat intravenos sau subcutanat. Autoadministrarea subcutanată se poate efectua după instruirea pacientului de către un profesionist din domeniul medical.

Doza săptămânală necesară de Dynepo este mai mică atunci când Dynepo se administrează subcutanat, comparativ cu administrarea intravenoasă.

Pentru injecțiile subcutanate, întreaga lungime a acului trebuie introdusă perpendicular într-un pli al pielii făcut între degetul mare și cel arătător, pliul pielii fiind ținut pe tot parcursul injecției.

Seringa trebuie aruncată după prima utilizare.

Grupe speciale de pacienți

Dynepo nu este indicat pentru tratamentul anemiei asociate cancerului (vezi pct. 4.4)

Nu sunt necesare ajustări speciale ale dozei la pacienții vârstnici.

La pacienții cu siclemie homozigotă și insuficiență renală trebuie, dacă este posibil, să se mențină o valoare totală a hemoglobinei între 7 și 9 g/dl.

Experiența privind utilizarea la copii este limitată.

Datorită experienței limitate, eficacitatea și siguranța medicamentului Dynepo nu au putut fi evaluate la pacienții cu insuficiență hepatică.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

Hipertensiune arterială necontrolată.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

La pacienții cu insuficiență renală cronică, concentrația de menținere a hemoglobinei nu trebuie să depășească limita superioară a concentrației țintă a hemoglobinei, recomandată la pct. 4.2.

În studiile clinice s-a observat un risc crescut de deces și evenimente cardio-vasculare grave, atunci

când s-au administrat factori de stimulare a eritropoezei pentru a atinge o concentrație a hemoglobinei mai mare de 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Studiile clinice controlate nu au arătat beneficii semnificative datorate administrării de epotine, atunci când concentrația hemoglobinei este crescută peste valoarea necesară, în controlul simptomelor anemiei și a evitării transfuziei sanguine.

Hipertensiune arterială

Majoritatea pacienților cu insuficiență renală cronică au în antecedente hipertensiune arterială. Pacienții tratați cu Dynepo pot prezenta creșterea tensiunii arteriale sau agravarea hipertensiunii arteriale existente.

De aceea, la pacienții tratați cu Dynepo, tensiunea arterială trebuie monitorizată și controlată îndeaproape. Tensiunea arterială trebuie controlată în mod adecvat înainte de începerea tratamentului și pe parcursul tratamentului, pentru a preveni complicații acute cum sunt encefalopatia hipertensivă și complicațiile conexe (convulsii, accident vascular cerebral). Dacă apar astfel de reacții, acestea necesită atenția imediată a medicului și terapie medicală intensivă. O atenție deosebită trebuie acordată cefaleei de tip atac migrenos - ca posibil semnal de atenționare.

Creșterea tensiunii arteriale poate necesita tratament cu medicamente antihipertensive sau creșterea dozei medicamentelor antihipertensive utilizate. În plus, trebuie luată în considerare o reducere a dozei de Dynepo administrată. În cazul în care valorile tensiunii arteriale rămân crescute, poate fi necesară o întrerupere temporară a tratamentului cu Dynepo.

Imediat ce hipertensiunea arterială este controlată cu un tratament mai intens, tratamentul cu Dynepo trebuie reînceput cu o doză mică.

Evaluarea fierului

În timpul tratamentului cu Dynepo, poate apărea un deficit de fier, absolut sau funcțional. Aceasta este cea mai frecventă cauză a unui răspuns incomplet la tratamentul cu eritropoetină.

De aceea, înainte și în timpul tratamentului cu Dynepo, trebuie evaluate rezervele de fier ale pacienților, inclusiv saturația transferinei și valoarea serică a feritinei. Saturația transferinei trebuie să fie de cel puțin 20%, iar feritina trebuie să fie de cel puțin 100 ng/ml. Dacă saturația transferinei este sub 20%, sau dacă feritina este sub 100 ng/ml, este necesară administrarea de fier. Teoretic, toți pacienții vor avea în cele din urmă nevoie de un supliment de fier pentru a crește sau menține saturația transferinei și feritina la valori care vor ajuta în mod corespunzător eritropoeza stimulată de Dynepo. Anemia la pacienții rezistenți sau mai puțin responsivi la tratamentul cu epoetină în doză de 20000 UI/săptămână, trebuie investigată, inclusiv printr-un consult hematologic.

La pacienții cu valori crescute ale fierului care nu răspund în mod corespunzător la tratamentul cu Dynepo, trebuie evaluate și tratate următoarele afecțiuni, dacă este necesar:

- Infecție/inflamație
- Pierdere ocultă de sânge
- Hiperparatiroidism/Osteită fibrochistică
- Intoxicație cu aluminiu
- Hemoglobinopatii, cum sunt talasemie sau anemie falciformă
- Deficite de vitamine, adică deficite de acid folic sau vitamina B12
- Hemoliză
- Afecțiuni maligne, inclusiv mielom multiplu și sindrom mielodisplazic
- Malnutriție

Monitorizare de laborator

Se recomandă efectuarea periodică a hemoleucogramei complete, inclusiv numărătoarea trombocitelor.

Valoarea hemoglobinei trebuie determinată o dată pe săptămână până când se stabilizează în intervalul țintă sugerat și doza de întreținere a fost stabilită. De asemenea, după orice ajustare a dozei, valoarea hemoglobinei trebuie determinată săptămânal până la stabilizarea în intervalul țintă. Apoi, valoarea hemoglobinei trebuie monitorizată la intervale regulate.

Valorile chimiei serice, inclusiv creatinina și potasiul, trebuie monitorizate periodic pe parcursul tratamentului cu Dynepo.

Altele

Cu toate că nu s-a observat în cazul medicamentului Dynepo, întrucât pot apărea reacții anafilactice cu eritropoetină, se recomandă ca administrarea primei doze să se facă sub supraveghere medicală.

Utilizarea medicamentului Dynepo la pacienții cu nefroscleroză care nu sunt încă supuși dializei trebuie definită individual, deoarece nu se poate exclude o posibilă accelerare a progresiei insuficienței renale.

În timpul hemodializei, este posibil ca pacienții tratați cu Dynepo să necesite un tratament anticoagulant intens, pentru a preveni coagularea în șuntul arterio-venos.

Utilizarea necorespunzătoare a epoetinei de către persoanele sănătoase poate duce la o creștere excesivă a hemoglobinei și hematocritului. Acest lucru poate fi asociat complicațiilor cardiovasculare letale.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Nu s-au raportat interacțiuni în timpul tratamentului cu Dynepo, în cadrul studiilor clinice.

4.6 Sarcina și alăptarea

Sarcina: Studiile la animale cu privire la efectele asupra sarcinii sunt insuficiente (vezi pct. 5.3). Nu se cunosc potențialele riscuri pentru oameni. Prescrierea medicamentului la femeile gravide trebuie făcută cu prudență. În cazul utilizării în timpul sarcinii, trebuie luată în considerare substituirea concomitentă a fierului la mamă.

Alăptarea: Nu se cunoaște dacă Dynepo este excretat în laptele matern. Întrucât mulți compuși sunt excretați în laptele matern, se recomandă prudență la administrarea medicamentului Dynepo, mamelor care alăptează.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Dynepo nu are nici o influență sau are influență nesemnificativă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Se așteaptă ca aproximativ 10% dintre pacienți să prezinte o reacție adversă la medicament. Cele mai frecvente sunt hipertensiunea arterială, crizele de tromboză și cefaleea. Experiența clinică cu epoetină sugerează că riscul de hipertensiune arterială și tromboză poate fi diminuat prin ajustarea treptată a dozei astfel încât valoarea hemoglobinei să se mențină între 10 și 12 g/dl.

Frecvența reacțiilor adverse observate în timpul tratamentului cu Dynepo este prezentată în tabelul de mai jos. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	<u>Frecvente</u> (>1/100, <1/10)	<u>Mai puțin frecvente (</u> <u>>1/1000, <1/100)</u>	<u>Rare</u> (>1/10000, <1/1000)
Tulburări hematologice și limfatice		Policitemie Trombocitoză	
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee		Convulsii
Tulburări vasculare	Hipertensiune arterială		
Tulburări gastro-intestinale		Diaree Greață	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Prurit	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Tromboză legată de calea de administrare	Durere Reacții la nivelul locului de injectare (de exemplu dureri, hemoragie) Sindrom asemănător gripei	

Se observă creșteri ale valorilor chimiei serice, inclusiv creatinina și potasiul (vezi pct. 4.4).

4.9 Supradozaj

Doza maximă de epoetină delta care poate fi administrată în siguranță în doză unică sau multiplă, nu a fost încă stabilită.

Tratamentul poate duce la policitemie dacă hemoglobina/hematocritul nu sunt atent monitorizate și dacă doza nu este ajustată în mod corespunzător. Dacă se depășesc limitele sugerate, tratamentul cu epoetină delta trebuie întrerupt temporar până când hemoglobina/hematocritul revin la intervalele țintă recomandate. Epoetina delta poate fi apoi reintrodusă, cu o doză mai mică (vezi pct. 4.2).

În cazul apariției policitemiei severe, pot fi recomandate metode tradiționale (flebotomia) pentru reducerea valorii hemoglobinei.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antianemic - ATC cod: B03XA.

Eritropoetina este o glicoproteină care stimulează formarea eritrocitelor din precursorii compartimentului celulelor stem. Acționează ca un factor de stimulare a mitozei și ca hormon de diferențiere.

Eficacitatea biologică a eritropoetinei a fost demonstrată după administrarea intravenoasă și subcutanată la diferite modele animale *in vivo* (șobolani și câini). După administrarea epoetinei delta, numărul eritrocitelor, valorile Hb și numărul reticulocitelor cresc, precum și proporția de încorporare a ^{59}Fe .

La om, în timpul testelor clinice, nu s-a observat dezvoltarea anticorpilor de neutralizare pentru epoetina delta, pe baza reacției clinice.

Când administrarea este întreruptă, parametrii eritropoetinei revin către valorile inițiale, pe durata perioadei de recuperare de 1-3 luni. Administrarea subcutanată duce la un model al stimulării eritropoetice similar celui din cazul administrării intravenoase.

Pacienții cu cancer

Dynepo nu este indicat pentru tratamentul anemiei asociate cancerului.

Eritropoetina este un factor de creștere care stimulează în primul rând producerea celulelor roșii. Receptorii de eritropoetină pot fi prezenți pe suprafața diferitelor celule tumorale.

Rata de supraviețuire și progresia tumorii au fost analizate în cinci mari studii clinice controlate, efectuate cu epoetină alfa, beta și darbepoetină alfa, care au inclus un total de 2833 pacienți, din care patru au fost studii clinice dublu-orb, controlate placebo e, iar unul a fost studiu clinic deschis. Două dintre studii au înrolat pacienți care erau tratați cu chimioterapie. În două studii clinice ținta a fost concentrația hemoglobinei >13 g/dl, iar în celelalte trei studii clinice a fost de 12-14 g/dl. În studiul clinic deschis nu au existat diferențe ale ratei de supraviețuire totală între pacienții tratați cu eritropoetină umană recombinată și cei din grupul de control. În cele patru studii clinice controlate placebo, ratele riscului de supraviețuire totală au fost cuprinse între 1,25 și 2,47, în favoarea grupelor de control. Aceste studii au arătat o creștere importantă, inexplicabilă, semnificativă statistic a mortalității la pacienții care au anemie asociată cu diferite forme frecvente de cancer, care au primit eritropoetină umană recombinată comparativ cu grupele de control. Criteriul supraviețuirea totală din studiile clinice nu poate fi satisfăcător explicat prin diferențele în incidența trombozei și complicațiilor asociate, între cei care primesc eritropoetină umană recombinată și cei din grupul de control.

De asemenea, s-a efectuat o analiză sistematică care a inclus mai mult de 9000 pacienți cu cancer care participă în 57 studii clinice. Meta-analiza datelor supraviețuirii totale a produs un punct al ratei de risc estimat la 1,08 în favoarea grupului de control (ÎI 95 %: 0,99 - 1,18; 42 studii clinice și 8167 pacienți). S-a observat un risc relativ crescut de evenimente tromboembolice (RR 1,67, ÎI 95%: 1,35 - 2,06, 35 studii clinice și 6769 pacienți) la pacienții tratați cu eritropoetină umană recombinată. De aceea, există dovezi importante pentru a sugera că eritropoetina umană recombinată poate fi semnificativ nocivă la pacienții cu cancer. Gradul în care aceste criterii se pot aplica administrării de eritropoetină umană recombinată pacienților cu cancer tratați cu chimioterapie, pentru a atinge concentrații ale hemoglobinei mai mici de 13 g/dl nu este clar, deoarece în analiza datelor au fost incluși puțini pacienți cu aceste caracteristici.

Ratele de supraviețuire și progresia tumorii la pacienții cu cancer care au fost tratați cu Dynepo pentru anemia asociată insuficienței renale cronice nu au fost studiate. Gradul în care criteriile observate în studiile clinice discutate mai sus se pot aplica acestei grupe de pacienți nu este clar, considerând în special că dozele administrate în indicația renală sunt mai mici decât cele în indicația cancerului.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica eritropoetinei ca rezultat al administrării de epoetină delta a fost examinată atât la voluntarii sănătoși cât și la pacienții cu insuficiență renală cronică. După administrarea dozelor intravenoase, volumul de distribuție este aproximativ egal cu volumul sanguin total și este în intervalul de 0,063 și 0,097 l/kg. La pacienții cu insuficiență renală cronică, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este în intervalul de 4,7 și 13,2 ore. La voluntarii sănătoși, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este mai mic cu aproximativ 50%. Concentrațiile serice de eritropoetină sunt detectabile timp de cel puțin 24 de ore după administrarea unor doze în intervalul de 50 UI/kg și 300 UI/kg. Expunerea la eritropoetină după administrarea epoetinei delta crește proporțional la

pacienții care primesc doze intravenoase de 50 UI/kg până la 300 UI/kg. Nu s-au observat acumulări de epoetină delta după administrarea intravenoasă repetată, de trei ori pe săptămână.

Concentrațiile serice maxime pentru epoetina delta administrată subcutanat, apar între 8 și 36 de ore de la injectare. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al epoetinei delta administrată subcutanat este mai mare comparativ cu administrarea intravenoasă și este în intervalul de 27 și 33 ore, la pacienții cu insuficiență renală cronică. Biodisponibilitatea epoetinei delta după administrare subcutanată este între 26% și 36%.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile la animale efectuate atât cu Dynepo cât și cu epoetină alfa la femele gestante de șobolani și iepuri nu au indicat efecte teratogene, dar au indicat efecte reversibile legate de clasă, la creșterea și hematopoieza puiului.

Efectele din studiile non-clinice au fost observate numai la expuneri considerate suficient de mari față de expunerea maximă la om, având o mică relevanță clinică.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Dihidrogenofosfat de sodiu, monohidrat

Fosfat disodic, heptahidrat

Polisorbat 20

Clorură de sodiu

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie administrat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 C – 8 C). A nu se congela. A se păstra seringile în cutia de carton pentru a fi protejate de lumină.

Seringile preumplute nedeschise pot să nu fie păstrate la frigider, dar sub 25°C, timp de o perioadă unică, de maxim 5 zile. Data de expirare revizuită pentru păstrare la o temperatură mai mică de 25°C nu trebuie să depășească data de expirare stabilită în conformitate cu perioada de valabilitate de 24 luni. După perioada de 5 zile de păstrare la o temperatură mai mică de 25°C, seringă preumplută trebuie aruncată.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Siringă preumplută, din sticlă tip I, cu dop din cauciuc bromobutlic, ac din oțel inoxidabil mărimea 27 cu capac de protecție din cauciuc natural rigid și polistiren, piston din polistiren și capac de protecție a acului. Sunt disponibile ambalaje cu 6 seringi preumplute.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor medicamentelor utilizate sau a deșeurilor rezultate din astfel de medicamente și alte instrucțiuni de manipulare

Orice produs neutilizat sau materialul rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Când se administrează subcutanat, locul injectării trebuie alternat la fiecare administrare.

Siringa preumplută trebuie examinată înainte de utilizare. Aceasta trebuie utilizată numai dacă soluția este limpede, incoloră, fără particule solide vizibile și dacă are consistența apei. Siringa nu trebuie agitată. Agitarea energetică prelungită poate denatura substanța activă.

Siringa este preasamblată cu un ac prevăzut cu capac de protecție pentru a preveni rănirea. Acest lucru nu afectează funcționarea normală a seringii și siringa poate fi rotită în dispozitiv. Se administrează cantitatea necesară. După administrarea injecției, acul va fi acoperit de capacul său de protecție. Se permite seringii să se miște în sus, până când întregul ac este acoperit.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

EU/1/02/211/003

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 18 Martie 2002
Data ultimei reînnoiri: 18 Martie 2007

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dynepo 4000 UI/0,4 ml soluție injectabilă în seringă preumplută.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Seringă preumplută a 0,4 ml conținând substanța activă epoetină delta 4000 UI (10000 UI/ml). Epoetina delta este produsă în celulele umane (HT-1080) prin tehnologie de activare a genelor. Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă în seringă preumplută

Soluție limpede, incoloră și de consistența apei.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Dynepo este indicat pentru tratamentul anemiei simptomatice asociată cu insuficiență renală cronică (IRC) la pacienții adulți. Poate fi utilizat la pacienții supuși dializei cât și la pacienții care nu sunt supuși dializei.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Dynepo trebuie inițiat de către medici cu experiență în tratamentul anemiei asociată cu IRC.

Doza de Dynepo trebuie ajustată individual, pentru a menține valoarea hemoglobinei în intervalul țintă de 10 până la 12 g/dl.

Simptomele și sechelele anemiei pot varia în funcție de vârstă, sex și starea generală a bolii; este necesară o evaluare medicală a stării clinice și afecțiunii fiecărui pacient. Dynepo trebuie administrat fie subcutanat, fie intravenos, pentru a crește hemoglobina nu mai mult de 12 g/dl (7,5 mmol/l). La pacienții nedializați este preferabilă utilizarea subcutanată, pentru a se evita puncția venelor periferice.

Datorită variabilității intraindividuale, se pot observa valori ocazionale individuale ale hemoglobinei pentru un pacient, peste sau sub concentrația plasmatică țintă a hemoglobinei. Variabilitatea hemoglobinei trebuie tratată prin ajustarea dozei, luând în considerare valoarea țintă a hemoglobinei cuprinsă între 10 g/dl (6,2 mmol/l) și 12g/dl (7,5 mmol/l). Menținerea pentru o perioadă lungă de timp a concentrației hemoglobinei peste 12 g/dl (7,5 mmol/l) trebuie evitată; ghidurile pentru ajustarea corespunzătoare a dozei când se observă valori ale hemoglobinei mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l) sunt descrise mai jos (vezi mai jos pct. Ajustarea dozei).

O creștere a hemoglobinei mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) pentru o perioadă de patru săptămâni trebuie evitată. Dacă aceasta apare, trebuie făcută ajustarea corespunzătoare a dozei, conform ghidurilor furnizate.

Pacienții trebuie atent monitorizați pentru a se asigura că se utilizează cea mai mică doză aprobată de Dynepo, pentru a se obține controlul adecvat al simptomelor anemiei.

Ajustarea dozei

Doza inițială este de 50 UI/kg de trei ori pe săptămână dacă se administrează intravenos, și de 50 UI/kg de două ori pe săptămână dacă se administrează subcutanat.

Utilizarea eritropoetinei poate să nu fie necesară în timpul primelor trei luni de la inițierea dializei peritoneale, deoarece în această perioadă apare adesea o creștere a valorii hemoglobinei.

Înainte de ajustarea dozei, trebuie lăsat suficient timp pentru a determina modalitatea de răspuns a pacientului la doza de Dynepo. Datorită timpului necesar pentru eritropoeză, poate apărea un interval de aproximativ 4 săptămâni între data ajustării dozei (inițiere, creștere, reducere sau întrerupere) și o modificare semnificativă a valorii hemoglobinei. În consecință, ajustarea dozei nu trebuie efectuată mai des de o dată pe lună, cu excepția cazului în care se impune din punct de vedere clinic.

Doza trebuie redusă cu 25% - 50% sau tratamentul trebuie întrerupt temporar și apoi reluat cu o doză mai mică, dacă:

- Valoarea hemoglobinei este ≥ 12 g/dl sau
- Rata de creștere a valorii hemoglobinei este > 2 g/dl, în oricare perioadă de 4 săptămâni.

Doza trebuie crescută cu 25 - 50% dacă:

- Valoarea hemoglobinei scade sub 10 g/dl și
- Rata creșterii valorii hemoglobinei este mai mică de 0,7 g/dl, în oricare perioadă de 4 săptămâni.

Administrare

Dynepo poate fi administrat intravenos sau subcutanat. Autoadministrarea subcutanată se poate efectua după instruirea pacientului de către un profesionist din domeniul medical.

Doza săptămânală necesară de Dynepo este mai mică atunci când Dynepo se administrează subcutanat, comparativ cu administrarea intravenoasă.

Pentru injecțiile subcutanate, întreaga lungime a acului trebuie introdusă perpendicular într-un pli al pielii făcut între degetul mare și cel arătător, pliul pielii fiind ținut pe tot parcursul injecției.

Seringa trebuie aruncată după prima utilizare.

Grupe speciale de pacienți

Dynepo nu este indicat pentru tratamentul anemiei asociate cancerului (vezi pct. 4.4)

Nu sunt necesare ajustări speciale ale dozei la pacienții vârstnici.

La pacienții cu siclemie homozigotă și insuficiență renală trebuie, dacă este posibil, să se mențină o valoare totală a hemoglobinei între 7 și 9 g/dl.

Experiența privind utilizarea la copii este limitată.

Datorită experienței limitate, eficacitatea și siguranța medicamentului Dynepo nu au putut fi evaluate la pacienții cu insuficiență hepatică.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

Hipertensiune arterială necontrolată.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

La pacienții cu insuficiență renală cronică, concentrația de menținere a hemoglobinei nu trebuie să depășească limita superioară a concentrației țintă a hemoglobinei, recomandată la pct. 4.2.

În studiile clinice s-a observat un risc crescut de deces și evenimente cardio-vasculare grave, atunci când s-au administrat factori de stimulare a eritropoezei pentru a atinge o concentrație a hemoglobinei mai mare de 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Studiile clinice controlate nu au arătat beneficii semnificative datorate administrării de epotine, atunci când concentrația hemoglobinei este crescută peste valoarea necesară, în controlul simptomelor anemiei și a evitării transfuziei sanguine.

Hipertensiune arterială

Majoritatea pacienților cu insuficiență renală cronică au în antecedente hipertensiune arterială. Pacienții tratați cu Dynepo pot prezenta creșterea tensiunii arteriale sau agravarea hipertensiunii arteriale existente.

De aceea, la pacienții tratați cu Dynepo, tensiunea arterială trebuie monitorizată și controlată îndeaproape. Tensiunea arterială trebuie controlată în mod adecvat înainte de începerea tratamentului și pe parcursul tratamentului, pentru a preveni complicații acute cum sunt encefalopatia hipertensivă și complicațiile conexe (convulsii, accident vascular cerebral). Dacă apar astfel de reacții, acestea necesită atenția imediată a medicului și terapie medicală intensivă. O atenție deosebită trebuie acordată cefaleei de tip atac migrenos - ca posibil semnal de atenționare.

Creșterea tensiunii arteriale poate necesita tratament cu medicamente antihipertensive sau creșterea dozei medicamentelor antihipertensive utilizate. În plus, trebuie luată în considerare o reducere a dozei de Dynepo administrată. În cazul în care valorile tensiunii arteriale rămân crescute, poate fi necesară o întrerupere temporară a tratamentului cu Dynepo.

Imediat ce hipertensiunea arterială este controlată cu un tratament mai intens, tratamentul cu Dynepo trebuie reînceput cu o doză mică.

Evaluarea fierului

În timpul tratamentului cu Dynepo, poate apărea un deficit de fier, absolut sau funcțional. Aceasta este cea mai frecventă cauză a unui răspuns incomplet la tratamentul cu eritropoetină.

De aceea, înainte și în timpul tratamentului cu Dynepo, trebuie evaluate rezervele de fier ale pacienților, inclusiv saturația transferinei și valoarea serică a feritinei. Saturația transferinei trebuie să fie de cel puțin 20%, iar feritina trebuie să fie de cel puțin 100 ng/ml. Dacă saturația transferinei este sub 20%, sau dacă feritina este sub 100 ng/ml, este necesară administrarea de fier. Teoretic, toți pacienții vor avea în cele din urmă nevoie de un supliment de fier pentru a crește sau menține saturația transferinei și feritina la valori care vor ajuta în mod corespunzător eritropoeza stimulată de Dynepo. Anemia la pacienții rezistenți sau mai puțin responsivi la tratamentul cu epoetină în doză de 20000 UI/săptămână, trebuie investigată, inclusiv printr-un consult hematologic.

La pacienții cu valori crescute ale fierului care nu răspund în mod corespunzător la tratamentul cu Dynepo, trebuie evaluate și tratate următoarele afecțiuni, dacă este necesar:

- Infecție/inflamație
- Pierdere ocultă de sânge
- Hiperparatiroidism/Osteită fibrochistică
- Intoxicație cu aluminiu
- Hemoglobinopatii, cum sunt talasemie sau anemie falciformă
- Deficite de vitamine, adică deficite de acid folic sau vitamina B12
- Hemoliză
- Afecțiuni maligne, inclusiv mielom multiplu și sindrom mielodisplazic
- Malnutriție

Monitorizare de laborator

Se recomandă efectuarea periodică a hemoleucogramei complete, inclusiv număratoarea trombocitelor.

Valoarea hemoglobinei trebuie determinată o dată pe săptămână până când se stabilizează în intervalul țintă sugerat și doza de întreținere a fost stabilită. De asemenea, după orice ajustare a dozei, valoarea hemoglobinei trebuie determinată săptămânal până la stabilizarea în intervalul țintă. Apoi, valoarea hemoglobinei trebuie monitorizată la intervale regulate.

Valorile chimiei serice, inclusiv creatinina și potasiul, trebuie monitorizate periodic pe parcursul tratamentului cu Dynepo.

Altele

Cu toate că nu s-a observat în cazul medicamentului Dynepo, întrucât pot apărea reacții anafilactice cu eritropoetină, se recomandă ca administrarea primei doze să se facă sub supraveghere medicală.

Utilizarea medicamentului Dynepo la pacienții cu nefroscleroză care nu sunt încă supuși dializei trebuie definită individual, deoarece nu se poate exclude o posibilă accelerare a progresiei insuficienței renale.

În timpul hemodializei, este posibil ca pacienții tratați cu Dynepo să necesite un tratament anticoagulant intens, pentru a preveni coagularea în șuntul arterio-venos.

Utilizarea necorespunzătoare a epoetinei de către persoanele sănătoase poate duce la o creștere excesivă a hemoglobinei și hematocritului. Acest lucru poate fi asociat complicațiilor cardiovasculare letale

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Nu s-au raportat interacțiuni în timpul tratamentului cu Dynepo, în cadrul studiilor clinice.

4.6 Sarcina și alăptarea

Sarcina: Studiile la animale cu privire la efectele asupra sarcinii sunt insuficiente (vezi pct. 5.3). Nu se cunosc potențialele riscuri pentru oameni. Prescrierea medicamentului la femeile gravide trebuie făcută cu prudență. În cazul utilizării în timpul sarcinii, trebuie luată în considerare substituirea concomitentă a fierului la mamă.

Alăptarea: Nu se cunoaște dacă Dynepo este excretat în laptele matern. Întrucât mulți compuși sunt excretați în laptele matern, se recomandă prudență la administrarea medicamentului Dynepo, mamelor care alăptează.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Dynepo nu are nici o influență sau are influență nesemnificativă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Se așteaptă ca aproximativ 10% dintre pacienți să prezinte o reacție adversă la medicament. Cele mai frecvente sunt hipertensiunea arterială, crizele de tromboză și cefaleea. Experiența clinică cu epoetină sugerează că riscul de hipertensiune arterială și tromboză poate fi diminuat prin ajustarea treptată a dozei astfel încât valoarea hemoglobinei să se mențină între 10 și 12 g/dl.

Frecvența reacțiilor adverse observate în timpul tratamentului cu Dynepo este prezentată în tabelul de mai jos. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	<u>Frecvente</u> (>1/100, <1/10)	<u>Mai puțin frecvente (</u> <u>>1/1000, <1/100)</u>	<u>Rare</u> (>1/10000, <1/1000)
Tulburări hematologice și limfatice		Policitemie Trombocitoză	
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee		Convulsii
Tulburări vasculare	Hipertensiune arterială		
Tulburări gastro-intestinale		Diaree Greață	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Prurit	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Tromboză legată de calea de administrare	Durere Reacții la nivelul locului de injecție (de exemplu dureri, hemoragie) Sindrom asemănător gripei	

Se observă creșteri ale valorilor chimiei serice, inclusiv creatinina și potasiul (vezi pct. 4.4).

4.9 Supradozaj

Doza maximă de epoetină delta care poate fi administrată în siguranță în doză unică sau multiplă, nu a fost încă stabilită.

Tratamentul poate duce la policitemie dacă hemoglobina/hematocritul nu sunt atent monitorizate și dacă doza nu este ajustată în mod corespunzător. Dacă se depășesc limitele sugerate, tratamentul cu epoetină delta trebuie întrerupt temporar până când hemoglobina/hematocritul revin la intervalele țintă recomandate. Epoetina delta poate fi apoi reintrodusă, cu o doză mai mică (vezi pct. 4.2).

În cazul apariției policitemiei severe, pot fi recomandate metode tradiționale (flebotomia) pentru reducerea valorii hemoglobinei.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antianemic - ATC cod: B03XA.

Eritropoetina este o glicoproteină care stimulează formarea eritrocitelor din precursorii compartimentului celulelor stem. Acționează ca un factor de stimulare a mitozei și ca hormon de diferențiere.

Eficacitatea biologică a eritropoetinei a fost demonstrată după administrarea intravenoasă și subcutanată la diferite modele animale *in vivo* (șobolani și câini). După administrarea epoetinei delta, numărul eritrocitelor, valorile Hb și numărul reticulocitelor cresc, precum și proporția de încorporare a ^{59}Fe .

La om, în timpul testelor clinice, nu s-a observat dezvoltarea anticorpilor de neutralizare pentru epoetina delta, pe baza reacției clinice.

Când administrarea este întreruptă, parametrii eritropoetinei revin către valorile inițiale, pe durata perioadei de recuperare de 1-3 luni. Administrarea subcutanată duce la un model al stimulării eritropoetice similar celui din cazul administrării intravenoase.

Pacienții cu cancer

Dynepo nu este indicat pentru tratamentul anemiei asociate cancerului.

Eritropoetina este un factor de creștere care stimulează în primul rând producerea celulelor roșii. Receptorii de eritropoetină pot fi prezenți pe suprafața diferitelor celule tumorale.

Rata de supraviețuire și progresia tumorii au fost analizate în cinci mari studii clinice controlate, efectuate cu epoetină alfa, beta și darbepoetină alfa, care au inclus un total de 2833 pacienți, din care patru au fost studii clinice dublu-orb, controlate placebo e, iar unul a fost studiu clinic deschis. Două dintre studii au înrolat pacienți care erau tratați cu chimioterapie. În două studii clinice ținta a fost concentrația hemoglobinei >13 g/dl, iar în celelalte trei studii clinice a fost de 12-14 g/dl. În studiul clinic deschis nu au existat diferențe ale ratei de supraviețuire totală între pacienții tratați cu eritropoetină umană recombinată și cei din grupul de control. În cele patru studii clinice controlate placebo, ratele riscului de supraviețuire totală au fost cuprinse între 1,25 și 2,47, în favoarea grupelor de control. Aceste studii au arătat o creștere importantă, inexplicabilă, semnificativă statistic a mortalității la pacienții care au anemie asociată cu diferite forme frecvente de cancer, care au primit eritropoetină umană recombinantă comparativ cu grupele de control. Criteriul supraviețuirea totală din studiile clinice nu poate fi satisfăcător explicat prin diferențele în incidența trombozei și complicațiilor asociate, între cei care primesc eritropoetină umană recombinantă și cei din grupul de control.

De asemenea, s-a efectuat o analiză sistematică care a inclus mai mult de 9000 pacienți cu cancer care participă în 57 studii clinice. Meta-analiza datelor supraviețuirii totale a produs un punct al ratei de risc estimat la 1,08 în favoarea grupului de control (ÎI 95 %: 0,99 - 1,18; 42 studii clinice și 8167 pacienți). S-a observat un risc relativ crescut de evenimente tromboembolice (RR 1,67, ÎI 95%: 1,35 - 2,06, 35 studii clinice și 6769 pacienți) la pacienții tratați cu eritropoetină umană recombinantă. De aceea, există dovezi importante pentru a sugera că eritropoetina umană recombinantă poate fi semnificativ nocivă la pacienții cu cancer. Gradul în care aceste criterii se pot aplica administrării de eritropoetină umană recombinantă pacienților cu cancer tratați cu chimioterapie, pentru a atinge concentrații ale hemoglobinei mai mici de 13 g/dl nu este clar, deoarece în analiza datelor au fost incluși puțini pacienți cu aceste caracteristici.

Ratele de supraviețuire și progresia tumorii la pacienții cu cancer care au fost tratați cu Dynepo pentru anemia asociată insuficienței renale cronice nu au fost studiate. Gradul în care criteriile observate în studiile clinice discutate mai sus se pot aplica acestei grupe de pacienți nu este clar, considerând în special că dozele administrate în indicația renală sunt mai mici decât cele în indicația cancerului.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica eritropoetinei ca rezultat al administrării de epoetină delta a fost examinată atât la voluntarii sănătoși cât și la pacienții cu insuficiență renală cronică. După administrarea dozelor intravenoase, volumul de distribuție este aproximativ egal cu volumul sanguin total și este în intervalul de 0,063 și 0,097 l/kg. La pacienții cu insuficiență renală cronică, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este în intervalul de 4,7 și 13,2 ore. La voluntarii sănătoși, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este mai mic cu aproximativ 50%. Concentrațiile serice de eritropoetină sunt detectabile timp de cel puțin 24 de ore după administrarea unor doze în intervalul de 50 UI/kg și 300 UI/kg. Expunerea la eritropoetină după administrarea epoetinei delta crește proporțional la

pacienții care primesc doze intravenoase de 50 UI/kg până la 300 UI/kg. Nu s-au observat acumulări de epoetină delta după administrarea intravenoasă repetată, de trei ori pe săptămână.

Concentrațiile serice maxime pentru epoetina delta administrată subcutanat, apar între 8 și 36 de ore de la injectare. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al epoetinei delta administrată subcutanat este mai mare comparativ cu administrarea intravenoasă și este în intervalul de 27 și 33 ore, la pacienții cu insuficiență renală cronică. Biodisponibilitatea epoetinei delta după administrare subcutanată este între 26% și 36%.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile la animale efectuate atât cu Dynepo cât și cu epoetină alfa la femele gestante de șobolani și iepuri nu au indicat efecte teratogene, dar au indicat efecte reversibile legate de clasă, la creșterea și hematopoieza puiului.

Efectele din studiile non-clinice au fost observate numai la expuneri considerate suficient de mari față de expunerea maximă la om, având o mică relevanță clinică.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Dihidrogenofosfat de sodiu, monohidrat

Fosfat disodic, heptahidrat

Polisorbat 20

Clorură de sodiu

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie administrat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 C – 8 C). A nu se congela. A se păstra seringile în cutia de carton pentru a fi protejate de lumină.

Seringile preumplute nedeschise pot să nu fie păstrate la frigider, dar sub 25°C, timp de o perioadă unică, de maxim 5 zile. Data de expirare revizuită pentru păstrare la o temperatură mai mică de 25°C nu trebuie să depășească data de expirare stabilită în conformitate cu perioada de valabilitate de 24 luni. După perioada de 5 zile de păstrare la o temperatură mai mică de 25°C, seringă preumplută trebuie aruncată.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Seringă preumplută, din sticlă tip I, cu dop din cauciuc bromobutilic, ac din oțel inoxidabil mărimea 27 cu capac de protecție din cauciuc natural rigid și polistiren, piston din polistiren și capac de protecție a acului. Sunt disponibile ambalaje cu 6 seringi preumplute.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor medicamentelor utilizate sau a deșeurilor rezultate din astfel de medicamente și alte instrucțiuni de manipulare

Orice produs neutilizat sau materialul rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Când se administrează subcutanat, locul injectării trebuie alternat la fiecare administrare.

Seringa preumplută trebuie examinată înainte de utilizare. Aceasta trebuie utilizată numai dacă soluția este limpede, incoloră, fără particule solide vizibile și dacă are consistența apei.

Seringa nu trebuie agitată. Agitarea energetică prelungită poate denatura substanța activă.

Seringa este preasamblată cu un ac prevăzut cu capac de protecție pentru a preveni rănirea. Acest lucru nu afectează funcționarea normală a seringii și seringă poate fi rotită în dispozitiv. Se administrează cantitatea necesară. După administrarea injecției, acul va fi acoperit de capacul său de protecție. Se permite seringii să se miște în sus, până când întregul ac este acoperit.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/02/211/004

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 18 Martie 2002

Data ultimei reînnoiri: 18 Martie 2007

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dynepo 5000 UI/0,5 ml soluție injectabilă în seringă preumplută.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Seringă preumplută a 0,5 ml conținând substanța activă epoetină delta 5000 UI (10000 UI/ml). Epoetina delta este produsă în celulele umane (HT-1080) prin tehnologie de activare a genelor. Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă în seringă preumplută

Soluție limpede, incoloră și de consistența apei.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Dynepo este indicat pentru tratamentul anemiei simptomatice asociată cu insuficiență renală cronică (IRC) la pacienții adulți. Poate fi utilizat la pacienții supuși dializei cât și la pacienții care nu sunt supuși dializei.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Dynepo trebuie inițiat de către medici cu experiență în tratamentul anemiei asociată cu IRC.

Doza de Dynepo trebuie ajustată individual, pentru a menține valoarea hemoglobinei în intervalul țintă de 10 până la 12 g/dl.

Simptomele și sechelele anemiei pot varia în funcție de vârstă, sex și starea generală a bolii; este necesară o evaluare medicală a stării clinice și afecțiunii fiecărui pacient. Dynepo trebuie administrat fie subcutanat, fie intravenos, pentru a crește hemoglobina nu mai mult de 12 g/dl (7,5 mmol/l). La pacienții nedializați este preferabilă utilizarea subcutanată, pentru a se evita puncția venelor periferice.

Datorită variabilității intraindividuale, se pot observa valori ocazionale individuale ale hemoglobinei pentru un pacient, peste sau sub concentrația plasmatică țintă a hemoglobinei. Variabilitatea hemoglobinei trebuie tratată prin ajustarea dozei, luând în considerare valoarea țintă a hemoglobinei cuprinsă între 10 g/dl (6,2 mmol/l) și 12g/dl (7,5 mmol/l). Menținerea pentru o perioadă lungă de timp a concentrației hemoglobinei peste 12 g/dl (7,5 mmol/l) trebuie evitată; ghidurile pentru ajustarea corespunzătoare a dozei când se observă valori ale hemoglobinei mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l) sunt descrise mai jos (vezi mai jos pct. Ajustarea dozei).

O creștere a hemoglobinei mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) pentru o perioadă de patru săptămâni trebuie evitată. Dacă aceasta apare, trebuie făcută ajustarea corespunzătoare a dozei, conform ghidurilor furnizate.

Pacienții trebuie atent monitorizați pentru a se asigura că se utilizează cea mai mică doză aprobată de Dynepo, pentru a se obține controlul adecvat al simptomelor anemiei.

Ajustarea dozei

Doza inițială este de 50 UI/kg de trei ori pe săptămână dacă se administrează intravenos, și de 50 UI/kg de două ori pe săptămână dacă se administrează subcutanat.

Utilizarea eritropoetinei poate să nu fie necesară în timpul primelor trei luni de la inițierea dializei peritoneale, deoarece în această perioadă apare adesea o creștere a valorii hemoglobinei.

Înainte de ajustarea dozei, trebuie lăsat suficient timp pentru a determina modalitatea de răspuns a pacientului la doza de Dynepo. Datorită timpului necesar pentru eritropoeză, poate apărea un interval de aproximativ 4 săptămâni între data ajustării dozei (inițiere, creștere, reducere sau întrerupere) și o modificare semnificativă a valorii hemoglobinei. În consecință, ajustarea dozei nu trebuie efectuată mai des de o dată pe lună, cu excepția cazului în care se impune din punct de vedere clinic.

Doza trebuie redusă cu 25% - 50% sau tratamentul trebuie întrerupt temporar și apoi reluat cu o doză mai mică, dacă:

- Valoarea hemoglobinei este ≥ 12 g/dl sau
- Rata de creștere a valorii hemoglobinei este > 2 g/dl, în oricare perioadă de 4 săptămâni.

Doza trebuie crescută cu 25 - 50% dacă:

- Valoarea hemoglobinei scade sub 10 g/dl și
- Rata creșterii valorii hemoglobinei este mai mică de 0,7 g/dl, în oricare perioadă de 4 săptămâni.

Administrare

Dynepo poate fi administrat intravenos sau subcutanat. Autoadministrarea subcutanată se poate efectua după instruirea pacientului de către un profesionist din domeniul medical.

Doza săptămânală necesară de Dynepo este mai mică atunci când Dynepo se administrează subcutanat, comparativ cu administrarea intravenoasă.

Pentru injecțiile subcutanate, întreaga lungime a acului trebuie introdusă perpendicular într-un pli al pielii făcut între degetul mare și cel arătător, pliul pielii fiind ținut pe tot parcursul injecției.

Seringa trebuie aruncată după prima utilizare.

Grupe speciale de pacienți

Dynepo nu este indicat pentru tratamentul anemiei asociate cancerului (vezi pct. 4.4)

Nu sunt necesare ajustări speciale ale dozei la pacienții vârstnici.

La pacienții cu siclemie homozigotă și insuficiență renală trebuie, dacă este posibil, să se mențină o valoare totală a hemoglobinei între 7 și 9 g/dl.

Experiența privind utilizarea la copii este limitată.

Datorită experienței limitate, eficacitatea și siguranța medicamentului Dynepo nu au putut fi evaluate la pacienții cu insuficiență hepatică.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

Hipertensiune arterială necontrolată.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

La pacienții cu insuficiență renală cronică, concentrația de menținere a hemoglobinei nu trebuie să depășească limita superioară a concentrației țintă a hemoglobinei, recomandată la pct. 4.2.

În studiile clinice s-a observat un risc crescut de deces și evenimente cardio-vasculare grave, atunci când s-au administrat factori de stimulare a eritropoezei pentru a atinge o concentrație a hemoglobinei mai mare de 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Studiile clinice controlate nu au arătat beneficii semnificative datorate administrării de epotine, atunci când concentrația hemoglobinei este crescută peste valoarea necesară, în controlul simptomelor anemiei și a evitării transfuziei sanguine.

Hipertensiune arterială

Majoritatea pacienților cu insuficiență renală cronică au în antecedente hipertensiune arterială. Pacienții tratați cu Dynepo pot prezenta creșterea tensiunii arteriale sau agravarea hipertensiunii arteriale existente.

De aceea, la pacienții tratați cu Dynepo, tensiunea arterială trebuie monitorizată și controlată îndeaproape. Tensiunea arterială trebuie controlată în mod adecvat înainte de începerea tratamentului și pe parcursul tratamentului, pentru a preveni complicații acute cum sunt encefalopatia hipertensivă și complicațiile conexe (convulsii, accident vascular cerebral). Dacă apar astfel de reacții, acestea necesită atenția imediată a medicului și terapie medicală intensivă. O atenție deosebită trebuie acordată cefaleei de tip atac migrenos - ca posibil semnal de atenționare.

Creșterea tensiunii arteriale poate necesita tratament cu medicamente antihipertensive sau creșterea dozei medicamentelor antihipertensive utilizate. În plus, trebuie luată în considerare o reducere a dozei de Dynepo administrată. În cazul în care valorile tensiunii arteriale rămân crescute, poate fi necesară o întrerupere temporară a tratamentului cu Dynepo.

Imediat ce hipertensiunea arterială este controlată cu un tratament mai intens, tratamentul cu Dynepo trebuie reînceput cu o doză mică.

Evaluarea fierului

În timpul tratamentului cu Dynepo, poate apărea un deficit de fier, absolut sau funcțional. Aceasta este cea mai frecventă cauză a unui răspuns incomplet la tratamentul cu eritropoetină.

De aceea, înainte și în timpul tratamentului cu Dynepo, trebuie evaluate rezervele de fier ale pacienților, inclusiv saturația transferinei și valoarea serică a feritinei. Saturația transferinei trebuie să fie de cel puțin 20%, iar feritina trebuie să fie de cel puțin 100 ng/ml. Dacă saturația transferinei este sub 20%, sau dacă feritina este sub 100 ng/ml, este necesară administrarea de fier. Teoretic, toți pacienții vor avea în cele din urmă nevoie de un supliment de fier pentru a crește sau menține saturația transferinei și feritina la valori care vor ajuta în mod corespunzător eritropoeza stimulată de Dynepo. Anemia la pacienții rezistenți sau mai puțin responsivi la tratamentul cu epoetină în doză de 20000 UI/săptămână, trebuie investigată, inclusiv printr-un consult hematologic.

La pacienții cu valori crescute ale fierului care nu răspund în mod corespunzător la tratamentul cu Dynepo, trebuie evaluate și tratate următoarele afecțiuni, dacă este necesar:

- Infecție/inflamație
- Pierdere ocultă de sânge
- Hiperparatiroidism/Osteită fibrochistică
- Intoxicație cu aluminiu
- Hemoglobinopatii, cum sunt talasemie sau anemie falciformă
- Deficite de vitamine, adică deficite de acid folic sau vitamina B12
- Hemoliză
- Afecțiuni maligne, inclusiv mielom multiplu și sindrom mielodisplazic
- Malnutriție

Monitorizare de laborator

Se recomandă efectuarea periodică a hemoleucogramei complete, inclusiv număratoarea trombocitelor.

Valoarea hemoglobinei trebuie determinată o dată pe săptămână până când se stabilizează în intervalul țintă sugerat și doza de întreținere a fost stabilită. De asemenea, după orice ajustare a dozei, valoarea hemoglobinei trebuie determinată săptămânal până la stabilizarea în intervalul țintă. Apoi, valoarea hemoglobinei trebuie monitorizată la intervale regulate.

Valorile chimiei serice, inclusiv creatinina și potasiul, trebuie monitorizate periodic pe parcursul tratamentului cu Dynepo.

Altele

Cu toate că nu s-a observat în cazul medicamentului Dynepo, întrucât pot apărea reacții anafilactice cu eritropoetină, se recomandă ca administrarea primei doze să se facă sub supraveghere medicală.

Utilizarea medicamentului Dynepo la pacienții cu nefroscleroză care nu sunt încă supuși dializei trebuie definită individual, deoarece nu se poate exclude o posibilă accelerare a progresiei insuficienței renale.

În timpul hemodializei, este posibil ca pacienții tratați cu Dynepo să necesite un tratament anticoagulant intens, pentru a preveni coagularea în șuntul arterio-venos.

Utilizarea necorespunzătoare a epoetinei de către persoanele sănătoase poate duce la o creștere excesivă a hemoglobinei și hematocritului. Acest lucru poate fi asociat complicațiilor cardiovasculare letale

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Nu s-au raportat interacțiuni în timpul tratamentului cu Dynepo, în cadrul studiilor clinice.

4.6 Sarcina și alăptarea

Sarcina: Studiile la animale cu privire la efectele asupra sarcinii sunt insuficiente (vezi pct. 5.3). Nu se cunosc potențialele riscuri pentru oameni. Prescrierea medicamentului la femeile gravide trebuie făcută cu prudență. În cazul utilizării în timpul sarcinii, trebuie luată în considerare substituirea concomitentă a fierului la mamă.

Alăptarea: Nu se cunoaște dacă Dynepo este excretat în laptele matern. Întrucât mulți compuși sunt excretați în laptele matern, se recomandă prudență la administrarea medicamentului Dynepo, mamelor care alăptează.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Dynepo nu are nici o influență sau are influență nesemnificativă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Se așteaptă ca aproximativ 10% dintre pacienți să prezinte o reacție adversă la medicament. Cele mai frecvente sunt hipertensiunea arterială, crizele de tromboză și cefaleea. Experiența clinică cu epoetină sugerează că riscul de hipertensiune arterială și tromboză poate fi diminuat prin ajustarea treptată a dozei astfel încât valoarea hemoglobinei să se mențină între 10 și 12 g/dl.

Frecvența reacțiilor adverse observate în timpul tratamentului cu Dynepo este prezentată în tabelul de mai jos. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	<u>Frecvente</u> (>1/100, <1/10)	<u>Mai puțin frecvente (</u> <u>>1/1000, <1/100)</u>	<u>Rare</u> (>1/10000, <1/1000)
Tulburări hematologice și limfatice		Policitemie Trombocitoză	
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee		Convulsii
Tulburări vasculare	Hipertensiune arterială		
Tulburări gastro-intestinale		Diaree Greață	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Prurit	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Tromboză legată de calea de administrare	Durere Reacții la nivelul locului de injecție (de exemplu dureri, hemoragie) Sindrom asemănător gripei	

Se observă creșteri ale valorilor chimiei serice, inclusiv creatinina și potasiul (vezi pct. 4.4).

4.9 Supradozaj

Doza maximă de epoetină delta care poate fi administrată în siguranță în doză unică sau multiplă, nu a fost încă stabilită.

Tratamentul poate duce la policitemie dacă hemoglobina/hematocritul nu sunt atent monitorizate și dacă doza nu este ajustată în mod corespunzător. Dacă se depășesc limitele sugerate, tratamentul cu epoetină delta trebuie întrerupt temporar până când hemoglobina/hematocritul revin la intervalele țintă recomandate. Epoetina delta poate fi apoi reintrodusă, cu o doză mai mică (vezi pct. 4.2).

În cazul apariției policitemiei severe, pot fi recomandate metode tradiționale (flebotomia) pentru reducerea valorii hemoglobinei.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antianemic - ATC cod: B03XA.

Eritropoetina este o glicoproteină care stimulează formarea eritrocitelor din precursorii compartimentului celulelor stem. Acționează ca un factor de stimulare a mitozei și ca hormon de diferențiere.

Eficacitatea biologică a eritropoetinei a fost demonstrată după administrarea intravenoasă și subcutanată la diferite modele animale *in vivo* (șobolani și câini). După administrarea epoetinei delta, numărul eritrocitelor, valorile Hb și numărul reticulocitelor cresc, precum și proporția de încorporare a ^{59}Fe .

La om, în timpul testelor clinice, nu s-a observat dezvoltarea anticorpilor de neutralizare pentru epoetina delta, pe baza reacției clinice.

Când administrarea este întreruptă, parametrii eritropoetinei revin către valorile inițiale, pe durata perioadei de recuperare de 1-3 luni. Administrarea subcutanată duce la un model al stimulării eritropoetice similar celui din cazul administrării intravenoase.

Pacienții cu cancer

Dynepo nu este indicat pentru tratamentul anemiei asociate cancerului.

Eritropoetina este un factor de creștere care stimulează în primul rând producerea celulelor roșii. Receptorii de eritropoetină pot fi prezenți pe suprafața diferitelor celule tumorale.

Rata de supraviețuire și progresia tumorii au fost analizate în cinci mari studii clinice controlate, efectuate cu epoetină alfa, beta și darbepoetină alfa, care au inclus un total de 2833 pacienți, din care patru au fost studii clinice dublu-orb, controlate placebo e, iar unul a fost studiu clinic deschis. Două dintre studii au înrolat pacienți care erau tratați cu chimioterapie. În două studii clinice ținta a fost concentrația hemoglobinei >13 g/dl, iar în celelalte trei studii clinice a fost de 12-14 g/dl. În studiul clinic deschis nu au existat diferențe ale ratei de supraviețuire totală între pacienții tratați cu eritropoetină umană recombinată și cei din grupul de control. În cele patru studii clinice controlate placebo, ratele riscului de supraviețuire totală au fost cuprinse între 1,25 și 2,47, în favoarea grupelor de control. Aceste studii au arătat o creștere importantă, inexplicabilă, semnificativă statistic a mortalității la pacienții care au anemie asociată cu diferite forme frecvente de cancer, care au primit eritropoetină umană recombinată comparativ cu grupele de control. Criteriul supraviețuirea totală din studiile clinice nu poate fi satisfăcător explicat prin diferențele în incidența trombozei și complicațiilor asociate, între cei care primesc eritropoetină umană recombinată și cei din grupul de control.

De asemenea, s-a efectuat o analiză sistematică care a inclus mai mult de 9000 pacienți cu cancer care participă în 57 studii clinice. Meta-analiza datelor supraviețuirii totale a produs un punct al ratei de risc estimat la 1,08 în favoarea grupului de control (ÎI 95 %: 0,99 - 1,18; 42 studii clinice și 8167 pacienți). S-a observat un risc relativ crescut de evenimente tromboembolice (RR 1,67, ÎI 95%: 1,35 - 2,06, 35 studii clinice și 6769 pacienți) la pacienții tratați cu eritropoetină umană recombinată. De aceea, există dovezi importante pentru a sugera că eritropoetina umană recombinată poate fi semnificativ nocivă la pacienții cu cancer. Gradul în care aceste criterii se pot aplica administrării de eritropoetină umană recombinată pacienților cu cancer tratați cu chimioterapie, pentru a atinge concentrații ale hemoglobinei mai mici de 13 g/dl nu este clar, deoarece în analiza datelor au fost incluși puțini pacienți cu aceste caracteristici.

Ratele de supraviețuire și progresia tumorii la pacienții cu cancer care au fost tratați cu Dynepo pentru anemia asociată insuficienței renale cronice nu au fost studiate. Gradul în care criteriile observate în studiile clinice discutate mai sus se pot aplica acestei grupe de pacienți nu este clar, considerând în special că dozele administrate în indicația renală sunt mai mici decât cele în indicația cancerului.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica eritropoetinei ca rezultat al administrării de epoetină delta a fost examinată atât la voluntarii sănătoși cât și la pacienții cu insuficiență renală cronică. După administrarea dozelor intravenoase, volumul de distribuție este aproximativ egal cu volumul sanguin total și este în intervalul de 0,063 și 0,097 l/kg. La pacienții cu insuficiență renală cronică, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este în intervalul de 4,7 și 13,2 ore. La voluntarii sănătoși, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este mai mic cu aproximativ 50%. Concentrațiile serice de eritropoetină sunt detectabile timp de cel puțin 24 de ore după administrarea unor doze în intervalul de 50 UI/kg și 300 UI/kg. Expunerea la eritropoetină după administrarea epoetinei delta crește proporțional la

pacienții care primesc doze intravenoase de 50 UI/kg până la 300 UI/kg. Nu s-au observat acumulări de epoetină delta după administrarea intravenoasă repetată, de trei ori pe săptămână.

Concentrațiile serice maxime pentru epoetina delta administrată subcutanat, apar între 8 și 36 de ore de la injectare. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al epoetinei delta administrată subcutanat este mai mare comparativ cu administrarea intravenoasă și este în intervalul de 27 și 33 ore, la pacienții cu insuficiență renală cronică. Biodisponibilitatea epoetinei delta după administrare subcutanată este între 26% și 36%.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile la animale efectuate atât cu Dynepo cât și cu epoetină alfa la femele gestante de șobolani și iepuri nu au indicat efecte teratogene, dar au indicat efecte reversibile legate de clasă, la creșterea și hematopoieza puiului.

Efectele din studiile non-clinice au fost observate numai la expuneri considerate suficient de mari față de expunerea maximă la om, având o mică relevanță clinică.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Dihidrogenofosfat de sodiu, monohidrat

Fosfat disodic, heptahidrat

Polisorbat 20

Clorură de sodiu

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie administrat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 C – 8 C). A nu se congela. A se păstra seringile în cutia de carton pentru a fi protejate de lumină.

Seringile preumplute nedeschise pot să nu fie păstrate la frigider, dar sub 25°C, timp de o perioadă unică, de maxim 5 zile. Data de expirare revizuită pentru păstrare la o temperatură mai mică de 25°C nu trebuie să depășească data de expirare stabilită în conformitate cu perioada de valabilitate de 24 luni. După perioada de 5 zile de păstrare la o temperatură mai mică de 25°C, seringă preumplută trebuie aruncată.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Siringă preumplută, din sticlă tip I, cu dop din cauciuc bromobutlic, ac din oțel inoxidabil mărimea 27 cu capac de protecție din cauciuc natural rigid și polistiren, piston din polistiren și capac de protecție a acului. Sunt disponibile ambalaje cu 6 seringi preumplute.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor medicamentelor utilizate sau a deșeurilor rezultate din astfel de medicamente și alte instrucțiuni de manipulare

Orice produs neutilizat sau materialul rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Când se administrează subcutanat, locul injectării trebuie alternat la fiecare administrare.

Siringa preumplută trebuie examinată înainte de utilizare. Aceasta trebuie utilizată numai dacă soluția este limpede, incoloră, fără particule solide vizibile și dacă are consistența apei. Siringa nu trebuie agitată. Agitarea energetică prelungită poate denatura substanța activă.

Siringa este preasamblată cu un ac prevăzut cu capac de protecție pentru a preveni rănirea. Acest lucru nu afectează funcționarea normală a seringii și siringa poate fi rotită în dispozitiv. Se administrează cantitatea necesară. După administrarea injecției, acul va fi acoperit de capacul său de protecție. Se permite seringii să se miște în sus, până când întregul ac este acoperit.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/02/211/010

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 18 Martie 2002
Data ultimei reînnoiri: 18 Martie 2007

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dynepo 6000 UI/0,3 ml soluție injectabilă în seringă preumplută.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Seringă preumplută a 0,3 ml conținând substanța activă epoetină delta 6000 UI (20000 UI/ml). Epoetina delta este produsă în celulele umane (HT-1080) prin tehnologie de activare a genelor. Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă în seringă preumplută

Soluție limpede, incoloră și de consistența apei.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Dynepo este indicat pentru tratamentul anemiei simptomatice asociată cu insuficiență renală cronică (IRC) la pacienții adulți. Poate fi utilizat la pacienții supuși dializei cât și la pacienții care nu sunt supuși dializei.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Dynepo trebuie inițiat de către medici cu experiență în tratamentul anemiei asociată cu IRC.

Doza de Dynepo trebuie ajustată individual, pentru a menține valoarea hemoglobinei în intervalul țintă de 10 până la 12 g/dl.

Simptomele și sechelele anemiei pot varia în funcție de vârstă, sex și starea generală a bolii; este necesară o evaluare medicală a stării clinice și afecțiunii fiecărui pacient. Dynepo trebuie administrat fie subcutanat, fie intravenos, pentru a crește hemoglobina nu mai mult de 12 g/dl (7,5 mmol/l). La pacienții nedializați este preferabilă utilizarea subcutanată, pentru a se evita puncția venelor periferice.

Datorită variabilității intraindividuale, se pot observa valori ocazionale individuale ale hemoglobinei pentru un pacient, peste sau sub concentrația plasmatică țintă a hemoglobinei. Variabilitatea hemoglobinei trebuie tratată prin ajustarea dozei, luând în considerare valoarea țintă a hemoglobinei cuprinsă între 10 g/dl (6,2 mmol/l) și 12g/dl (7,5 mmol/l). Menținerea pentru o perioadă lungă de timp a concentrației hemoglobinei peste 12 g/dl (7,5 mmol/l) trebuie evitată; ghidurile pentru ajustarea corespunzătoare a dozei când se observă valori ale hemoglobinei mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l) sunt descrise mai jos (vezi mai jos pct. Ajustarea dozei).

O creștere a hemoglobinei mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) pentru o perioadă de patru săptămâni trebuie evitată. Dacă aceasta apare, trebuie făcută ajustarea corespunzătoare a dozei, conform ghidurilor furnizate.

Pacienții trebuie atent monitorizați pentru a se asigura că se utilizează cea mai mică doză aprobată de Dynepo, pentru a se obține controlul adecvat al simptomelor anemiei.

Ajustarea dozei

Doza inițială este de 50 UI/kg de trei ori pe săptămână dacă se administrează intravenos, și de 50 UI/kg de două ori pe săptămână dacă se administrează subcutanat.

Utilizarea eritropoetinei poate să nu fie necesară în timpul primelor trei luni de la inițierea dializei peritoneale, deoarece în această perioadă apare adesea o creștere a valorii hemoglobinei.

Înainte de ajustarea dozei, trebuie lăsat suficient timp pentru a determina modalitatea de răspuns a pacientului la doza de Dynepo. Datorită timpului necesar pentru eritropoeză, poate apărea un interval de aproximativ 4 săptămâni între data ajustării dozei (inițiere, creștere, reducere sau întrerupere) și o modificare semnificativă a valorii hemoglobinei. În consecință, ajustarea dozei nu trebuie efectuată mai des de o dată pe lună, cu excepția cazului în care se impune din punct de vedere clinic.

Doza trebuie redusă cu 25% - 50% sau tratamentul trebuie întrerupt temporar și apoi reînceput cu o doză mai mică, dacă:

- Valoarea hemoglobinei este ≥ 12 g/dl sau
- Rata de creștere a valorii hemoglobinei este > 2 g/dl, în oricare perioadă de 4 săptămâni.

Doza trebuie crescută cu 25 - 50% dacă:

- Valoarea hemoglobinei scade sub 10 g/dl și
- Rata creșterii valorii hemoglobinei este mai mică de 0,7 g/dl, în oricare perioadă de 4 săptămâni.

Administare

Dynepo poate fi administrat intravenos sau subcutanat. Autoadministrarea subcutanată se poate efectua după instruirea pacientului de către un profesionist din domeniul medical.

Doza săptămânală necesară de Dynepo este mai mică atunci când Dynepo se administrează subcutanat, comparativ cu administrarea intravenoasă.

Pentru injecțiile subcutanate, întreaga lungime a acului trebuie introdusă perpendicular într-un pli al pielii făcut între degetul mare și cel arătător, pliul pielii fiind ținut pe tot parcursul injecției.

Seringa trebuie aruncată după prima utilizare.

Grupe speciale de pacienți

Dynepo nu este indicat pentru tratamentul anemiei asociate cancerului (vezi pct. 4.4)

Nu sunt necesare ajustări speciale ale dozei la pacienții vârstnici.

La pacienții cu siclemie homozigotă și insuficiență renală trebuie, dacă este posibil, să se mențină o valoare totală a hemoglobinei între 7 și 9 g/dl.

Experiența privind utilizarea la copii este limitată.

Datorită experienței limitate, eficacitatea și siguranța medicamentului Dynepo nu au putut fi evaluate la pacienții cu insuficiență hepatică.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

Hipertensiune arterială necontrolată.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

La pacienții cu insuficiență renală cronică, concentrația de menținere a hemoglobinei nu trebuie să depășească limita superioară a concentrației țintă a hemoglobinei, recomandată la pct. 4.2.

În studiile clinice s-a observat un risc crescut de deces și evenimente cardio-vasculare grave, atunci când s-au administrat factori de stimulare a eritropoezei pentru a atinge o concentrație a hemoglobinei mai mare de 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Studiile clinice controlate nu au arătat beneficii semnificative datorate administrării de epotine, atunci când concentrația hemoglobinei este crescută peste valoarea necesară, în controlul simptomelor anemiei și a evitării transfuziei sanguine.

Hipertensiune arterială

Majoritatea pacienților cu insuficiență renală cronică au în antecedente hipertensiune arterială. Pacienții tratați cu Dynepo pot prezenta creșterea tensiunii arteriale sau agravarea hipertensiunii arteriale existente.

De aceea, la pacienții tratați cu Dynepo, tensiunea arterială trebuie monitorizată și controlată îndeaproape. Tensiunea arterială trebuie controlată în mod adecvat înainte de începerea tratamentului și pe parcursul tratamentului, pentru a preveni complicații acute cum sunt encefalopatia hipertensivă și complicațiile conexe (convulsii, accident vascular cerebral). Dacă apar astfel de reacții, acestea necesită atenția imediată a medicului și terapie medicală intensivă. O atenție deosebită trebuie acordată cefaleei de tip atac migrenos - ca posibil semnal de atenționare.

Creșterea tensiunii arteriale poate necesita tratament cu medicamente antihipertensive sau creșterea dozei medicamentelor antihipertensive utilizate. În plus, trebuie luată în considerare o reducere a dozei de Dynepo administrată. În cazul în care valorile tensiunii arteriale rămân crescute, poate fi necesară o întrerupere temporară a tratamentului cu Dynepo.

Imediat ce hipertensiunea arterială este controlată cu un tratament mai intens, tratamentul cu Dynepo trebuie reînceput cu o doză mică.

Evaluarea fierului

În timpul tratamentului cu Dynepo, poate apărea un deficit de fier, absolut sau funcțional. Aceasta este cea mai frecventă cauză a unui răspuns incomplet la tratamentul cu eritropoetină.

De aceea, înainte și în timpul tratamentului cu Dynepo, trebuie evaluate rezervele de fier ale pacienților, inclusiv saturația transferinei și valoarea serică a feritinei. Saturația transferinei trebuie să fie de cel puțin 20%, iar feritina trebuie să fie de cel puțin 100 ng/ml. Dacă saturația transferinei este sub 20%, sau dacă feritina este sub 100 ng/ml, este necesară administrarea de fier. Teoretic, toți pacienții vor avea în cele din urmă nevoie de un supliment de fier pentru a crește sau menține saturația transferinei și feritina la valori care vor ajuta în mod corespunzător eritropoeza stimulată de Dynepo. Anemia la pacienții rezistenți sau mai puțin responsivi la tratamentul cu epoetină în doză de 20000 UI/săptămână, trebuie investigată, inclusiv printr-un consult hematologic.

La pacienții cu valori crescute ale fierului care nu răspund în mod corespunzător la tratamentul cu Dynepo, trebuie evaluate și tratate următoarele afecțiuni, dacă este necesar:

- Infecție/inflamație
- Pierdere ocultă de sânge
- Hiperparatiroidism/Osteită fibrochistică
- Intoxicație cu aluminiu
- Hemoglobinopatii, cum sunt talasemie sau anemie falciformă
- Deficite de vitamine, adică deficite de acid folic sau vitamina B12
- Hemoliză
- Afecțiuni maligne, inclusiv mielom multiplu și sindrom mielodisplazic
- Malnutriție

Monitorizare de laborator

Se recomandă efectuarea periodică a hemoleucogramei complete, inclusiv număratoarea trombocitelor.

Valoarea hemoglobinei trebuie determinată o dată pe săptămână până când se stabilizează în intervalul țintă sugerat și doza de întreținere a fost stabilită. De asemenea, după orice ajustare a dozei, valoarea hemoglobinei trebuie determinată săptămânal până la stabilizarea în intervalul țintă. Apoi, valoarea hemoglobinei trebuie monitorizată la intervale regulate.

Valorile chimiei serice, inclusiv creatinina și potasiul, trebuie monitorizate periodic pe parcursul tratamentului cu Dynepo.

Altele

Cu toate că nu s-a observat în cazul medicamentului Dynepo, întrucât pot apărea reacții anafilactice cu eritropoetină, se recomandă ca administrarea primei doze să se facă sub supraveghere medicală.

Utilizarea medicamentului Dynepo la pacienții cu nefroscleroză care nu sunt încă supuși dializei trebuie definită individual, deoarece nu se poate exclude o posibilă accelerare a progresiei insuficienței renale.

În timpul hemodializei, este posibil ca pacienții tratați cu Dynepo să necesite un tratament anticoagulant intens, pentru a preveni coagularea în șuntul arterio-venos.

Utilizarea necorespunzătoare a epoetinei de către persoanele sănătoase poate duce la o creștere excesivă a hemoglobinei și hematocritului. Acest lucru poate fi asociat complicațiilor cardiovasculare letale

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Nu s-au raportat interacțiuni în timpul tratamentului cu Dynepo, în cadrul studiilor clinice.

4.6 Sarcina și alăptarea

Sarcina: Studiile la animale cu privire la efectele asupra sarcinii sunt insuficiente (vezi pct. 5.3). Nu se cunosc potențialele riscuri pentru oameni. Prescrierea medicamentului la femeile gravide trebuie făcută cu prudență. În cazul utilizării în timpul sarcinii, trebuie luată în considerare substituirea concomitentă a fierului la mamă.

Alăptarea: Nu se cunoaște dacă Dynepo este excretat în laptele matern. Întrucât mulți compuși sunt excretați în laptele matern, se recomandă prudență la administrarea medicamentului Dynepo, mamelor care alăptează.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Dynepo nu are nici o influență sau are influență nesemnificativă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Se așteaptă ca aproximativ 10% dintre pacienți să prezinte o reacție adversă la medicament. Cele mai frecvente sunt hipertensiunea arterială, crizele de tromboză și cefaleea. Experiența clinică cu epoetină sugerează că riscul de hipertensiune arterială și tromboză poate fi diminuat prin ajustarea treptată a dozei astfel încât valoarea hemoglobinei să se mențină între 10 și 12 g/dl.

Frecvența reacțiilor adverse observate în timpul tratamentului cu Dynepo este prezentată în tabelul de mai jos. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	<u>Frecvente</u> (>1/100, <1/10)	<u>Mai puțin frecvente (</u> <u>>1/1000, <1/100)</u>	<u>Rare</u> (>1/10000, <1/1000)
Tulburări hematologice și limfatice		Policitemie Trombocitoză	
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee		Convulsii
Tulburări vasculare	Hipertensiune arterială		
Tulburări gastro-intestinale		Diaree Greață	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Prurit	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Tromboză legată de calea de administrare	Durere Reacții la nivelul locului de injecție (de exemplu dureri, hemoragie) Sindrom asemănător gripei	

Se observă creșteri ale valorilor chimiei serice, inclusiv creatinina și potasiul (vezi pct. 4.4).

4.9 Supradozaj

Doza maximă de epoetină delta care poate fi administrată în siguranță în doză unică sau multiplă, nu a fost încă stabilită.

Tratamentul poate duce la policitemie dacă hemoglobina/hematocritul nu sunt atent monitorizate și dacă doza nu este ajustată în mod corespunzător. Dacă se depășesc limitele sugerate, tratamentul cu epoetină delta trebuie întrerupt temporar până când hemoglobina/hematocritul revin la intervalele țintă recomandate. Epoetina delta poate fi apoi reintrodusă, cu o doză mai mică (vezi pct. 4.2).

În cazul apariției policitemiei severe, pot fi recomandate metode tradiționale (flebotomia) pentru reducerea valorii hemoglobinei.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antianemic - ATC cod: B03XA.

Eritropoetina este o glicoproteină care stimulează formarea eritrocitelor din precursorii compartimentului celulelor stem. Acționează ca un factor de stimulare a mitozei și ca hormon de diferențiere.

Eficacitatea biologică a eritropoetinei a fost demonstrată după administrarea intravenoasă și subcutanată la diferite modele animale *in vivo* (șobolani și câini). După administrarea epoetinei delta, numărul eritrocitelor, valorile Hb și numărul reticulocitelor cresc, precum și proporția de încorporare a ^{59}Fe .

La om, în timpul testelor clinice, nu s-a observat dezvoltarea anticorpilor de neutralizare pentru epoetina delta, pe baza reacției clinice.

Când administrarea este întreruptă, parametrii eritropoetinei revin către valorile inițiale, pe durata perioadei de recuperare de 1-3 luni. Administrarea subcutanată duce la un model al stimulării eritropoetice similar celui din cazul administrării intravenoase.

Pacienții cu cancer

Dynepo nu este indicat pentru tratamentul anemiei asociate cancerului.

Eritropoetina este un factor de creștere care stimulează în primul rând producerea celulelor roșii. Receptorii de eritropoetină pot fi prezenți pe suprafața diferitelor celule tumorale.

Rata de supraviețuire și progresia tumorii au fost analizate în cinci mari studii clinice controlate, efectuate cu epoetină alfa, beta și darbepoetină alfa, care au inclus un total de 2833 pacienți, din care patru au fost studii clinice dublu-orb, controlate placebo e, iar unul a fost studiu clinic deschis. Două dintre studii au înrolat pacienți care erau tratați cu chimioterapie. În două studii clinice ținta a fost concentrația hemoglobinei >13 g/dl, iar în celelalte trei studii clinice a fost de 12-14 g/dl. În studiul clinic deschis nu au existat diferențe ale ratei de supraviețuire totală între pacienții tratați cu eritropoetină umană recombinată și cei din grupul de control. În cele patru studii clinice controlate placebo, ratele riscului de supraviețuire totală au fost cuprinse între 1,25 și 2,47, în favoarea grupelor de control. Aceste studii au arătat o creștere importantă, inexplicabilă, semnificativă statistic a mortalității la pacienții care au anemie asociată cu diferite forme frecvente de cancer, care au primit eritropoetină umană recombinată comparativ cu grupele de control. Criteriul supraviețuirea totală din studiile clinice nu poate fi satisfăcător explicat prin diferențele în incidența trombozei și complicațiilor asociate, între cei care primesc eritropoetină umană recombinată și cei din grupul de control.

De asemenea, s-a efectuat o analiză sistematică care a inclus mai mult de 9000 pacienți cu cancer care participă în 57 studii clinice. Meta-analiza datelor supraviețuirii totale a produs un punct al ratei de risc estimat la 1,08 în favoarea grupului de control (ÎI 95 %: 0,99 - 1,18; 42 studii clinice și 8167 pacienți). S-a observat un risc relativ crescut de evenimente tromboembolice (RR 1,67, ÎI 95%: 1,35 - 2,06, 35 studii clinice și 6769 pacienți) la pacienții tratați cu eritropoetină umană recombinată. De aceea, există dovezi importante pentru a sugera că eritropoetina umană recombinată poate fi semnificativ nocivă la pacienții cu cancer. Gradul în care aceste criterii se pot aplica administrării de eritropoetină umană recombinată pacienților cu cancer tratați cu chimioterapie, pentru a atinge concentrații ale hemoglobinei mai mici de 13 g/dl nu este clar, deoarece în analiza datelor au fost incluși puțini pacienți cu aceste caracteristici.

Ratele de supraviețuire și progresia tumorii la pacienții cu cancer care au fost tratați cu Dynepo pentru anemia asociată insuficienței renale cronice nu au fost studiate. Gradul în care criteriile observate în studiile clinice discutate mai sus se pot aplica acestei grupe de pacienți nu este clar, considerând în special că dozele administrate în indicația renală sunt mai mici decât cele în indicația cancerului.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica eritropoetinei ca rezultat al administrării de epoetină delta a fost examinată atât la voluntarii sănătoși cât și la pacienții cu insuficiență renală cronică. După administrarea dozelor intravenoase, volumul de distribuție este aproximativ egal cu volumul sanguin total și este în intervalul de 0,063 și 0,097 l/kg. La pacienții cu insuficiență renală cronică, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este în intervalul de 4,7 și 13,2 ore. La voluntarii sănătoși, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este mai mic cu aproximativ 50%. Concentrațiile serice de eritropoetină sunt detectabile timp de cel puțin 24 de ore după administrarea unor doze în intervalul de 50 UI/kg și 300 UI/kg. Expunerea la eritropoetină după administrarea epoetinei delta crește proporțional la

pacienții care primesc doze intravenoase de 50 UI/kg până la 300 UI/kg. Nu s-au observat acumulări de epoetină delta după administrarea intravenoasă repetată, de trei ori pe săptămână.

Concentrațiile serice maxime pentru epoetina delta administrată subcutanat, apar între 8 și 36 de ore de la injectare. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al epoetinei delta administrată subcutanat este mai mare comparativ cu administrarea intravenoasă și este în intervalul de 27 și 33 ore, la pacienții cu insuficiență renală cronică. Biodisponibilitatea epoetinei delta după administrare subcutanată este între 26% și 36%.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile la animale efectuate atât cu Dynepo cât și cu epoetină alfa la femele gestante de șobolani și iepuri nu au indicat efecte teratogene, dar au indicat efecte reversibile legate de clasă, la creșterea și hematopoieza puiului.

Efectele din studiile non-clinice au fost observate numai la expuneri considerate suficient de mari față de expunerea maximă la om, având o mică relevanță clinică.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Dihidrogenofosfat de sodiu, monohidrat

Fosfat disodic, heptahidrat

Polisorbat 20

Clorură de sodiu

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie administrat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 C – 8 C). A nu se congela. A se păstra seringile în cutia de carton pentru a fi protejate de lumină.

Seringile preumplute nedeschise pot să nu fie păstrate la frigider, dar sub 25°C, timp de o perioadă unică, de maxim 5 zile. Data de expirare revizuită pentru păstrare la o temperatură mai mică de 25°C nu trebuie să depășească data de expirare stabilită în conformitate cu perioada de valabilitate de 24 luni. După perioada de 5 zile de păstrare la o temperatură mai mică de 25°C, seringă preumplută trebuie aruncată.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Siringă preumplută, din sticlă tip I, cu dop din cauciuc bromobutlic, ac din oțel inoxidabil mărimea 27 cu capac de protecție din cauciuc natural rigid și polistiren, piston din polistiren și capac de protecție a acului. Sunt disponibile ambalaje cu 6 seringi preumplute.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor medicamentelor utilizate sau a deșeurilor rezultate din astfel de medicamente și alte instrucțiuni de manipulare

Orice produs neutilizat sau materialul rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Când se administrează subcutanat, locul injectării trebuie alternat la fiecare administrare.

Siringa preumplută trebuie examinată înainte de utilizare. Aceasta trebuie utilizată numai dacă soluția este limpede, incoloră, fără particule solide vizibile și dacă are consistența apei. Siringa nu trebuie agitată. Agitarea energetică prelungită poate denatura substanța activă.

Siringa este preasamblată cu un ac prevăzut cu capac de protecție pentru a preveni rănirea. Acest lucru nu afectează funcționarea normală a seringii și siringa poate fi rotită în dispozitiv. Se administrează cantitatea necesară. După administrarea injecției, acul va fi acoperit de capacul său de protecție. Se permite seringii să se miște în sus, până când întregul ac este acoperit.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

EU/1/02/211/011

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 18 Martie 2002
Data ultimei reînnoiri: 18 Martie 2007

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dynepo 8000 UI/0,4 ml soluție injectabilă în seringă preumplută.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Seringă preumplută a 0,4 ml conținând substanța activă epoetină delta 8000 UI (20000 UI/ml). Epoetina delta este produsă în celulele umane (HT-1080) prin tehnologie de activare a genelor. Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă în seringă preumplută

Soluție limpede, incoloră și de consistența apei.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Dynepo este indicat pentru tratamentul anemiei simptomatice asociată cu insuficiență renală cronică (IRC) la pacienții adulți. Poate fi utilizat la pacienții supuși dializei cât și la pacienții care nu sunt supuși dializei.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Dynepo trebuie inițiat de către medici cu experiență în tratamentul anemiei asociată cu IRC.

Doza de Dynepo trebuie ajustată individual, pentru a menține valoarea hemoglobinei în intervalul țintă de 10 până la 12 g/dl.

Simptomele și sechelele anemiei pot varia în funcție de vârstă, sex și starea generală a bolii; este necesară o evaluare medicală a stării clinice și afecțiunii fiecărui pacient. Dynepo trebuie administrat fie subcutanat, fie intravenos, pentru a crește hemoglobina nu mai mult de 12 g/dl (7,5 mmol/l). La pacienții nedializați este preferabilă utilizarea subcutanată, pentru a se evita puncția venelor periferice.

Datorită variabilității intraindividuale, se pot observa valori ocazionale individuale ale hemoglobinei pentru un pacient, peste sau sub concentrația plasmatică țintă a hemoglobinei. Variabilitatea hemoglobinei trebuie tratată prin ajustarea dozei, luând în considerare valoarea țintă a hemoglobinei cuprinsă între 10 g/dl (6,2 mmol/l) și 12g/dl (7,5 mmol/l). Menținerea pentru o perioadă lungă de timp a concentrației hemoglobinei peste 12 g/dl (7,5 mmol/l) trebuie evitată; ghidurile pentru ajustarea corespunzătoare a dozei când se observă valori ale hemoglobinei mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l) sunt descrise mai jos (vezi mai jos pct. Ajustarea dozei).

O creștere a hemoglobinei mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) pentru o perioadă de patru săptămâni trebuie evitată. Dacă aceasta apare, trebuie făcută ajustarea corespunzătoare a dozei, conform ghidurilor furnizate.

Pacienții trebuie atent monitorizați pentru a se asigura că se utilizează cea mai mică doză aprobată de Dynepo, pentru a se obține controlul adecvat al simptomelor anemiei.

Ajustarea dozei

Doza inițială este de 50 UI/kg de trei ori pe săptămână dacă se administrează intravenos, și de 50 UI/kg de două ori pe săptămână dacă se administrează subcutanat.

Utilizarea eritropoetinei poate să nu fie necesară în timpul primelor trei luni de la inițierea dializei peritoneale, deoarece în această perioadă apare adesea o creștere a valorii hemoglobinei.

Înainte de ajustarea dozei, trebuie lăsat suficient timp pentru a determina modalitatea de răspuns a pacientului la doza de Dynepo. Datorită timpului necesar pentru eritropoeză, poate apărea un interval de aproximativ 4 săptămâni între data ajustării dozei (inițiere, creștere, reducere sau întrerupere) și o modificare semnificativă a valorii hemoglobinei. În consecință, ajustarea dozei nu trebuie efectuată mai des de o dată pe lună, cu excepția cazului în care se impune din punct de vedere clinic.

Doza trebuie redusă cu 25% - 50% sau tratamentul trebuie întrerupt temporar și apoi reînceput cu o doză mai mică, dacă:

- Valoarea hemoglobinei este ≥ 12 g/dl sau
- Rata de creștere a valorii hemoglobinei este > 2 g/dl, în oricare perioadă de 4 săptămâni.

Doza trebuie crescută cu 25 - 50% dacă:

- Valoarea hemoglobinei scade sub 10 g/dl și
- Rata creșterii valorii hemoglobinei este mai mică de 0,7 g/dl, în oricare perioadă de 4 săptămâni.

Administare

Dynepo poate fi administrat intravenos sau subcutanat. Autoadministrarea subcutanată se poate efectua după instruirea pacientului de către un profesionist din domeniul medical.

Doza săptămânală necesară de Dynepo este mai mică atunci când Dynepo se administrează subcutanat, comparativ cu administrarea intravenoasă.

Pentru injecțiile subcutanate, întreaga lungime a acului trebuie introdusă perpendicular într-un pli al pielii făcut între degetul mare și cel arătător, pliul pielii fiind ținut pe tot parcursul injecției.

Seringa trebuie aruncată după prima utilizare.

Grupe speciale de pacienți

Dynepo nu este indicat pentru tratamentul anemiei asociate cancerului (vezi pct. 4.4)

Nu sunt necesare ajustări speciale ale dozei la pacienții vârstnici.

La pacienții cu siclemie homozigotă și insuficiență renală trebuie, dacă este posibil, să se mențină o valoare totală a hemoglobinei între 7 și 9 g/dl.

Experiența privind utilizarea la copii este limitată.

Datorită experienței limitate, eficacitatea și siguranța medicamentului Dynepo nu au putut fi evaluate la pacienții cu insuficiență hepatică.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

Hipertensiune arterială necontrolată.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

La pacienții cu insuficiență renală cronică, concentrația de menținere a hemoglobinei nu trebuie să depășească limita superioară a concentrației țintă a hemoglobinei, recomandată la pct. 4.2.

În studiile clinice s-a observat un risc crescut de deces și evenimente cardio-vasculare grave, atunci când s-au administrat factori de stimulare a eritropoezei pentru a atinge o concentrație a hemoglobinei mai mare de 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Studiile clinice controlate nu au arătat beneficii semnificative datorate administrării de epotine, atunci când concentrația hemoglobinei este crescută peste valoarea necesară, în controlul simptomelor anemiei și a evitării transfuziei sanguine.

Hipertensiune arterială

Majoritatea pacienților cu insuficiență renală cronică au în antecedente hipertensiune arterială. Pacienții tratați cu Dynepo pot prezenta creșterea tensiunii arteriale sau agravarea hipertensiunii arteriale existente.

De aceea, la pacienții tratați cu Dynepo, tensiunea arterială trebuie monitorizată și controlată îndeaproape. Tensiunea arterială trebuie controlată în mod adecvat înainte de începerea tratamentului și pe parcursul tratamentului, pentru a preveni complicații acute cum sunt encefalopatia hipertensivă și complicațiile conexe (convulsii, accident vascular cerebral). Dacă apar astfel de reacții, acestea necesită atenția imediată a medicului și terapie medicală intensivă. O atenție deosebită trebuie acordată cefaleei de tip atac migrenos - ca posibil semnal de atenționare.

Creșterea tensiunii arteriale poate necesita tratament cu medicamente antihipertensive sau creșterea dozei medicamentelor antihipertensive utilizate. În plus, trebuie luată în considerare o reducere a dozei de Dynepo administrată. În cazul în care valorile tensiunii arteriale rămân crescute, poate fi necesară o întrerupere temporară a tratamentului cu Dynepo.

Imediat ce hipertensiunea arterială este controlată cu un tratament mai intens, tratamentul cu Dynepo trebuie reînceput cu o doză mică.

Evaluarea fierului

În timpul tratamentului cu Dynepo, poate apărea un deficit de fier, absolut sau funcțional. Aceasta este cea mai frecventă cauză a unui răspuns incomplet la tratamentul cu eritropoetină.

De aceea, înainte și în timpul tratamentului cu Dynepo, trebuie evaluate rezervele de fier ale pacienților, inclusiv saturația transferinei și valoarea serică a feritinei. Saturația transferinei trebuie să fie de cel puțin 20%, iar feritina trebuie să fie de cel puțin 100 ng/ml. Dacă saturația transferinei este sub 20%, sau dacă feritina este sub 100 ng/ml, este necesară administrarea de fier. Teoretic, toți pacienții vor avea în cele din urmă nevoie de un supliment de fier pentru a crește sau menține saturația transferinei și feritina la valori care vor ajuta în mod corespunzător eritropoeza stimulată de Dynepo. Anemia la pacienții rezistenți sau mai puțin responsivi la tratamentul cu epoetină în doză de 20000 UI/săptămână, trebuie investigată, inclusiv printr-un consult hematologic.

La pacienții cu valori crescute ale fierului care nu răspund în mod corespunzător la tratamentul cu Dynepo, trebuie evaluate și tratate următoarele afecțiuni, dacă este necesar:

- Infecție/inflamație
- Pierdere ocultă de sânge
- Hiperparatiroidism/Osteită fibrochistică
- Intoxicație cu aluminiu
- Hemoglobinopatii, cum sunt talasemie sau anemie falciformă
- Deficite de vitamine, adică deficite de acid folic sau vitamina B12
- Hemoliză
- Afecțiuni maligne, inclusiv mielom multiplu și sindrom mielodisplazic
- Malnutriție

Monitorizare de laborator

Se recomandă efectuarea periodică a hemoleucogramei complete, inclusiv număratoarea trombocitelor.

Valoarea hemoglobinei trebuie determinată o dată pe săptămână până când se stabilizează în intervalul țintă sugerat și doza de întreținere a fost stabilită. De asemenea, după orice ajustare a dozei, valoarea hemoglobinei trebuie determinată săptămânal până la stabilizarea în intervalul țintă. Apoi, valoarea hemoglobinei trebuie monitorizată la intervale regulate.

Valorile chimiei serice, inclusiv creatinina și potasiul, trebuie monitorizate periodic pe parcursul tratamentului cu Dynepo.

Altele

Cu toate că nu s-a observat în cazul medicamentului Dynepo, întrucât pot apărea reacții anafilactice cu eritropoetină, se recomandă ca administrarea primei doze să se facă sub supraveghere medicală.

Utilizarea medicamentului Dynepo la pacienții cu nefroscleroză care nu sunt încă supuși dializei trebuie definită individual, deoarece nu se poate exclude o posibilă accelerare a progresiei insuficienței renale.

În timpul hemodializei, este posibil ca pacienții tratați cu Dynepo să necesite un tratament anticoagulant intens, pentru a preveni coagularea în șuntul arterio-venos.

Utilizarea necorespunzătoare a epoetinei de către persoanele sănătoase poate duce la o creștere excesivă a hemoglobinei și hematocritului. Acest lucru poate fi asociat complicațiilor cardiovasculare letale

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Nu s-au raportat interacțiuni în timpul tratamentului cu Dynepo, în cadrul studiilor clinice.

4.6 Sarcina și alăptarea

Sarcina: Studiile la animale cu privire la efectele asupra sarcinii sunt insuficiente (vezi pct. 5.3). Nu se cunosc potențialele riscuri pentru oameni. Prescrierea medicamentului la femeile gravide trebuie făcută cu prudență. În cazul utilizării în timpul sarcinii, trebuie luată în considerare substituirea concomitentă a fierului la mamă.

Alăptarea: Nu se cunoaște dacă Dynepo este excretat în laptele matern. Întrucât mulți compuși sunt excretați în laptele matern, se recomandă prudență la administrarea medicamentului Dynepo, mamelor care alăptează.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Dynepo nu are nici o influență sau are influență nesemnificativă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Se așteaptă ca aproximativ 10% dintre pacienți să prezinte o reacție adversă la medicament. Cele mai frecvente sunt hipertensiunea arterială, crizele de tromboză și cefaleea. Experiența clinică cu epoetină sugerează că riscul de hipertensiune arterială și tromboză poate fi diminuat prin ajustarea treptată a dozei astfel încât valoarea hemoglobinei să se mențină între 10 și 12 g/dl.

Frecvența reacțiilor adverse observate în timpul tratamentului cu Dynepo este prezentată în tabelul de mai jos. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	<u>Frecvente</u> (>1/100, <1/10)	<u>Mai puțin frecvente (</u> <u>>1/1000, <1/100)</u>	<u>Rare</u> (>1/10000, <1/1000)
Tulburări hematologice și limfatice		Policitemie Trombocitoză	
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee		Convulsii
Tulburări vasculare	Hipertensiune arterială		
Tulburări gastro-intestinale		Diaree Greață	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Prurit	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Tromboză legată de calea de administrare	Durere Reacții la nivelul locului de injecție (de exemplu dureri, hemoragie) Sindrom asemănător gripei	

Se observă creșteri ale valorilor chimiei serice, inclusiv creatinina și potasiul (vezi pct. 4.4).

4.9 Supradozaj

Doza maximă de epoetină delta care poate fi administrată în siguranță în doză unică sau multiplă, nu a fost încă stabilită.

Tratamentul poate duce la policitemie dacă hemoglobina/hematocritul nu sunt atent monitorizate și dacă doza nu este ajustată în mod corespunzător. Dacă se depășesc limitele sugerate, tratamentul cu epoetină delta trebuie întrerupt temporar până când hemoglobina/hematocritul revin la intervalele țintă recomandate. Epoetina delta poate fi apoi reintrodusă, cu o doză mai mică (vezi pct. 4.2).

În cazul apariției policitemiei severe, pot fi recomandate metode tradiționale (flebotomia) pentru reducerea valorii hemoglobinei.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antianemic - ATC cod: B03XA.

Eritropoetina este o glicoproteină care stimulează formarea eritrocitelor din precursorii compartimentului celulelor stem. Acționează ca un factor de stimulare a mitozei și ca hormon de diferențiere.

Eficacitatea biologică a eritropoetinei a fost demonstrată după administrarea intravenoasă și subcutanată la diferite modele animale *in vivo* (șobolani și câini). După administrarea epoetinei delta, numărul eritrocitelor, valorile Hb și numărul reticulocitelor cresc, precum și proporția de încorporare a ^{59}Fe .

La om, în timpul testelor clinice, nu s-a observat dezvoltarea anticorpilor de neutralizare pentru epoetina delta, pe baza reacției clinice.

Când administrarea este întreruptă, parametrii eritropoetinei revin către valorile inițiale, pe durata perioadei de recuperare de 1-3 luni. Administrarea subcutanată duce la un model al stimulării eritropoetice similar celui din cazul administrării intravenoase.

Pacienții cu cancer

Dynepo nu este indicat pentru tratamentul anemiei asociate cancerului.

Eritropoetina este un factor de creștere care stimulează în primul rând producerea celulelor roșii. Receptorii de eritropoetină pot fi prezenți pe suprafața diferitelor celule tumorale.

Rata de supraviețuire și progresia tumorii au fost analizate în cinci mari studii clinice controlate, efectuate cu epoetină alfa, beta și darbepoetină alfa, care au inclus un total de 2833 pacienți, din care patru au fost studii clinice dublu-orb, controlate placebo e, iar unul a fost studiu clinic deschis. Două dintre studii au înrolat pacienți care erau tratați cu chimioterapie. În două studii clinice ținta a fost concentrația hemoglobinei >13 g/dl, iar în celelalte trei studii clinice a fost de 12-14 g/dl. În studiul clinic deschis nu au existat diferențe ale ratei de supraviețuire totală între pacienții tratați cu eritropoetină umană recombinată și cei din grupul de control. În cele patru studii clinice controlate placebo, ratele riscului de supraviețuire totală au fost cuprinse între 1,25 și 2,47, în favoarea grupelor de control. Aceste studii au arătat o creștere importantă, inexplicabilă, semnificativă statistic a mortalității la pacienții care au anemie asociată cu diferite forme frecvente de cancer, care au primit eritropoetină umană recombinantă comparativ cu grupele de control. Criteriul supraviețuirea totală din studiile clinice nu poate fi satisfăcător explicat prin diferențele în incidența trombozei și complicațiilor asociate, între cei care primesc eritropoetină umană recombinantă și cei din grupul de control.

De asemenea, s-a efectuat o analiză sistematică care a inclus mai mult de 9000 pacienți cu cancer care participă în 57 studii clinice. Meta-analiza datelor supraviețuirii totale a produs un punct al ratei de risc estimat la 1,08 în favoarea grupului de control (ÎI 95 %: 0,99 - 1,18; 42 studii clinice și 8167 pacienți). S-a observat un risc relativ crescut de evenimente tromboembolice (RR 1,67, ÎI 95%: 1,35 - 2,06, 35 studii clinice și 6769 pacienți) la pacienții tratați cu eritropoetină umană recombinantă. De aceea, există dovezi importante pentru a sugera că eritropoetina umană recombinantă poate fi semnificativ nocivă la pacienții cu cancer. Gradul în care aceste criterii se pot aplica administrării de eritropoetină umană recombinantă pacienților cu cancer tratați cu chimioterapie, pentru a atinge concentrații ale hemoglobinei mai mici de 13 g/dl nu este clar, deoarece în analiza datelor au fost incluși puțini pacienți cu aceste caracteristici.

Ratele de supraviețuire și progresia tumorii la pacienții cu cancer care au fost tratați cu Dynepo pentru anemia asociată insuficienței renale cronice nu au fost studiate. Gradul în care criteriile observate în studiile clinice discutate mai sus se pot aplica acestei grupe de pacienți nu este clar, considerând în special că dozele administrate în indicația renală sunt mai mici decât cele în indicația cancerului.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica eritropoetinei ca rezultat al administrării de epoetină delta a fost examinată atât la voluntarii sănătoși cât și la pacienții cu insuficiență renală cronică. După administrarea dozelor intravenoase, volumul de distribuție este aproximativ egal cu volumul sanguin total și este în intervalul de 0,063 și 0,097 l/kg. La pacienții cu insuficiență renală cronică, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este în intervalul de 4,7 și 13,2 ore. La voluntarii sănătoși, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este mai mic cu aproximativ 50%. Concentrațiile serice de eritropoetină sunt detectabile timp de cel puțin 24 de ore după administrarea unor doze în intervalul de 50 UI/kg și 300 UI/kg. Expunerea la eritropoetină după administrarea epoetinei delta crește proporțional la

pacienții care primesc doze intravenoase de 50 UI/kg până la 300 UI/kg. Nu s-au observat acumulări de epoetină delta după administrarea intravenoasă repetată, de trei ori pe săptămână.

Concentrațiile serice maxime pentru epoetina delta administrată subcutanat, apar între 8 și 36 de ore de la injectare. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al epoetinei delta administrată subcutanat este mai mare comparativ cu administrarea intravenoasă și este în intervalul de 27 și 33 ore, la pacienții cu insuficiență renală cronică. Biodisponibilitatea epoetinei delta după administrare subcutanată este între 26% și 36%.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile la animale efectuate atât cu Dynepo cât și cu epoetină alfa la femele gestante de șobolani și iepuri nu au indicat efecte teratogene, dar au indicat efecte reversibile legate de clasă, la creșterea și hematopoieza puiului.

Efectele din studiile non-clinice au fost observate numai la expuneri considerate suficient de mari față de expunerea maximă la om, având o mică relevanță clinică.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Dihidrogenofosfat de sodiu, monohidrat

Fosfat disodic, heptahidrat

Polisorbat 20

Clorură de sodiu

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie administrat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 C – 8 C). A nu se congela. A se păstra seringile în cutia de carton pentru a fi protejate de lumină.

Seringile preumplute nedeschise pot să nu fie păstrate la frigider, dar sub 25°C, timp de o perioadă unică, de maxim 5 zile. Data de expirare revizuită pentru păstrare la o temperatură mai mică de 25°C nu trebuie să depășească data de expirare stabilită în conformitate cu perioada de valabilitate de 24 luni. După perioada de 5 zile de păstrare la o temperatură mai mică de 25°C, seringă preumplută trebuie aruncată.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Siringă preumplută, din sticlă tip I, cu dop din cauciuc bromobutlic, ac din oțel inoxidabil mărimea 27 cu capac de protecție din cauciuc natural rigid și polistiren, piston din polistiren și capac de protecție a acului. Sunt disponibile ambalaje cu 6 seringi preumplute.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor medicamentelor utilizate sau a deșeurilor rezultate din astfel de medicamente și alte instrucțiuni de manipulare

Orice produs neutilizat sau materialul rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Când se administrează subcutanat, locul injectării trebuie alternat la fiecare administrare.

Siringa preumplută trebuie examinată înainte de utilizare. Aceasta trebuie utilizată numai dacă soluția este limpede, incoloră, fără particule solide vizibile și dacă are consistența apei. Siringa nu trebuie agitată. Agitarea energetică prelungită poate denatura substanța activă.

Siringa este preasamblată cu un ac prevăzut cu capac de protecție pentru a preveni rănirea. Acest lucru nu afectează funcționarea normală a seringii și siringa poate fi rotită în dispozitiv. Se administrează cantitatea necesară. După administrarea injecției, acul va fi acoperit de capacul său de protecție. Se permite seringii să se miște în sus, până când întregul ac este acoperit.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/02/211/012

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 18 Martie 2002
Data ultimei reînnoiri: 18 Martie 2007

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dynepo 10000 UI/0,5 ml soluție injectabilă în seringă preumplută.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Seringă preumplută a 0,5 ml conținând substanța activă epoetină delta 10000 UI (20000 UI/ml). Epoetina delta este produsă în celulele umane (HT-1080) prin tehnologie de activare a genelor. Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă în seringă preumplută

Soluție limpede, incoloră și de consistența apei.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Dynepo este indicat pentru tratamentul anemiei simptomatice asociată cu insuficiență renală cronică (IRC) la pacienții adulți. Poate fi utilizat la pacienții supuși dializei cât și la pacienții care nu sunt supuși dializei.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Dynepo trebuie inițiat de către medici cu experiență în tratamentul anemiei asociată cu IRC.

Doza de Dynepo trebuie ajustată individual, pentru a menține valoarea hemoglobinei în intervalul țintă de 10 până la 12 g/dl.

Simptomele și sechelele anemiei pot varia în funcție de vârstă, sex și starea generală a bolii; este necesară o evaluare medicală a stării clinice și afecțiunii fiecărui pacient. Dynepo trebuie administrat fie subcutanat, fie intravenos, pentru a crește hemoglobina nu mai mult de 12 g/dl (7,5 mmol/l). La pacienții nedializați este preferabilă utilizarea subcutanată, pentru a se evita puncția venelor periferice.

Datorită variabilității intraindividuale, se pot observa valori ocazionale individuale ale hemoglobinei pentru un pacient, peste sau sub concentrația plasmatică țintă a hemoglobinei. Variabilitatea hemoglobinei trebuie tratată prin ajustarea dozei, luând în considerare valoarea țintă a hemoglobinei cuprinsă între 10 g/dl (6,2 mmol/l) și 12g/dl (7,5 mmol/l). Menținerea pentru o perioadă lungă de timp a concentrației hemoglobinei peste 12 g/dl (7,5 mmol/l) trebuie evitată; ghidurile pentru ajustarea corespunzătoare a dozei când se observă valori ale hemoglobinei mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l) sunt descrise mai jos (vezi mai jos pct. Ajustarea dozei).

O creștere a hemoglobinei mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) pentru o perioadă de patru săptămâni trebuie evitată. Dacă aceasta apare, trebuie făcută ajustarea corespunzătoare a dozei, conform ghidurilor furnizate.

Pacienții trebuie atent monitorizați pentru a se asigura că se utilizează cea mai mică doză aprobată de Dynepo, pentru a se obține controlul adecvat al simptomelor anemiei.

Ajustarea dozei

Doza inițială este de 50 UI/kg de trei ori pe săptămână dacă se administrează intravenos, și de 50 UI/kg de două ori pe săptămână dacă se administrează subcutanat.

Utilizarea eritropoetinei poate să nu fie necesară în timpul primelor trei luni de la inițierea dializei peritoneale, deoarece în această perioadă apare adesea o creștere a valorii hemoglobinei.

Înainte de ajustarea dozei, trebuie lăsat suficient timp pentru a determina modalitatea de răspuns a pacientului la doza de Dynepo. Datorită timpului necesar pentru eritropoeză, poate apărea un interval de aproximativ 4 săptămâni între data ajustării dozei (inițiere, creștere, reducere sau întrerupere) și o modificare semnificativă a valorii hemoglobinei. În consecință, ajustarea dozei nu trebuie efectuată mai des de o dată pe lună, cu excepția cazului în care se impune din punct de vedere clinic.

Doza trebuie redusă cu 25% - 50% sau tratamentul trebuie întrerupt temporar și apoi reînceput cu o doză mai mică, dacă:

- Valoarea hemoglobinei este ≥ 12 g/dl sau
- Rata de creștere a valorii hemoglobinei este > 2 g/dl, în oricare perioadă de 4 săptămâni.

Doza trebuie crescută cu 25 - 50% dacă:

- Valoarea hemoglobinei scade sub 10 g/dl și
- Rata creșterii valorii hemoglobinei este mai mică de 0,7 g/dl, în oricare perioadă de 4 săptămâni.

Administare

Dynepo poate fi administrat intravenos sau subcutanat. Autoadministrarea subcutanată se poate efectua după instruirea pacientului de către un profesionist din domeniul medical.

Doza săptămânală necesară de Dynepo este mai mică atunci când Dynepo se administrează subcutanat, comparativ cu administrarea intravenoasă.

Pentru injecțiile subcutanate, întreaga lungime a acului trebuie introdusă perpendicular într-un pli al pielii făcut între degetul mare și cel arătător, pliul pielii fiind ținut pe tot parcursul injecției.

Seringa trebuie aruncată după prima utilizare.

Grupe speciale de pacienți

Dynepo nu este indicat pentru tratamentul anemiei asociate cancerului (vezi pct. 4.4)

Nu sunt necesare ajustări speciale ale dozei la pacienții vârstnici.

La pacienții cu siclemie homozigotă și insuficiență renală trebuie, dacă este posibil, să se mențină o valoare totală a hemoglobinei între 7 și 9 g/dl.

Experiența privind utilizarea la copii este limitată.

Datorită experienței limitate, eficacitatea și siguranța medicamentului Dynepo nu au putut fi evaluate la pacienții cu insuficiență hepatică.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

Hipertensiune arterială necontrolată.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

La pacienții cu insuficiență renală cronică, concentrația de menținere a hemoglobinei nu trebuie să depășească limita superioară a concentrației țintă a hemoglobinei, recomandată la pct. 4.2.

În studiile clinice s-a observat un risc crescut de deces și evenimente cardio-vasculare grave, atunci când s-au administrat factori de stimulare a eritropoezei pentru a atinge o concentrație a hemoglobinei mai mare de 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Studiile clinice controlate nu au arătat beneficii semnificative datorate administrării de epotine, atunci când concentrația hemoglobinei este crescută peste valoarea necesară, în controlul simptomelor anemiei și a evitării transfuziei sanguine.

Hipertensiune arterială

Majoritatea pacienților cu insuficiență renală cronică au în antecedente hipertensiune arterială. Pacienții tratați cu Dynepo pot prezenta creșterea tensiunii arteriale sau agravarea hipertensiunii arteriale existente.

De aceea, la pacienții tratați cu Dynepo, tensiunea arterială trebuie monitorizată și controlată îndeaproape. Tensiunea arterială trebuie controlată în mod adecvat înainte de începerea tratamentului și pe parcursul tratamentului, pentru a preveni complicații acute cum sunt encefalopatia hipertensivă și complicațiile conexe (convulsii, accident vascular cerebral). Dacă apar astfel de reacții, acestea necesită atenția imediată a medicului și terapie medicală intensivă. O atenție deosebită trebuie acordată cefaleei de tip atac migrenos - ca posibil semnal de atenționare.

Creșterea tensiunii arteriale poate necesita tratament cu medicamente antihipertensive sau creșterea dozei medicamentelor antihipertensive utilizate. În plus, trebuie luată în considerare o reducere a dozei de Dynepo administrată. În cazul în care valorile tensiunii arteriale rămân crescute, poate fi necesară o întrerupere temporară a tratamentului cu Dynepo.

Imediat ce hipertensiunea arterială este controlată cu un tratament mai intens, tratamentul cu Dynepo trebuie reînceput cu o doză mică.

Evaluarea fierului

În timpul tratamentului cu Dynepo, poate apărea un deficit de fier, absolut sau funcțional. Aceasta este cea mai frecventă cauză a unui răspuns incomplet la tratamentul cu eritropoetină.

De aceea, înainte și în timpul tratamentului cu Dynepo, trebuie evaluate rezervele de fier ale pacienților, inclusiv saturația transferinei și valoarea serică a feritinei. Saturația transferinei trebuie să fie de cel puțin 20%, iar feritina trebuie să fie de cel puțin 100 ng/ml. Dacă saturația transferinei este sub 20%, sau dacă feritina este sub 100 ng/ml, este necesară administrarea de fier. Teoretic, toți pacienții vor avea în cele din urmă nevoie de un supliment de fier pentru a crește sau menține saturația transferinei și feritina la valori care vor ajuta în mod corespunzător eritropoeza stimulată de Dynepo. Anemia la pacienții rezistenți sau mai puțin responsivi la tratamentul cu epoetină în doză de 20000 UI/săptămână, trebuie investigată, inclusiv printr-un consult hematologic.

La pacienții cu valori crescute ale fierului care nu răspund în mod corespunzător la tratamentul cu Dynepo, trebuie evaluate și tratate următoarele afecțiuni, dacă este necesar:

- Infecție/inflamație
- Pierdere ocultă de sânge
- Hiperparatiroidism/Osteită fibrochistică
- Intoxicație cu aluminiu
- Hemoglobinopatii, cum sunt talasemie sau anemie falciformă
- Deficite de vitamine, adică deficite de acid folic sau vitamina B12
- Hemoliză
- Afecțiuni maligne, inclusiv mielom multiplu și sindrom mielodisplazic
- Malnutriție

Monitorizare de laborator

Se recomandă efectuarea periodică a hemoleucogramei complete, inclusiv număratoarea trombocitelor.

Valoarea hemoglobinei trebuie determinată o dată pe săptămână până când se stabilizează în intervalul țintă sugerat și doza de întreținere a fost stabilită. De asemenea, după orice ajustare a dozei, valoarea hemoglobinei trebuie determinată săptămânal până la stabilizarea în intervalul țintă. Apoi, valoarea hemoglobinei trebuie monitorizată la intervale regulate.

Valorile chimiei serice, inclusiv creatinina și potasiul, trebuie monitorizate periodic pe parcursul tratamentului cu Dynepo.

Altele

Cu toate că nu s-a observat în cazul medicamentului Dynepo, întrucât pot apărea reacții anafilactice cu eritropoetină, se recomandă ca administrarea primei doze să se facă sub supraveghere medicală.

Utilizarea medicamentului Dynepo la pacienții cu nefroscleroză care nu sunt încă supuși dializei trebuie definită individual, deoarece nu se poate exclude o posibilă accelerare a progresiei insuficienței renale.

În timpul hemodializei, este posibil ca pacienții tratați cu Dynepo să necesite un tratament anticoagulant intens, pentru a preveni coagularea în șuntul arterio-venos.

Utilizarea necorespunzătoare a epoetinei de către persoanele sănătoase poate duce la o creștere excesivă a hemoglobinei și hematocritului. Acest lucru poate fi asociat complicațiilor cardiovasculare letale

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Nu s-au raportat interacțiuni în timpul tratamentului cu Dynepo, în cadrul studiilor clinice.

4.6 Sarcina și alăptarea

Sarcina: Studiile la animale cu privire la efectele asupra sarcinii sunt insuficiente (vezi pct. 5.3). Nu se cunosc potențialele riscuri pentru oameni. Prescrierea medicamentului la femeile gravide trebuie făcută cu prudență. În cazul utilizării în timpul sarcinii, trebuie luată în considerare substituirea concomitentă a fierului la mamă.

Alăptarea: Nu se cunoaște dacă Dynepo este excretat în laptele matern. Întrucât mulți compuși sunt excretați în laptele matern, se recomandă prudență la administrarea medicamentului Dynepo, mamelor care alăptează.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Dynepo nu are nici o influență sau are influență nesemnificativă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Se așteaptă ca aproximativ 10% dintre pacienți să prezinte o reacție adversă la medicament. Cele mai frecvente sunt hipertensiunea arterială, crizele de tromboză și cefaleea. Experiența clinică cu epoetină sugerează că riscul de hipertensiune arterială și tromboză poate fi diminuat prin ajustarea treptată a dozei astfel încât valoarea hemoglobinei să se mențină între 10 și 12 g/dl.

Frecvența reacțiilor adverse observate în timpul tratamentului cu Dynepo este prezentată în tabelul de mai jos. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	<u>Frecvente</u> (>1/100, <1/10)	<u>Mai puțin frecvente (</u> <u>>1/1000, <1/100)</u>	<u>Rare</u> (>1/10000, <1/1000)
Tulburări hematologice și limfatice		Policitemie Trombocitoză	
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee		Convulsii
Tulburări vasculare	Hipertensiune arterială		
Tulburări gastro-intestinale		Diaree Greață	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Prurit	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Tromboză legată de calea de administrare	Durere Reacții la nivelul locului de injecție (de exemplu dureri, hemoragie) Sindrom asemănător gripei	

Se observă creșteri ale valorilor chimiei serice, inclusiv creatinina și potasiul (vezi pct. 4.4).

4.9 Supradozaj

Doza maximă de epoetină delta care poate fi administrată în siguranță în doză unică sau multiplă, nu a fost încă stabilită.

Tratamentul poate duce la policitemie dacă hemoglobina/hematocritul nu sunt atent monitorizate și dacă doza nu este ajustată în mod corespunzător. Dacă se depășesc limitele sugerate, tratamentul cu epoetină delta trebuie întrerupt temporar până când hemoglobina/hematocritul revin la intervalele țintă recomandate. Epoetina delta poate fi apoi reintrodusă, cu o doză mai mică (vezi pct. 4.2).

În cazul apariției policitemiei severe, pot fi recomandate metode tradiționale (flebotomia) pentru reducerea valorii hemoglobinei.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antianemic - ATC cod: B03XA.

Eritropoetina este o glicoproteină care stimulează formarea eritrocitelor din precursorii compartimentului celulelor stem. Acționează ca un factor de stimulare a mitozei și ca hormon de diferențiere.

Eficacitatea biologică a eritropoetinei a fost demonstrată după administrarea intravenoasă și subcutanată la diferite modele animale *in vivo* (șobolani și câini). După administrarea epoetinei delta, numărul eritrocitelor, valorile Hb și numărul reticulocitelor cresc, precum și proporția de încorporare a ^{59}Fe .

La om, în timpul testelor clinice, nu s-a observat dezvoltarea anticorpilor de neutralizare pentru epoetina delta, pe baza reacției clinice.

Când administrarea este întreruptă, parametrii eritropoetinei revin către valorile inițiale, pe durata perioadei de recuperare de 1-3 luni. Administrarea subcutanată duce la un model al stimulării eritropoetice similar celui din cazul administrării intravenoase.

Pacienții cu cancer

Dynepo nu este indicat pentru tratamentul anemiei asociate cancerului.

Eritropoetina este un factor de creștere care stimulează în primul rând producerea celulelor roșii. Receptorii de eritropoetină pot fi prezenți pe suprafața diferitelor celule tumorale.

Rata de supraviețuire și progresia tumorii au fost analizate în cinci mari studii clinice controlate, efectuate cu epoetină alfa, beta și darbepoetină alfa, care au inclus un total de 2833 pacienți, din care patru au fost studii clinice dublu-orb, controlate placebo e, iar unul a fost studiu clinic deschis. Două dintre studii au înrolat pacienți care erau tratați cu chimioterapie. În două studii clinice ținta a fost concentrația hemoglobinei >13 g/dl, iar în celelalte trei studii clinice a fost de 12-14 g/dl. În studiul clinic deschis nu au existat diferențe ale ratei de supraviețuire totală între pacienții tratați cu eritropoetină umană recombinată și cei din grupul de control. În cele patru studii clinice controlate placebo, ratele riscului de supraviețuire totală au fost cuprinse între 1,25 și 2,47, în favoarea grupelor de control. Aceste studii au arătat o creștere importantă, inexplicabilă, semnificativă statistic a mortalității la pacienții care au anemie asociată cu diferite forme frecvente de cancer, care au primit eritropoetină umană recombinantă comparativ cu grupele de control. Criteriul supraviețuirea totală din studiile clinice nu poate fi satisfăcător explicat prin diferențele în incidența trombozei și complicațiilor asociate, între cei care primesc eritropoetină umană recombinantă și cei din grupul de control.

De asemenea, s-a efectuat o analiză sistematică care a inclus mai mult de 9000 pacienți cu cancer care participă în 57 studii clinice. Meta-analiza datelor supraviețuirii totale a produs un punct al ratei de risc estimat la 1,08 în favoarea grupului de control (ÎI 95 %: 0,99 - 1,18; 42 studii clinice și 8167 pacienți). S-a observat un risc relativ crescut de evenimente tromboembolice (RR 1,67, ÎI 95%: 1,35 - 2,06, 35 studii clinice și 6769 pacienți) la pacienții tratați cu eritropoetină umană recombinantă. De aceea, există dovezi importante pentru a sugera că eritropoetina umană recombinantă poate fi semnificativ nocivă la pacienții cu cancer. Gradul în care aceste criterii se pot aplica administrării de eritropoetină umană recombinantă pacienților cu cancer tratați cu chimioterapie, pentru a atinge concentrații ale hemoglobinei mai mici de 13 g/dl nu este clar, deoarece în analiza datelor au fost incluși puțini pacienți cu aceste caracteristici.

Ratele de supraviețuire și progresia tumorii la pacienții cu cancer care au fost tratați cu Dynepo pentru anemia asociată insuficienței renale cronice nu au fost studiate. Gradul în care criteriile observate în studiile clinice discutate mai sus se pot aplica acestei grupe de pacienți nu este clar, considerând în special că dozele administrate în indicația renală sunt mai mici decât cele în indicația cancerului.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica eritropoetinei ca rezultat al administrării de epoetină delta a fost examinată atât la voluntarii sănătoși cât și la pacienții cu insuficiență renală cronică. După administrarea dozelor intravenoase, volumul de distribuție este aproximativ egal cu volumul sanguin total și este în intervalul de 0,063 și 0,097 l/kg. La pacienții cu insuficiență renală cronică, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este în intervalul de 4,7 și 13,2 ore. La voluntarii sănătoși, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este mai mic cu aproximativ 50%. Concentrațiile serice de eritropoetină sunt detectabile timp de cel puțin 24 de ore după administrarea unor doze în intervalul de 50 UI/kg și 300 UI/kg. Expunerea la eritropoetină după administrarea epoetinei delta crește proporțional la

pacienții care primesc doze intravenoase de 50 UI/kg până la 300 UI/kg. Nu s-au observat acumulări de epoetină delta după administrarea intravenoasă repetată, de trei ori pe săptămână.

Concentrațiile serice maxime pentru epoetina delta administrată subcutanat, apar între 8 și 36 de ore de la injectare. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al epoetinei delta administrată subcutanat este mai mare comparativ cu administrarea intravenoasă și este în intervalul de 27 și 33 ore, la pacienții cu insuficiență renală cronică. Biodisponibilitatea epoetinei delta după administrare subcutanată este între 26% și 36%.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile la animale efectuate atât cu Dynepo cât și cu epoetină alfa la femele gestante de șobolani și iepuri nu au indicat efecte teratogene, dar au indicat efecte reversibile legate de clasă, la creșterea și hematopoieza puiului.

Efectele din studiile non-clinice au fost observate numai la expuneri considerate suficient de mari față de expunerea maximă la om, având o mică relevanță clinică.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Dihidrogenofosfat de sodiu, monohidrat

Fosfat disodic, heptahidrat

Polisorbat 20

Clorură de sodiu

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie administrat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 C – 8 C). A nu se congela. A se păstra seringile în cutia de carton pentru a fi protejate de lumină.

Seringile preumplute nedeschise pot să nu fie păstrate la frigider, dar sub 25°C, timp de o perioadă unică, de maxim 5 zile. Data de expirare revizuită pentru păstrare la o temperatură mai mică de 25°C nu trebuie să depășească data de expirare stabilită în conformitate cu perioada de valabilitate de 24 luni. După perioada de 5 zile de păstrare la o temperatură mai mică de 25°C, seringă preumplută trebuie aruncată.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Siringă preumplută, din sticlă tip I, cu dop din cauciuc bromobutlic, ac din oțel inoxidabil mărimea 27 cu capac de protecție din cauciuc natural rigid și polistiren, piston din polistiren și capac de protecție a acului. Sunt disponibile ambalaje cu 6 seringi preumplute.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor medicamentelor utilizate sau a deșeurilor rezultate din astfel de medicamente și alte instrucțiuni de manipulare

Orice produs neutilizat sau materialul rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Când se administrează subcutanat, locul injectării trebuie alternat la fiecare administrare.

Siringa preumplută trebuie examinată înainte de utilizare. Aceasta trebuie utilizată numai dacă soluția este limpede, incoloră, fără particule solide vizibile și dacă are consistența apei. Siringa nu trebuie agitată. Agitarea energetică prelungită poate denatura substanța activă.

Siringa este preasamblată cu un ac prevăzut cu capac de protecție pentru a preveni rănirea. Acest lucru nu afectează funcționarea normală a seringii și siringa poate fi rotită în dispozitiv. Se administrează cantitatea necesară. După administrarea injecției, acul va fi acoperit de capacul său de protecție. Se permite seringii să se miște în sus, până când întregul ac este acoperit.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/02/211/005

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 18 Martie 2002
Data ultimei reînnoiri: 18 Martie 2007

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

ANEXA II

**A PRODUCĂTORUL SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI DEȚINĂTORUL
AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

B CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Produsul medicinal nu mai este autorizat

**A. PRODUCĂTORUL SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI DEȚINĂTORUL
AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa producătorului substanței biologice active

Lonza Biologics, plc
228 Bath Road
Slough
Berkshire SL1 4DX
Marea Britanie

Numele și adresa producătorului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA IMPUSE
DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă (Vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

- **CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA
UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI**

Nu este cazul.

- **ALTE CONDIȚII**

Deținătorul autorizației de punere pe piață se obligă să desfășoare studiile și activitățile suplimentare de farmacovigilență, detaliate în Planul de farmacovigilență.

Un Plan actualizat de gestionare a riscului trebuie furnizat conform instrucțiunilor CHMP cu privire la Sistemele de gestionare a riscului pentru medicamentele de uz uman, cu excepția actualizărilor de rutină ale Planului de gestionare a riscului, care trebuie furnizat anual până la începutul ciclului RPAS de trei ani.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

Produsul medicinal nu mai este autorizat

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Dynepo 1000 UI/0,5 ml soluție injectabilă în seringă preumplută
Epoetină delta

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Seringă preumplută a 0,5 ml conținând substanța activă epoetină delta 1000 UI (2000 UI/ml)

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, fosfat disodic heptahidrat, clorură de sodiu, polisorbit 20 și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în seringă preumplută, 0,5 ml de epoetină delta: cutie cu 6 seringi preumplute

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată sau intravenoasă.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A se utiliza numai soluții limpezi și incolore. A se citi prospectul înainte de utilizare.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider (2°C – 8°C)

A nu se congela. A se păstra seringile în cutia de carton pentru a fi protejate de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Pentru o singură utilizare. A nu se utiliza soluția rămasă.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

EU/1/02/211/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Dynepo 1000

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dynepo 1000 UI/0,5 ml
Injecție
Epoetină delta

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT

5. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA SERINGII

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Dynepo 1000 UI/0,5 ml
Injectie
Epoetină delta
I.V./S.C.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,5 ml (2000 UI/ml)

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Dynepo 2000 UI/0,5 ml soluție injectabilă în seringă preumplută
Epoetină delta

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Seringă preumplută a 0,5 ml conținând substanța activă epoetină delta 2000 UI (4000 UI/ml)

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, fosfat disodic heptahidrat, clorură de sodiu, polisorbit 20 și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în seringă preumplută, 0,5 ml de epoetină delta: cutie cu 6 seringi preumplute

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată sau intravenoasă.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A se utiliza numai soluții limpezi și incolore. A se citi prospectul înainte de utilizare.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider (2°C – 8°C)

A nu se congela. A se păstra seringile în cutia de carton pentru a fi protejate de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Pentru o singură utilizare. A nu se utiliza soluția rămasă.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/02/211/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Dynepo 2000

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dynepo 2000 UI/0,5 ml
Injectie
Epoetină delta

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT

5. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA SERINGII

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Dynepo 2000 UI/0,5 ml
Injectie
Epoetină delta
I.V./S.C.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,5 ml (4000 UI/ml)

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Dynepo 3000 UI/0,3 ml soluție injectabilă în seringă preumplută
Epoetină delta

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Seringă preumplută a 0,3 ml conținând substanța activă epoetină delta 3000 UI (10000 UI/ml)

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, fosfat disodic heptahidrat, clorură de sodiu, polisorbit 20 și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în seringă preumplută, 0,3 ml de epoetină delta: cutie cu 6 seringi preumplute

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată sau intravenoasă.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A se utiliza numai soluții limpezi și incolore. A se citi prospectul înainte de utilizare.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider (2°C – 8°C)

A nu se congela. A se păstra seringile în cutia de carton pentru a fi protejate de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Pentru o singură utilizare. A nu se utiliza soluția rămasă.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/02/211/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Dynepo 3000

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dynepo 3000 UI/0,3 ml
Injectie
Epoetină delta

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT

5. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA SERINGII

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Dynepo 3000 UI/0,3 ml
Injectie
Epoetină delta
I.V./S.C.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,3 ml (10000 UI/ml)

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Dynepo 4000 UI/0,4 ml soluție injectabilă în seringă preumplută
Epoetină delta

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Seringă preumplută a 0,4 ml conținând substanța activă epoetină delta 4000 UI (10000 UI/ml)

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, fosfat disodic heptahidrat, clorură de sodiu, polisorbit 20 și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în seringă preumplută, 0,4 ml de epoetină delta: cutie cu 6 seringi preumplute

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată sau intravenoasă.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A se utiliza numai soluții limpezi și incolore. A se citi prospectul înainte de utilizare.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider (2°C – 8°C)

A nu se congela. A se păstra seringile în cutia de carton pentru a fi protejate de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Pentru o singură utilizare. A nu se utiliza soluția rămasă.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

EU/1/02/211/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Dynepo 4000

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dynepo 4000 UI/0,4 ml
Injectie
Epoetină delta

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT

5. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA SERINGII

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Dynepo 4000 UI/0,4 ml
Injectie
Epoetină delta
I.V./S.C.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,4 ml (10000 UI/ml)

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Dynepo 5000 UI/0,5 ml soluție injectabilă în seringă preumplută
Epoetină delta

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Seringă preumplută a 0,5 ml conținând substanța activă epoetină delta 5000 UI (10000 UI/ml)

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, fosfat disodic heptahidrat, clorură de sodiu, polisorbit 20 și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în seringă preumplută, 0,5 ml de epoetină delta: cutie cu 6 seringi preumplute

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată sau intravenoasă.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A se utiliza numai soluții limpezi și incolore. A se citi prospectul înainte de utilizare.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela. A se păstra seringile în cutia de carton, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Pentru o singură utilizare. A nu se utiliza soluția rămasă.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

EU/1/02/211/010

13. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Dynepo 5000

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dynepo 5000 UI/0,5 ml
Injectie
Epoetină delta

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT

5. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA SERINGII

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Dynepo 5000 UI/0,5 ml
Injectie
Epoetină delta
I.V./S.C.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,5 ml (10000 UI/ml)

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Dynepo 6000 UI/0,3 ml soluție injectabilă în seringă preumplută
Epoetină delta

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Seringă preumplută a 0,3 ml conținând substanța activă epoetină delta 6000 UI (20000 UI/ml)

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, fosfat disodic heptahidrat, clorură de sodiu, polisorbit 20 și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în seringă preumplută, 0,3 ml de epoetină delta: cutie cu 6 seringi preumplute

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată sau intravenoasă.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A se utiliza numai soluții limpezi și incolore. A se citi prospectul înainte de utilizare.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela. A se păstra seringile în cutia de carton, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Pentru o singură utilizare. A nu se utiliza soluția rămasă.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/02/211/011

13. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
--

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Dynepo 6000

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dynepo 6000 UI/0,3 ml
Injectie
Epoetină delta

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT

5. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA SERINGII

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Dynepo 6000 UI/0,3 ml
Injectie
Epoetină delta
I.V./S.C

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,3 ml (20000 UI/ml)

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Dynepo 8000 UI/0,4 ml soluție injectabilă în seringă preumplută
Epoetină delta

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Seringă preumplută a 0,4 ml conținând substanța activă epoetină delta 8000 UI (20000 UI/ml)

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, fosfat disodic heptahidrat, clorură de sodiu, polisorbit 20 și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în seringă preumplută, 0,4 ml de epoetină delta: cutie cu 6 seringi preumplute

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată sau intravenoasă.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A se utiliza numai soluții limpezi și incolore. A se citi prospectul înainte de utilizare.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela. A se păstra seringile în cutia de carton, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Pentru o singură utilizare. A nu se utiliza soluția rămasă.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/02/211/012

13. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Dynepo 8000

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dynepo 8000 UI/0,4 ml
Injectie
Epoetină delta

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT

5. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA SERINGII

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Dynepo 8000 UI/0,4 ml
Injectie
Epoetină delta
I.V./S.C.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,4 ml (20000 UI/ml)

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Dynepo 10000 UI/0,5 ml soluție injectabilă în seringă preumplută
Epoetină delta

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Seringă preumplută a 0,5 ml conținând substanța activă epoetină delta 10000 UI (20000 UI/ml)

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, fosfat disodic heptahidrat, clorură de sodiu, polisorbit 20 și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în seringă preumplută, 0,5 ml de epoetină delta: cutie cu 6 seringi preumplute

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată sau intravenoasă.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A se utiliza numai soluții limpezi și incolore. A se citi prospectul înainte de utilizare.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider (2°C – 8°C)

A nu se congela. A se păstra seringile în cutia de carton pentru a fi protejate de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Pentru o singură utilizare. A nu se utiliza soluția rămasă.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

EU/1/02/211/005

13. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Dynepo 10000

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dynepo 10000 UI/0,5 ml
Injectie
Epoetină delta

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT

5. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA SERINGII

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Dynepo 10000 UI/0,5 ml
Injectie
Epoetină delta
I.V./S.C.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,5 ml (20000 UI/ml)

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Produsul medicinal nu mai este autorizat

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Dynepo 1000 UI/0,5 ml, soluție injectabilă în seringă preumplută
Dynepo 2000 UI/0,5 ml, soluție injectabilă în seringă preumplută
Dynepo 3000 UI/0,3 ml, soluție injectabilă în seringă preumplută
Dynepo 4000 UI/0,4 ml, soluție injectabilă în seringă preumplută
Dynepo 5000 UI/0,5 ml, soluție injectabilă în seringă preumplută
Dynepo 6000 UI/0,3 ml, soluție injectabilă în seringă preumplută
Dynepo 8000 UI/0,4 ml, soluție injectabilă în seringă preumplută
Dynepo 10000 UI/0,5 ml, soluție injectabilă în seringă preumplută
Epoetină delta

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Dynepo și pentru ce se utilizează
2. Înainte să utilizați Dynepo
3. Cum să utilizați Dynepo
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Dynepo
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE DYNEPO ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Epoetina delta este o eritropoetină umană obținută printr-un proces tehnologic numit activare a genelor, care utilizează o linie de celule umane.

Epoetina delta este un hormon care stimulează producerea celulelor roșii în măduva oaselor. Celulele roșii sunt foarte importante deoarece conțin hemoglobină, o proteină care distribuie oxigen în organism.

Dynepo este utilizat pentru tratarea simptomelor anemiei (care include oboseală, senzație de slăbiciune și lipsă de aer) asociată insuficienței renale cronice, la pacienții adulți. Anemia este o boală a sângelui caracterizată prin scăderea numărului de celule roșii. Dynepo poate fi utilizat la pacienții care fac dializă (o tehnică de curățare a sângelui) sau la pacienții care nu fac dializă.

2. ÎNAINTE SĂ UTILIZAȚI DYNEPO

Nu utilizați Dynepo:

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la epoetină delta sau la oricare dintre celelalte componente ale Dynepo.
- dacă aveți probleme în controlarea tensiunii arteriale.

Aveți grijă deosebită când utilizați Dynepo:

Medicul dumneavoastră vă va monitoriza frecvent valoarea concentrației de hemoglobină pentru a o menține în limitele intervalului țintă de 10 -12 g/dl și de aceea, este posibil să schimbe doza de Dynepo în funcție de aceasta. Ocazional, valorile individuale de hemoglobină pot fi mai mari sau mai mici decât

limitele intervalului țintă recomandat. Medicul dumneavoastră va ajusta doza astfel încât concentrația hemoglobinei să nu depășească în mod constant 12g/dl, valoare ce poate fi asociată cu un risc crescut de evenimente cardiovasculare (de ex. atacuri de cord).

Tensiunea arterială trebuie verificată îndeaproape, înainte și în timpul tratamentului cu Dynepo. Dacă vă crește tensiunea arterială, medicul dumneavoastră vă poate prescrie medicamente care să scadă tensiunea arterială sau poate crește doza medicamentelor pe care le luați deja pentru scăderea tensiunii arteriale. Poate fi necesară o reducere a dozei de Dynepo sau întreruperea tratamentului pentru o perioadă scurtă de timp.

Dacă aveți dureri severe de cap, dureri de cap de tip atac migrenos, trebuie să vă adresați imediat medicului dumneavoastră. Poate fi o consecință a creșterii semnificative a tensiunii arteriale.

Medicul dumneavoastră vă va măsura valoarea fierului din sânge pe parcursul tratamentului cu Dynepo și este posibil să vă prescrie suplimente cu fier.

Medicul dumneavoastră va monitoriza diferitele valori chimice din sânge, inclusiv: creatinina, potasiul.

Adesea, în timpul dializei este necesară o creștere a dozei tratamentului anticoagulant, întrucât numărul mare al celulelor roșii poate determina blocarea tuburilor de dializă.

Este posibil ca Dynepo să nu fie adecvat pacienților cu vârsta sub 18 ani sau pacienților cu tulburări renale sau hepatice.

Dynepo nu trebuie utilizat la persoanele sănătoase. Pot apărea reacții adverse grave, posibil letale, care implică inima și vasele de sânge.

Dynepo nu este aprobat pentru utilizarea la pacienții cu cancer.

Utilizarea altor medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Cu toate acestea, până în prezent, nu au fost raportate interacțiuni cu alte medicamente în timpul tratamentului cu Dynepo.

Utilizarea Dynepo cu alimente și băuturi

Mâncarea și băutura nu influențează medicamentul Dynepo.

Sarcina și alăptarea

Spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă sau dacă alăptați sau dacă credeți că sunteți gravidă.

Medicul dumneavoastră va decide care este cel mai bun tratament pentru dumneavoastră în timpul sarcinii.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu s-au observat efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

3. CUM SĂ UTILIZAȚI DYNEPO

Medicul dumneavoastră are experiență în tratamentul insuficienței renale și în utilizarea eritropoetinei. Prima doză vă va fi administrată sub supraveghere medicală, întrucât rar, poate apărea o reacție alergică.

Dynepo poate fi administrat intravenos (în venă) sau subcutanat (sub piele). De obicei, la pacienții care nu efectuează hemodializă, când accesul intravenos nu este imediat disponibil, Dynepo este administrat subcutanat.

Când este administrat subcutanat, locul de injectare trebuie schimbat la fiecare injecție.

Doza dumneavoastră de Dynepo va fi stabilită de către medic și va fi ajustată individual, în conformitate cu nevoile dumneavoastră personale.

Medicul dumneavoastră trebuie să mențină valoarea hemoglobinei în intervalul țintă de 10 - 12 g/dl. Ocazional, valorile individuale de hemoglobină pot fi mai mari sau mai mici decât limitele intervalului țintă recomandat. Totuși, valoarea hemoglobinei nu trebuie să depășească constant 12 g/dl. Dumneavoastră veți fi monitorizat frecvent pentru ca medicul să se asigure că este utilizată cea mai mică doză de Dynepo pentru controlul adecvat ale simptomelor de anemie.

Întotdeauna utilizați Dynepo exact cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza inițială obișnuită este 50 UI/kg de trei ori pe săptămână, dacă se administrează intravenos sau de 50 UI/kg de două ori pe săptămână dacă se administrează subcutanat.

Apoi, doza de menținere va fi stabilită de către medic, pentru a păstra valoarea hemoglobinei în intervalul țintă.

În principal, datorită timpului necesar pentru producerea de noi celule roșii, poate apărea un interval de aproximativ 4 săptămâni între doză și un semn de atenuare a anemiei. Probabil că medicul dvs. nu va întreprinde schimbări ale dozei mai des de o dată pe lună.

După fiecare modificare a dozei, veți face analize de sânge frecvente (săptămânal) până când nivelul hemoglobinei atinge limitele țintă. Nivelul hemoglobinei dvs. trebuie controlat la intervale regulate.

De obicei, tratamentul cu Dynepo este un tratament pe termen lung.

Dacă utilizați mai mult decât trebuie din Dynepo

Dynepo poate fi prescris într-un număr foarte mare de doze. În cazul în care, accidental, v-ați administrat o doză prea mare, spuneți medicului dumneavoastră. Este posibil să fie necesară monitorizarea sângelui dumneavoastră.

Dacă uitați să utilizați Dynepo

Nu vă administrați o doză dublă pentru a compensa o doză uitată. Administrați-vă următoarea doză la ora obișnuită.

Dacă încetați să utilizați Dynepo

Nu întrerupeți tratamentul cu Dynepo înainte de a discuta implicațiile acestei acțiuni cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul.

Administrarea injecției cu Dynepo chiar de dumneavoastră personal

Medicul dumneavoastră poate decide că ar fi cel mai bine ca dumneavoastră personal să vă administrați injecția cu Dynepo. Medicul dumneavoastră sau asistenta vă vor arăta cum să vă faceți injecția. Nu încercați să vă faceți injecția dacă nu ați fost instruit corespunzător.

Pentru informații privind modul în care să vă administrați singur injecția cu Dynepo, citiți instrucțiunile de la sfârșitul acestui prospect.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, Dynepo poate avea reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Cele mai frecvente reacții adverse observate cu Dynepo (la 1% până la 10% dintre pacienți) sunt:

- creșterea tensiunii arteriale. Chiar și pacienții cu tensiune arterială normală pot prezenta o creștere semnificativă a tensiunii lor arteriale, iar hipertensiunea arterială existentă se poate agrava (Vezi 2. Înainte de a utiliza Dynepo).
- Dacă faceți hemodializă, este posibil să prezentați blocaje ale tuburilor de dializă, pe măsură ce anemia se atenuează (creșterea numărului de celule roșii). Adesea, este necesară o creștere a dozei tratamentului cu anticoagulant pentru a preveni apariția blocajelor.
- dureri de cap

Alte reacții adverse care apar mai puțin frecvent (la 0,1% până la 1% dintre pacienți) includ mâncărimi, durere, reacții la nivelul locului de injectare (cum sunt durere și sângerare), sindrom asemănător gripei, diaree, greață.

Rar (mai puțin de un pacient la fiecare 1000 de pacienți), au fost raportate convulsii.

Dynepo mai poate determina modificări ale compoziției sângelui. Acest lucru include creșterea numărului de celule roșii și trombocite.

De asemenea, pot apărea modificări în chimia sângelui, inclusiv creșterea valorilor creatininei și potasiului.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ DYNEPO

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

Nu utilizați după data expirării înscrisă pe cutie și pe eticheta seringii după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C și 8°C). Păstrați seringă în cutia de carton pentru a fi protejată de lumină. A nu se congela.

Seringile preumplute nedeschise pot să nu fie păstrate la frigider, dar la o temperatură sub 25°C, timp de o perioadă unică, de maxim 5 zile. Perioada de 5 zile trebuie să se termine înainte de data expirării înscrise pe cutie și eticheta seringii după „EXP”. După perioada de 5 zile de păstrare la o temperatură mai mică de 25°C, seringă preumplută trebuie aruncată.

Soluția este limpede, incoloră, fără particule vizibile și are consistența apei. Nu utilizați soluția dacă aceasta nu este limpede sau conține particule vizibile. Nu agitați seringă înainte de utilizare.

După injectarea cantității necesare de soluție din seringă preumplută, nu reutilizați conținutul seringii. Aruncați seringă după prima și unica utilizare.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține Dynepo

- Substanța activă este epoetina delta; 0,5 ml de soluție conțin epoetină delta 1000 UI (Unități Internaționale) (2000 UI/ml), 0,5 ml de soluție conțin epoetină delta 2000 UI (4000 UI/ml), 0,3 ml de soluție conțin epoetină delta 3000 UI (10000 UI/ml), 0,4 ml de soluție conțin epoetină delta 4000 UI (10000 UI/ml), 0,5 ml de soluție conțin epoetină delta 5000 UI (10000 UI/ml), 0,3 ml de soluție conțin epoetină delta 6000 UI (20000 UI/ml), 0,4 ml de soluție conțin epoetină delta 8000 UI (20000 UI/ml), sau 0,5 ml de soluție conțin epoetină delta 10000 UI (20000 UI/ml).
- Celelalte componente ale Dynepo sunt dihidrogenofosfat de sodiu (monohidrat), fosfat disodic (heptahidrat), polisorbat 20, clorură de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

Dynepo conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) pe doză, adică este practic „fără sodiu”.

Cum arată Dynepo și conținutul ambalajului

Soluție injectabilă în seringă preumplută.

Doza soluției este:

- 1000 UI în 0,5 ml
- 2000 UI în 0,5 ml
- 3000 UI în 0,3 ml
- 4000 UI în 0,4 ml
- 5000 UI în 0,5 ml
- 6000 UI în 0,3 ml
- 8000 UI în 0,4 ml
- 10000 UI în 0,5 ml

Disponibil în cutie cu 6 seringi preumplute.

Dynepo este o soluție injectabilă limpede, incoloră, de consistența apei și conține epoetină delta.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și producătorul

Deținătorul autorizației de punere pe piață pentru Dynepo este Shire Pharmaceutical Contracts Ltd, Hampshire International Business Park, Chineham, Basingstoke, Hampshire, RG24 8EP, Marea Britanie

Producătorul este Shire Human Genetic Therapies AB, Åldermansgatan 2, P.O. Box 1117, SE-221 04 Lund, Suedia.

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentantul local al deținătorului autorizației de punere pe piață.

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/ Magyarorszag/ 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/Hνωμέυο Βασίλειο/ United
Kingdom/Bretland/ Lielbritānija/Jungtinė
Karalystė/Nagy-Britannia/Verenigd Koninkrijk/
Storbritannia/Wielka Brytania/ Marea Britanie/
Velika Britanija/Vel'ká Británia/
Iso-Britannia/Storbritannien
Тел/Тел/Τηλ/Τηλ/Сими /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

Acest prospect a fost aprobat ultima dată în.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

Administrarea injecției cu Dynepo chiar de dumneavoastră personal

Această secțiune conține informații despre modul în care vă puteți faceți injecția cu Dynepo. Este important să nu încercați să vă faceți injecția dacă nu ați fost instruit de medicul dumneavoastră sau asistentă. Dynepo este furnizat cu o protecție a acului pentru a nu vă răni și medicul dumneavoastră sau asistenta vă vor arăta cum să îl utilizați. Dacă nu sunteți sigur în ceea ce privește administrarea

injecției sau dacă aveți întrebări suplimentare, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră sau asistentei.

Cum îmi fac, chiar eu, injecția cu Dynepo?

Va trebui să vă faceți injecția în țesutul de sub piele, o astfel de injecție fiind cunoscută sub numele de injecție subcutanată. Doza dumneavoastră de Dynepo poate varia în funcție de greutatea dumneavoastră și răspunsul la tratament. Medicul dumneavoastră sau asistenta vă vor spune de ce cantitate de Dynepo aveți nevoie și cât de des trebuie injectată.

Echipamentele de care aveți nevoie

Pentru a vă face o injecție subcutanată, veți avea nevoie de o nouă seringă preumplută de Dynepo, cu ac protejat.

Ce trebuie să fac înainte de a-mi face injecția subcutanată cu Dynepo?

1. Scoateți seringă preumplută de Dynepo din frigider.
2. Nu agitați seringă preumplută.
3. Verificați dacă conține doza corectă, pe care v-a prescris-o medicul dumneavoastră.
4. Verificați data expirării de pe eticheta seringii preumplute (EXP:). Nu o utilizați dacă data a trecut de ultima zi a lunii indicate.
5. Verificați aspectul soluției Dynepo. Aceasta trebuie să fie limpede. Dacă este tulbure sau conține particule, nu trebuie să o utilizați.
6. Pentru o injectare confortabilă, lăsați seringă preumplută timp de 30 de minute pentru a ajunge la temperatura camerei sau țineți cu grijă, în mână, seringă preumplută timp de câteva minute. **Nu încălziți Dynepo în alt mod (de exemplu nu încălziți seringă la cuptorul cu microunde sau în apă fierbinte).**
7. **Nu scoateți capacul seringii până când nu sunteți pregătiți de injectare.**
8. **Spălați-vă bine mâinile.**

Găsiți un loc liniștit și bine luminat și așezați seringă preumplută cu Dynepo la îndemână.

Cum îmi pregătesc injecția cu Dynepo?

Înainte de injectarea soluției Dynepo, trebuie să efectuați următoarele:

1. Țineți ansamblul seringii de părțile laterale și scoateți cu grijă învelitoarea de plastic și protecția de cauciuc a acului, fără a răsuca. Trageți drept. Nu atingeți acul sau nu împingeți pistonul.
2. Este posibil să observați o mică bulă de aer în seringă preumplută. Nu trebuie să scoateți bula de aer înainte de injectare. Injectarea soluției cu bula de aer nu este dăunătoare.
3. Acum puteți folosi seringă preumplută.

Unde trebuie să-mi fac injecția?

Cele mai potrivite locuri pentru a vă face injecția sunt:

- Partea superioară a coapselor; și
- Abdomenul, cu excepția zonei ombilicale.

Schimbați locul de injectare de fiecare dată, astfel încât zona să nu devină dureroasă. Dacă vă face altcineva injecția, atunci persoana respectivă poate folosi și partea din spate a brațelor.

Cum îmi fac injecția?

1. Dezinfectați pielea și apoi prindeți pielea între degetul mare și cel arătător, fără a strânge.
2. Introduceți acul complet în piele, după cum v-a arătat medicul dumneavoastră sau asistenta.
3. Trageți ușor de piston pentru a verifica dacă ați atins un vas de sânge. Dacă vedeți sânge în seringă, scoateți acul și introduceți-l în alt loc.
4. Împingeți ușor și constant pistonul în timp ce țineți seringă, ținând în continuare pielea.
5. Asigurați-vă că injectați doar cantitatea indicată de către medicul dumneavoastră sau asistentă.
6. După injectarea soluției, scoateți acul și dați drumul pielii.
7. Dați drumul pistonului, permițând seringii să se miște în interiorul dispozitivului până la

- protejarea întregului ac.
8. Utilizați o seringă numai pentru o injecție.

Rețineți

Dacă aveți probleme, nu ezitați să solicitați ajutorul sau sfatul medicului dumneavoastră sau asistentei.

Eliminarea seringilor utilizate

Seringa Dynepo este furnizată cu o protecție a acului pentru a preveni rănirea prin înțepare după utilizare, astfel că nu sunt necesare precauții speciale

Produsul medicinal nu mai este autorizat