

DODATEK I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Dynepo 1.000 i.e./0,5 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi.

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 1.000 i.e. zdravilne učinkovine, epoetina delta, na 0,5 ml odmerka (2.000 i.e./ml).

Epoetin delta je pridobljen iz človeških celic (HT-1080) s posebnim tehnološkim postopkom - gensko aktivacijo.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi.

Bistra, brezbarvna, podobna vodi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Dynepo je indicirano za zdravljenje simptomatske anemije, ki je povezana s kronično ledvično odpovedjo pri odraslih bolnikih. Uporablja se lahko pri bolnikih, ki so na dializi, in pri tistih, ki niso.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z Dynepom mora začeti zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem anemije, ki je povezana s kronično ledvično odpovedjo.

Odmerjanje Dynepa je treba prilagoditi individualno, tako da koncentracija hemoglobina ostaja v ciljnem območju od 10 do 12 g/dl.

Simptomi in posledice anemije se lahko razlikujejo glede na starost, spol in celotno breme bolezni, zato je zdravnikova ocena kliničnega poteka bolezni in splošnega stanja posameznega bolnika nujna. Zdravilo Dynepo se lahko daje subkutano ali intravensko, da se zviša raven hemoglobina do največ 12 g/dl (7,5 mmol/l). Pri bolnikih, ki niso na dializi, dajemo prednost subkutanemu dajanju, saj se tako izognemo punkciji perifernih ven.

Zaradi variabilnosti med bolniki se lahko pri posameznih bolnikih občasno pojavijo vrednosti hemoglobina nad ali pod želeno vrednostjo. Razlike v ravni hemoglobina se urejajo z uravnavanjem odmerkov, pri čemer se upošteva, da je ciljno območje ravni hemoglobina od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl. Dolgotrajni ravni hemoglobini nad 12 g/dl (7,5 mmol/l) se je treba izogibati. Smernice za ustrezno prilagajanje odmerkov, ko raven hemoglobina preseže 12 g/dl (7,5 mmol/l) so opisane v nadaljevanju (glejte razdelek Prilagajanje odmerjanja).

Izoginiti se moramo zvišanju ravni hemoglobina za več kot 2 g/dl (1,25 mmol/l) v štirih tednih. Če do tega pride, je treba prilagoditi odmerjanje, kakor je opisano v nadaljevanju.

Bolnike je treba pozorno spremljati, da lahko simptome anemije ustrezno nadzorujemo s čim manjšim odobrenim odmerkom zdravila Dynepo.

Prilagajanje odmerjanja

Pri intravenski uporabi je začetni odmerek 50 i.e./kg trikrat na teden, pri subkutani pa 50 i.e./kg dvakrat na teden.

Zgodi se lahko, da eritropoetina v prvih treh mesecih po začetku peritonealne dialize ni treba uporabljati, ker hemoglobin med tem obdobjem pogosto poraste.

Pred prilagoditvijo odmerka je treba počakati dovolj dolgo, da je mogoče ugotoviti bolnikov odziv na zdravljenje z Dynepom. Zaradi časa, ki je potreben za eritropoezo, lahko med prilagoditvijo odmerka (začetek, zvečanje, zmanjšanje ali prekinitev) in pomembno spremembo hemoglobina pretečejo približno 4 tedni. Zato se odmerka ne sme prilagajati pogosteje kot enkrat na mesec, razen če je klinično indicirano.

Odmerek je treba zmanjšati za 25% - 50% ali pa zdravljenje začasno prekiniti in nato znova uvesti z nižjimi odmerki, če:

- hemoglobin doseže koncentracijo ± 12 g/dl ali
- hemoglobin v 4 tednih poraste za več kot >2 g/dl.

Odmerek je treba zvečati za 25% - 50%, če:

- se koncentracija hemoglobina zmanjša pod <10 g/dl in
- hemoglobin v 4 tednih poraste za manj kot $0,7$ g/dl.

Način uporabe

Dynepo se lahko uporablja intravensko ali subkutano. Bolnik si lahko sam odmeri zdravilo v obliki subkutane injekcije, če ga je tega predhodno naučil strokovno usposobljen zdravstveni delavec.

Če se Dynepo uporablja subkutano, je potrebni tedenski odmerek manjši, kot če se uporablja intravensko.

Pri subkutani uporabi je treba v kožno gubo, ki se jo naredi s palcem in kazalcem, navpično vbosti celotno dolžino igle, kožno gubo pa je treba držati med celotnim postopkom injiciranja.

Po prvi uporabi injekcijsko brizgo zavrzite.

Posebne populacije

Uporaba zdravila Dynepo ni predvidena za zdravljenje anemije, ki je povezana z rakom..

Pri starejših bolnikih odmerka ni treba posebej prilagajati.

Pri bolnikih, ki imajo homozigotno bolezen s srpastimi eritrociti in odpoved ledvic, je treba celotno koncentracijo hemoglobina vzdrževati med 7 in 9 g/dl, če je mogoče.

Izkušnje pri otrocih so omejene.

Zaradi omejenih izkušenj učinkovitosti in varnosti Dynepa ni mogoče oceniti pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali na katerokoli pomožno snov.

Nenadzorovana hipertenzija.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri bolnikih s kronično ledvično odpovedjo vzdrževana raven hemoglobina ne sme preseči zgornje meje ciljnega razpona koncentracij hemoglobina, ki so priporočene v poglavju 4.2.

V kliničnih preskušanjih so ugotovili povečano tveganje za smrt in resne srčno-žilne dogodke, če je bila ciljna raven hemoglobina, dosežena z zdravili za stimulacijo eritropoeze (ESA - erythropoiesis stimulating agent), nad 12 g/dl ($7,5$ mmol/l).

Kontrolirana klinična preskušanja niso pokazala pomembnih koristi, ki bi jih pripisali dajanju epoetinov, če so ravni hemoglobina povečane nad raven, ki je potrebna za kontrolo simptomov anemije in izognitev transfuzijam krvi.

Hipertenzija

Večina bolnikov s kronično odpovedjo ledvic ima anamnezo hipertenzije. Bolnikom, ki dobivajo Dynepo, se lahko zviša krvni tlak ali se jim poslabša obstoječa hipertenzija.

Zato je treba pri bolnikih, ki se zdravijo z Dynepom, krvni tlak posebej natančno spremljati in uravnavati. Za preprečitev akutnih zapletov, npr. hipertenzivne encefalopatije in sorodnih zapletov (epileptoidnih napadov, možganske kapi), mora biti krvni tlak ustrezno nadzorovan pred začetkom zdravljenja in med njim. Če se pojavijo takšne reakcije, sta nemudoma potrebni zdravniška pomoč in intenzivna medicinska oskrba. Posebno pozornost je kot možnemu opozorilnemu znaku treba nameniti nenadnim, močnim, migreni podobnim glavobolom.

Zaradi zvišanja krvnega tlaka utegne biti potrebno zdravljenje z antihipertenzivnimi zdravili ali zvečanje odmerka že uporabljenih antihipertenzivnih zdravil. Razmisliti je treba tudi o zmanjšanju odmerka Dynepa. Če krvni tlak ostane zvišan, utegne biti potrebna začasna prekinitve zdravljenja z Dynepom.

Ko je hipertenzija z intenzivirano terapijo urejena, je mogoče zdravljenje z Dynepom začeti znova, z manjšim odmerkom.

Določanje železa

Med zdravljenjem z Dynepom se lahko pojavi absolutno ali funkcijsko pomanjkanje železa. To je najpogostejši vzrok nezadostnega odziva na zdravljenje z eritropoetinom.

Zato je treba pred zdravljenjem z Dynepom in med samim zdravljenjem določati bolnikove zaloge železa, vključno z nasičenostjo transferina in feritinom v serumu. Nasičenost transferina mora biti vsaj 20% in koncentracija feritina vsaj 100 ng/ml. Če se nasičenost transferina zniža pod 20% ali koncentracija feritina upade pod 100 ng/ml, je treba dati železo. Skoraj vsi bolniki bodo lahko potrebovali dodatno železo za zvečanje ali ohranitev nasičenosti transferina in koncentracije feritina na ravni, potrebni za ustrezno eritropoezo, ki jo spodbudi Dynepo.

Anemijo pri bolnikih, ki so na epoetin odporni ali premalo odzivni ter se ne odzovejo na 20.000 i.e./teden, je treba raziskati in jih napotiti k hematologu.

Pri bolnikih, ki imajo zaloge železa napolnjene, a se na zdravljenje z Dynepom ne odzovejo ustrezno, je treba raziskati možnost naslednjih bolezni in jih po potrebi zdraviti:

- okužba/vnetje
- okultno izgubljanje krvi
- hiperparatiroidizem/*osteitis fibrosa cystica*
- zastrupitev z aluminijem
- hemoglobinopatije, npr. talasemija ali anemija s srpastimi celicami
- pomanjkanje vitaminov, tj. pomanjkanje folne kisline ali vitamina B12
- hemoliza
- maligne bolezni, vključno z multiplim mielomom in mielodisplastičnim sindromom
- malnutricija.

Laboratorijski nadzor

Priporočljivo je redno spremljanje celotne krvne slike in števila trombocitov.

Koncentracijo hemoglobina je treba določiti vsak teden, dokler se ne ustali v priporočenem ciljnem območju in ni določen vzdrževalni odmerek. Tudi po vsaki prilagoditvi odmerka je treba hemoglobin določati enkrat na teden, dokler se ne ustali v ciljnem območju. Potem je treba koncentracijo hemoglobina kontrolirati v rednih presledkih.

Med zdravljenjem z Dynepom je treba redno kontrolirati biokemične vrednosti v serumu, vključno s kreatininom in kalijem.

Ostalo

Z eritropoetinom se lahko pojavijo anafilaktoidne reakcije. Med uporabo Dynepa takšnih reakcij sicer ni bilo, vendar je prvi odmerek kljub temu priporočljivo uporabiti pod zdravniškim nadzorom.

Pri bolnikih z nefrosklerozo, ki se še ne zdravijo z dializo, je treba uporabo Dynepa pretehtati posamezno, ker ni mogoče z gotovostjo izključiti možne pospešitve napredovanja odpovedi ledvic.

Bolniki, zdravljeni z Dynepom, utegnejo med hemodializo potrebovati več antikoagulantov za preprečitev zapore arteriovenskega šanta.

Zloraba epoetina pri zdravih osebah lahko čezmerno zviša hemoglobin in hematokrit. Posledica so lahko smrtno nevarni kardiovaskularni zapleti.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije o medsebojnem delovanju niso bile izvedene.

Med zdravljenjem z Dynepom v kliničnih preskušanjih ni bilo opisanih medsebojnih delovanj.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost: Študije na živalih ne nudijo zadostnih podatkov, da bi lahko ugotovili, kakšne učinke ima zdravilo med nosečnostjo (glejte poglavje 5.3). Morebitno tveganje za ljudi ni znano, moramo pa biti previdni pri predpisovanju zdravila nosečnicam. Pri uporabi med nosečnostjo je treba pretehtati sočasno nadomeščanje železa pri materi.

Dojenje: Ni znano, ali se Dynepo izloča v materinem mleku. Številne spojine se izločajo v materinem mleku, zato je treba Dynepo pri doječih ženskah uporabljati previdno.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Dynepo nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Približno 10% bolnikov lahko občuti neželene učinke zdravila. Najpogostejši med njimi so zvišan krvni tlak, z dostopom povezana tromboza in glavobol. Klinične raziskave z epoetinom kažejo, da je tveganje v zvezi s zvišanim krvnim tlakom in trombozo mogoče zmanjšati s titracijo odmerka, da raven hemoglobina ohranimo med 10 in 12 g/dl.

Pogostost neželenih učinkov, ki so se pojavili pri bolnikih med zdravljenjem z zdravilom Dynepo, je navedena spodaj. Znotraj vsake skupine so neželeni učinki glede na resnost razvrščeni padajoče:

<u>Organski sistem</u>	<u>Pogosti</u> <u>(>1/100, <1/10)</u>	<u>Občasni</u> <u>(>1/1.000, <1/100)</u>	<u>Redki</u> <u>(>1/10.000, <1/1000)</u>
Bolezni krvi in limfatičnega sistema:		policitemija, trombocitoza	
Bolezni živčevja:	glavobol		konvulzije
Žilne bolezni:	hipertenzija		
Bolezni prebavil:		driska navzea	
Bolezni kože in podkožnega tkiva:		pruritus	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:	z dostopom povezana tromboza	bolečine reakcija na mestu injiciranja (npr. bolečine, krvavitev) gripi podoben sindrom	

Opazili so tudi, da se serumske biokemične vrednosti, vključno s kreatininom in kalijem, med zdravljenjem z Dynepom zvečajo (glejte poglavje 4.4).

4.9 Preveliko odmerjanje

Največji odmerek epoetina delta, ki ga je mogoče varno uporabiti v posamičnem ali več odmerkih, ni ugotovljen.

Brez natančnega spremljanja hemoglobina oz. hematokrita in ustreznega prilagajanja odmerka lahko zdravljenje povzroči policitemijo. Če je priporočeno ciljno območje preseženo, je treba zdravljenje z epoetinom delta začasno prekiniti, dokler se hemoglobin oz. hematokrit ne vrne v priporočeno ciljno območje. Potem je mogoče zdravljenje začeti znova, z manjšim odmerkom (glejte poglavje 4.2).

Če se pojavi huda policitemija, so za zmanjšanje koncentracije hemoglobina lahko indicirani konvencionalni načini (flebotomija).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje slabokrvnosti – oznaka ATC: B03XA.

Eritropoetin je glikoprotein, ki stimulira nastajanje eritrocitov iz celic-predhodnic v razdelku matičnih celic. Deluje kot dejavnik, ki stimulira mitozo, in diferenciacijski hormon.

Biološka učinkovitost eritropoetina po intravenski in subkutani uporabi je *in vivo* dokazana na različnih živalskih modelih (podgane in psi). Po uporabi epoetina delta se zvečajo število eritrocitov, koncentracija hemoglobina, število retikulocitov in hitrost vgradnje ⁵⁹Fe.

V kliničnih preskušanjih pri ljudeh glede na klinični odziv ni bilo znakov razvoja nevtralizirajočih protiteles proti epoetinu delta.

Po prenehanju uporabe se eritropoetski parametri vrnejo na izhodiščno raven v obdobju okrevanja od 1 do 3 mesecev. Subkutana uporaba vpliva na stimulacijo eritropoeze podobno kot intravenska.

Bolniki, oboleli za rakom

Zdravilo Dynepo ni indicirano za obravnavo anemije, ki je povezana z rakom.

Eritropoetin je rastni dejavnik, ki primarno spodbuja nastajanje rdečih krvnih celic. Receptorji za eritropoetin so lahko izraženi tudi na površini različnih vrst tumorskih celic.

V petih velikih, kontroliranih študijah z epoetinom alfa, beta in darbepoetinom alfa so preiskovali preživetje in napredovanje tumorja. V študije je bilo skupno vključenih 2.833 bolnikov. Štiri študije so bile dvojno slepe in kontrolirane s placebom, ena pa je bila odprta. V dve študiji so vključili bolnike, ki se prejemali kemoterapijo. Ciljna koncentracija hemoglobina v dveh študijah je bila >13 g/dL, v ostalih treh pa 12-14 g/dL. V odprti študiji ni bilo razlik med celokupnim preživetjem med bolniki, ki so prejemali rekombinantni humani eritropoetin, in kontrolno skupino. V štirih, s placebom kontroliranih študijah je bilo razmerje ogroženosti za celokupno preživetje med 1,25 in 2,47 v korist kontrolne skupine. Te študije so pokazale skladno, nerazložljivo, statistično značilno povečano umrljivost bolnikov, pri katerih je bila anemija povezana z različnimi, pogostimi vrstami raka in ki so prejemali rekombinantni humani eritropoetin, v primerjavi s kontrolno skupino. Izida za celokupno preživetje v preskušanjih se med tistimi, ki so prejemali rekombinantni humani eritropoetin, in tistimi v kontrolni skupini, ni dalo zadovoljivo razložiti s pomočjo razlik v incidenzi tromboze in sorodnih zapletov.

Opravljen je bil tudi sistematični pregled podatkov več kot 9.000 bolnikov z rakom, ki so sodelovali v 57 kliničnih preskušanjih. Metaanaliza podatkov o celokupnega preživetja je pokazala točkovno oceno razmerja tveganja 1,08 v prid kontrolnim preiskovancem (95-% IZ: 0,99, 1,18; 42 preskušanj in 8.167 bolnikov). Pri bolnikih, ki so se zdravili z rekombinantnim humanim eritropoetinom, so ugotovili zvišano relativno tveganje za tromboembolične dogodke (RR 1,67; 95-% IZ: 1,35, 2,06, 35 preskušanj in 6.769 bolnikov). To pomeni, da obstajajo trdni dokazi, ki kažejo, da je lahko zdravljenje z rekombinantnim humanim eritropoetinom zelo škodljivo za bolnike z rakom. V kakšni meri ti rezultati veljajo za dajanje rekombinantnega humanega eritropoetina bolnikom z rakom na kemoterapiji za doseganje ravni hemoglobina pod 13 g/dL ni jasno, saj so v ta pregled podatkov vključili malo takšnih bolnikov. Preživetje in napredovanje tumorja pri bolnikih z rakom, ki se zdravijo z Dynepom zaradi anemije, ki je povezana s kronično ledvično odpovedjo, nista bila raziskana. V kakšni meri rezultati iz zgoraj opisanih kliničnih preskušanj veljajo za to populacijo bolnikov ni jasno, zlasti če upoštevamo, da so odmerki, ki se uporabljajo za ledvično indikacijo, nižji od odmerkov, ki so indicirani pri raku.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko eritropoetina po uporabi epoetina delta so raziskali pri zdravih prostovoljcih in bolnikih s kronično odpovedjo ledvic. Po intravenski uporabi se volumen distribucije približa celotnemu volumnu krvi in sega od 0,063 do 0,097 l/kg. Eliminacijski razpolovni čas je pri bolnikih od 4,7 do 13,2 ure. Pri zdravih preiskovancih je razpolovni čas približno 50% krajši. Po odmerkih od 50 i.e./kg do 300 i.e./kg ostane koncentracija eritropoetina v serumu merljiva vsaj še 24 ur. Po intravenski uporabi epoetina delta v odmerkih od 50 i.e./kg do 300 i.e./kg se izpostavljenost eritropoetinu pri bolnikih proporcionalno zvečuje. Po ponavljajoči se intravenski uporabi trikrat na teden niso opazili kopičenja epoetina delta.

Po subkutani uporabi doseže epoetin delta največjo koncentracijo v serumu od 8 do 36 ur po injekciji. Razpolovni čas subkutano uporabljenega epoetina delta je daljši kot po intravenski uporabi in znaša pri bolnikih od 27 do 33 ur. Biološka uporabnost subkutano uporabljenega epoetina delta je med 26% in 36%.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri študijah na živalih z zdravilom Dynepo in epoetinom na brejih samicah podgan in kuncev niso ugotovili nobenih teratogenih učinkov, je pa prišlo do negativnih učinkov pri rasti in razvoju hematopoetskih celic pri potomcih.

Pri nekliničnih študijah je bilo negativne učinke moč zaznati samo pri odmerkih, ki so bili neprimerljivo višji od največje izpostavljenosti pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev dihidrogenfosfat monohidrat
natrijev hidrogenfosfat heptahidrat
polisorbat 20
natrijev klorid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Ker študije kompatibilnosti še niso bile izvedene, se to zdravilo ne sme mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte. Injekcijske brizge shranjujte v zunanji ovojnini za zaščito pred svetlobo.

Neodprtih napolnjenih injekcijskih brizg ni potrebno imeti v hladilniku, lahko jih namreč hranite v prostoru pri temperaturi, nižji od 25°C, vendar ne več kot pet dni. Spremenjeni rok uporabnosti za shranjevanje brizg izven hladilnika, pri temperaturi, nižji od 25°C, ne sme preseči roka uporabnosti, ki naveden na obojnini. Če napolnjene injekcijske brizge hranite izven hladilnika, pri temperaturi, nižji od 25°C, jih morate po preteku petih dni zavreči.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Napolnjene injekcijske brizge iz stekla tipa I z gumijastim zamaškom iz bromobutyla, igla dimenzije 27 (gauge) iz nerjavnega jekla, ki je zaščitena z naravno trdo gumo in polistirenom, bat iz polistirena in zaščitni pokrovček za iglo. Na voljo so pakiranja s 6 napolnjenimi injekcijskimi brizgami.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Pri subkutani uporabi je treba mesto injiciranja za vsako aplikacijo izmenično menjati.

Napolnjeno injekcijsko brizgo pred uporabo preglejte. Uporabite jo lahko le, če je raztopina v njej bistra, brezbarvna, ne vsebuje vidnih trdnih delcev in ima gostoto, podobno vodi.

Injekcijske brizge ne pretresajte. Dolgotrajno močno stresanje lahko denaturira učinkovino.

Injekcijska brizga je opremljena z zaščitnim pokrovčkom za iglo, ki preprečuje vbode z iglo. To ne vpliva na uporabo brizge, brizgo pa lahko v pripravi vrtite. Vbrizgajte si določeni odmerek. Po uporabi bo zaščitni pokrovček pokril iglo, ko potegnete bat nazaj. Brizgo namestite v prvotni položaj, tako da bo celotna igla zaščitena z zaščitnim pokrovčkom.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/02/211/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve pridobitve dovoljenja za promet: 18. marec 2002
Datum zadnjega podaljšanja dovoljenja za promet: 18. marec 2007

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA)
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. IME ZDRAVILA

Dynepo 2.000 i.e./0,5 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi.

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 2.000 i.e. učinkovine, epoetina delta, na 0,5 ml odmerek (4.000 i.e./ml).

Epoetin delta je pridobljen iz človeških celic (HT-1080) s posebnim tehnološkim postopkom - gensko aktivacijo.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi.

Bistra, brezbarvna, podobna vodi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Dynepo je indicirano za zdravljenje simptomatske anemije, ki je povezana s kronično ledvično odpovedjo pri odraslih bolnikih. Uporablja se lahko pri bolnikih, ki so na dializi, in pri tistih, ki niso.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z Dynepom mora začeti zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem anemije, ki je povezana s kronično ledvično odpovedjo.

Odmerjanje Dynepa je treba prilagoditi individualno, tako da koncentracija hemoglobina ostaja v ciljnem območju od 10 do 12 g/dl.

Simptomi in posledice anemije se lahko razlikujejo glede na starost, spol in celotno breme bolezni, zato je zdravnikova ocena kliničnega poteka bolezni in splošnega stanja posameznega bolnika nujna. Zdravilo Dynepo se lahko daje subkutano ali intravensko, da se zviša raven hemoglobina do največ 12 g/dl (7,5 mmol/l). Pri bolnikih, ki niso na dializi, dajemo prednost subkutanemu dajanju, saj se tako izognemo punkciji perifernih ven.

Zaradi variabilnosti med bolniki se lahko pri posameznih bolnikih občasno pojavijo vrednosti hemoglobina nad ali pod želeno vrednostjo. Razlike v ravni hemoglobina se urejajo z uravnavanjem odmerkov, pri čemer se upošteva, da je ciljno območje ravni hemoglobina od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl. Dolgotrajni ravni hemoglobini nad 12 g/dl (7,5 mmol/l) se je treba izogibati. Smernice za ustrezno prilagajanje odmerkov, ko raven hemoglobina preseže 12 g/dl (7,5 mmol/l) so opisane v nadaljevanju (glejte razdelek Prilagajanje odmerjanja).

Izoginiti se moramo zvišanju ravni hemoglobina za več kot 2 g/dl (1,25 mmol/l) v štirih tednih. Če do tega pride, je treba prilagoditi odmerjanje, kakor je opisano v nadaljevanju.

Bolnike je treba pozorno spremljati, da lahko simptome anemije ustrezno nadzorujemo s čim manjšim odobrenim odmerkom zdravila Dynepo.

Prilagajanje odmerjanja

Pri intravenski uporabi je začetni odmerek 50 i.e./kg trikrat na teden, pri subkutani pa 50 i.e./kg dvakrat na teden.

Zgodi se lahko, da eritropoetina v prvih treh mesecih po začetku peritonealne dialize ni treba uporabljati, ker hemoglobin med tem obdobjem pogosto poraste.

Pred prilagoditvijo odmerka je treba počakati dovolj dolgo, da je mogoče ugotoviti bolnikov odziv na zdravljenje z Dynepom. Zaradi časa, ki je potreben za eritropoezo, lahko med prilagoditvijo odmerka (začetek, zvečanje, zmanjšanje ali prekinitev) in pomembno spremembo hemoglobina pretečejo približno 4 tedni. Zato se odmerka ne sme prilagajati pogosteje kot enkrat na mesec, razen če je klinično indicirano.

Odmerek je treba zmanjšati za 25% - 50% ali pa zdravljenje začasno prekiniti in nato znova uvesti z nižjimi odmerki, če:

- hemoglobin doseže koncentracijo ± 12 g/dl ali
- hemoglobin v 4 tednih poraste za več kot >2 g/dl.

Odmerek je treba zvečati za 25% - 50%, če:

- se koncentracija hemoglobina zmanjša pod <10 g/dl in
- hemoglobin v 4 tednih poraste za manj kot $0,7$ g/dl.

Način uporabe

Dynepo se lahko uporablja intravensko ali subkutano. Bolnik si lahko sam odmeri zdravilo v obliki subkutane injekcije, če ga je tega predhodno naučil strokovno usposobljen zdravstveni delavec.

Če se Dynepo uporablja subkutano, je potrebni tedenski odmerek manjši, kot če se uporablja intravensko.

Pri subkutani uporabi je treba v kožno gubo, ki se jo naredi s palcem in kazalcem, navpično vbosti celotno dolžino igle, kožno gubo pa je treba držati med celotnim postopkom injiciranja.

Po prvi uporabi injekcijsko brizgo zavrzite.

Posebne populacije

Uporaba zdravila Dynepo ni predvidena za zdravljenje anemije, ki je povezana z rakom..

Pri starejših bolnikih odmerka ni treba posebej prilagajati.

Pri bolnikih, ki imajo homozigotno bolezen s srpastimi eritrociti in odpoved ledvic, je treba celotno koncentracijo hemoglobina vzdrževati med 7 in 9 g/dl, če je mogoče.

Izkušnje pri otrocih so omejene.

Zaradi omejenih izkušenj učinkovitosti in varnosti Dynepa ni mogoče oceniti pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali na katerokoli pomožno snov.

Nenadzorovana hipertenzija.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri bolnikih s kronično ledvično odpovedjo vzdrževana raven hemoglobina ne sme preseči zgornje meje ciljnega razpona koncentracij hemoglobina, ki so priporočene v poglavju 4.2.

V kliničnih preskušanjih so ugotovili povečano tveganje za smrt in resne srčno-žilne dogodke, če je bila ciljna raven hemoglobina, dosežena z zdravili za stimulacijo eritropoeze (ESA - erythropoiesis stimulating agent), nad 12 g/dl ($7,5$ mmol/l).

Kontrolirana klinična preskušanja niso pokazala pomembnih koristi, ki bi jih pripisali dajanju epoetinov, če so ravni hemoglobina povečane nad raven, ki je potrebna za kontrolo simptomov anemije in izognitev transfuzijam krvi.

Hipertenzija

Večina bolnikov s kronično odpovedjo ledvic ima anamnezo hipertenzije. Bolnikom, ki dobivajo Dynepo, se lahko zviša krvni tlak ali se jim poslabša obstoječa hipertenzija.

Zato je treba pri bolnikih, ki se zdravijo z Dynepom, krvni tlak posebej natančno spremljati in uravnavati. Za preprečitev akutnih zapletov, npr. hipertenzivne encefalopatije in sorodnih zapletov (epileptoidnih napadov, možganske kapi), mora biti krvni tlak ustrezno nadzorovan pred začetkom zdravljenja in med njim. Če se pojavijo takšne reakcije, sta nemudoma potrebni zdravniška pomoč in intenzivna medicinska oskrba. Posebno pozornost je kot možnemu opozorilnemu znaku treba nameniti nenadnim, močnim, migreni podobnim glavobolom.

Zaradi zvišanja krvnega tlaka utegne biti potrebno zdravljenje z antihipertenzivnimi zdravili ali zvečanje odmerka že uporabljanih antihipertenzivnih zdravil. Razmisliti je treba tudi o zmanjšanju odmerka Dynepa. Če krvni tlak ostane zvišan, utegne biti potrebna začasna prekinitev zdravljenja z Dynepom.

Ko je hipertenzija z intenzivirano terapijo urejena, je mogoče zdravljenje z Dynepom začeti znova, z manjšim odmerkom.

Določanje železa

Med zdravljenjem z Dynepom se lahko pojavi absolutno ali funkcijsko pomanjkanje železa. To je najpogostejši vzrok nezadostnega odziva na zdravljenje z eritropoetinom.

Zato je treba pred zdravljenjem z Dynepom in med samim zdravljenjem določati bolnikove zaloge železa, vključno z nasičenostjo transferina in feritinom v serumu. Nasičenost transferina mora biti vsaj 20% in koncentracija feritina vsaj 100 ng/ml. Če se nasičenost transferina zniža pod 20% ali koncentracija feritina upade pod 100 ng/ml, je treba dati železo. Skoraj vsi bolniki bodo lahko potrebovali dodatno železo za zvečanje ali ohranitev nasičenosti transferina in koncentracije feritina na ravni, potrebni za ustrezno eritropoezo, ki jo spodbudi Dynepo.

Anemijo pri bolnikih, ki so na epoetin odporni ali premalo odzivni ter se ne odzovejo na 20.000 i.e./teden, je treba raziskati in jih napotiti k hematologu.

Pri bolnikih, ki imajo zaloge železa napolnjene, a se na zdravljenje z Dynepom ne odzovejo ustrezno, je treba raziskati možnost naslednjih bolezni in jih po potrebi zdraviti:

- okužba/vnetje
- okultno izgubljanje krvi
- hiperparatiroidizem/*osteitis fibrosa cystica*
- zastrupitev z aluminijem
- hemoglobinopatije, npr. talasemija ali anemija s srpastimi celicami
- pomanjkanje vitaminov, tj. pomanjkanje folne kisline ali vitamina B12
- hemoliza
- maligne bolezni, vključno z multiplim mielomom in mielodisplastičnim sindromom
- malnutricija.

Laboratorijski nadzor

Priporočljivo je redno spremljanje celotne krvne slike in števila trombocitov.

Koncentracijo hemoglobina je treba določiti vsak teden, dokler se ne ustali v priporočenem ciljnem območju in ni določen vzdrževalni odmerek. Tudi po vsaki prilagoditvi odmerka je treba hemoglobin določati enkrat na teden, dokler se ne ustali v ciljnem območju. Potem je treba koncentracijo hemoglobina kontrolirati v rednih presledkih.

Med zdravljenjem z Dynepom je treba redno kontrolirati biokemične vrednosti v serumu, vključno s kreatininom in kalijem.

Ostalo

Z eritropoetinom se lahko pojavijo anafilaktoidne reakcije. Med uporabo Dynepa takšnih reakcij sicer ni bilo, vendar je prvi odmerek kljub temu priporočljivo uporabiti pod zdravniškim nadzorom.

Pri bolnikih z nefrosklerozo, ki se še ne zdravijo z dializo, je treba uporabo Dynepa pretehtati posamezno, ker ni mogoče z gotovostjo izključiti možne pospešitve napredovanja odpovedi ledvic.

Bolniki, zdravljeni z Dynepom, utegnejo med hemodializo potrebovati več antikoagulantov za preprečitev zapore arteriovenskega šanta.

Zloraba epoetina pri zdravih osebah lahko čezmerno zviša hemoglobin in hematokrit. Posledica so lahko smrtno nevarni kardiovaskularni zapleti.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije o medsebojnem delovanju niso bile izvedene.

Med zdravljenjem z Dynepom v kliničnih preskušanjih ni bilo opisanih medsebojnih delovanj.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost: Študije na živalih ne nudijo zadostnih podatkov, da bi lahko ugotovili, kakšne učinke ima zdravilo med nosečnostjo (glejte poglavje 5.3). Morebitno tveganje za ljudi ni znano, moramo pa biti previdni pri predpisovanju zdravila nosečnicam. Pri uporabi med nosečnostjo je treba pretehtati sočasno nadomeščanje železa pri materi.

Dojenje: Ni znano, ali se Dynepo izloča v materinem mleku. Številne spojine se izločajo v materinem mleku, zato je treba Dynepo pri doječih ženskah uporabljati previdno.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Dynepo nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Približno 10% bolnikov lahko občuti neželene učinke zdravila. Najpogostejši med njimi so zvišan krvni tlak, z dostopom povezana tromboza in glavobol. Klinične raziskave z epoetinom kažejo, da je tveganje v zvezi s zvišanim krvnim tlakom in trombozo mogoče zmanjšati s titracijo odmerka, da raven hemoglobina ohranimo med 10 in 12 g/dl.

Pogostost neželenih učinkov, ki so se pojavili pri bolnikih med zdravljenjem z zdravilom Dynepo, je navedena spodaj. Znotraj vsake skupine so neželeni učinki glede na resnost razvrščeni padajoče:

<u>Organski sistem</u>	<u>Pogosti</u> <u>(>1/100, <1/10)</u>	<u>Občasni</u> <u>(>1/1.000, <1/100)</u>	<u>Redki</u> <u>(>1/10.000, <1/1000)</u>
Bolezni krvi in limfatičnega sistema:		policitemija, trombocitoza	
Bolezni živčevja:	glavobol		konvulzije
Žilne bolezni:	hipertenzija		
Bolezni prebavil:		driska navzea	
Bolezni kože in podkožnega tkiva:		pruritus	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:	z dostopom povezana tromboza	bolečine reakcija na mestu injiciranja (npr. bolečine, krvavitev) gripi podoben sindrom	

Opazili so tudi, da se serumske biokemične vrednosti, vključno s kreatininom in kalijem, med zdravljenjem z Dynepom zvečajo (glejte poglavje 4.4).

4.9 Preveliko odmerjanje

Največji odmerek epoetina delta, ki ga je mogoče varno uporabiti v posamičnem ali več odmerkih, ni ugotovljen.

Brez natančnega spremljanja hemoglobina oz. hematokrita in ustreznega prilagajanja odmerka lahko zdravljenje povzroči policitemijo. Če je priporočeno ciljno območje preseženo, je treba zdravljenje z epoetinom delta začasno prekiniti, dokler se hemoglobin oz. hematokrit ne vrne v priporočeno ciljno območje. Potem je mogoče zdravljenje začeti znova, z manjšim odmerkom (glejte poglavje 4.2).

Če se pojavi huda policitemija, so za zmanjšanje koncentracije hemoglobina lahko indicirani konvencionalni načini (flebotomija).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje slabokrvnosti – oznaka ATC: B03XA.

Eritropoetin je glikoprotein, ki stimulira nastajanje eritrocitov iz celic-predhodnic v razdelku matičnih celic. Deluje kot dejavnik, ki stimulira mitozo, in diferenciacijski hormon.

Biološka učinkovitost eritropoetina po intravenski in subkutani uporabi je *in vivo* dokazana na različnih živalskih modelih (podgane in psi). Po uporabi epoetina delta se zvečajo število eritrocitov, koncentracija hemoglobina, število retikulocitov in hitrost vgradnje ⁵⁹Fe.

V kliničnih preskušanjih pri ljudeh glede na klinični odziv ni bilo znakov razvoja nevtralizirajočih protiteles proti epoetinu delta.

Po prenehanju uporabe se eritropoetski parametri vrnejo na izhodiščno raven v obdobju okrevanja od 1 do 3 mesecev. Subkutana uporaba vpliva na stimulacijo eritropoeze podobno kot intravenska.

Bolniki, oboleli za rakom

Zdravilo Dynepo ni indicirano za obravnavo anemije, ki je povezana z rakom.

Eritropoetin je rastni dejavnik, ki primarno spodbuja nastajanje rdečih krvnih celic. Receptorji za eritropoetin so lahko izraženi tudi na površini različnih vrst tumorskih celic.

V petih velikih, kontroliranih študijah z epoetinom alfa, beta in darbepoetinom alfa so preiskovali preživetje in napredovanje tumorja. V študije je bilo skupno vključenih 2.833 bolnikov. Štiri študije so bile dvojno slepe in kontrolirane s placebom, ena pa je bila odprta. V dve študiji so vključili bolnike, ki se prejemali kemoterapijo. Ciljna koncentracija hemoglobina v dveh študijah je bila >13 g/dL, v ostalih treh pa 12-14 g/dL. V odprti študiji ni bilo razlik med celokupnim preživetjem med bolniki, ki so prejemali rekombinantni humani eritropoetin, in kontrolno skupino. V štirih, s placebom kontroliranih študijah je bilo razmerje ogroženosti za celokupno preživetje med 1,25 in 2,47 v korist kontrolne skupine. Te študije so pokazale skladno, nerazložljivo, statistično značilno povečano umrljivost bolnikov, pri katerih je bila anemija povezana z različnimi, pogostimi vrstami raka in ki so prejemali rekombinantni humani eritropoetin, v primerjavi s kontrolno skupino. Izida za celokupno preživetje v preskušanih se med tistimi, ki so prejemali rekombinantni humani eritropoetin, in tistimi v kontrolni skupini, ni dalo zadovoljivo razložiti s pomočjo razlik v incidenci tromboze in sorodnih zapletov.

Opravljen je bil tudi sistematični pregled podatkov več kot 9.000 bolnikov z rakom, ki so sodelovali v 57 kliničnih preskušanjih. Metaanaliza podatkov o celokupnega preživetja je pokazala točkovno oceno razmerja tveganja 1,08 v prid kontrolnim preiskovancem (95-% IZ: 0,99, 1,18; 42 preskušanj in 8.167 bolnikov). Pri bolnikih, ki so se zdravili z rekombinantnim humanim eritropoetinom, so ugotovili zvišano relativno tveganje za tromboembolične dogodke (RR 1,67; 95-% IZ: 1,35, 2,06, 35 preskušanj in 6.769 bolnikov). To pomeni, da obstajajo trdni dokazi, ki kažejo, da je lahko zdravljenje z rekombinantnim humanim eritropoetinom zelo škodljivo za bolnike z rakom. V kakšni meri ti rezultati veljajo za dajanje rekombinantnega humanega eritropoetina bolnikom z rakom na kemoterapiji za doseganje ravni hemoglobina pod 13 g/dl ni jasno, saj so v ta pregled podatkov vključili malo takšnih bolnikov. Preživetje in napredovanje tumorja pri bolnikih z rakom, ki se zdravijo z Dynepom zaradi anemije, ki je povezana s kronično ledvično odpovedjo, nista bila raziskana. V kakšni meri rezultati iz zgoraj opisanih kliničnih preskušanj veljajo za to populacijo bolnikov ni jasno, zlasti če upoštevamo, da so odmerki, ki se uporabljajo za ledvično indikacijo, nižji od odmerkov, ki so indicirani pri raku.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko eritropoetina po uporabi epoetina delta so raziskali pri zdravih prostovoljcih in bolnikih s kronično odpovedjo ledvic. Po intravenski uporabi se volumen distribucije približa celotnemu volumnu krvi in sega od 0,063 do 0,097 l/kg. Eliminacijski razpolovni čas je pri bolnikih od 4,7 do 13,2 ure. Pri zdravih preiskovancih je razpolovni čas približno 50% krajši. Po odmerkih od 50 i.e./kg do 300 i.e./kg ostane koncentracija eritropoetina v serumu merljiva vsaj še 24 ur. Po intravenski uporabi epoetina delta v odmerkih od 50 i.e./kg do 300 i.e./kg se izpostavljenost eritropoetinu pri bolnikih proporcionalno zvečuje. Po ponavljajoči se intravenski uporabi trikrat na teden niso opazili kopičenja epoetina delta.

Po subkutani uporabi doseže epoetin delta največjo koncentracijo v serumu od 8 do 36 ur po injekciji. Razpolovni čas subkutano uporabljenega epoetina delta je daljši kot po intravenski uporabi in znaša pri bolnikih od 27 do 33 ur. Biološka uporabnost subkutano uporabljenega epoetina delta je med 26% in 36%.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri študijah na živalih z zdravilom Dynepo in epoetinom na brejih samicah podgan in kuncev niso ugotovili nobenih teratogenih učinkov, je pa prišlo do negativnih učinkov pri rasti in razvoju hematopoetskih celic pri potomcih.

Pri nekliničnih študijah je bilo negativne učinke moč zaznati samo pri odmerkih, ki so bili neprimerljivo višji od največje izpostavljenosti pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev dihidrogenfosfat monohidrat
natrijev hidrogenfosfat heptahidrat
polisorbat 20
natrijev klorid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Ker študije kompatibilnosti še niso bile izvedene, se to zdravilo ne sme mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte. Injekcijske brizge shranjujte v zunanji ovojnini za zaščito pred svetlobo.

Neodprtih napolnjenih injekcijskih brizg ni potrebno imeti v hladilniku, lahko jih namreč hranite v prostoru pri temperaturi, nižji od 25°C, vendar ne več kot pet dni. Spremenjeni rok uporabnosti za shranjevanje brizg izven hladilnika, pri temperaturi, nižji od 25°C, ne sme preseči roka uporabnosti, ki naveden na obojnini. Če napolnjene injekcijske brizge hranite izven hladilnika, pri temperaturi, nižji od 25°C, jih morate po preteku petih dni zavreči.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Napolnjene injekcijske brizge iz stekla tipa I z gumijastim zamaškom iz bromobutila, igla dimenzije 27 (gauge) iz nerjavnega jekla, ki je zaščitena z naravno trdo gumo in polistirenom, bat iz polistirena in zaščitni pokrovček za iglo. Na voljo so pakiranja s 6 napolnjenimi injekcijskimi brizgami.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Pri subkutani uporabi je treba mesto injiciranja za vsako aplikacijo izmenično menjati.

Napolnjeno injekcijsko brizgo pred uporabo preglejte. Uporabite jo lahko le, če je raztopina v njej bistra, brezbarvna, ne vsebuje vidnih trdnih delcev in ima gostoto, podobno vodi.

Injekcijske brizge ne pretresajte. Dolgotrajno močno stresanje lahko denaturira učinkovino.

Injekcijska brizga je opremljena z zaščitnim pokrovčkom za iglo, ki preprečuje vbode z iglo. To ne vpliva na uporabo brizge, brizgo pa lahko v pripravi vrtite. Vbrizgajte si določeni odmerek. Po uporabi bo zaščitni pokrovček pokril iglo, ko potegnete bat nazaj. Brizgo namestite v prvotni položaj, tako da bo celotna igla zaščitena z zaščitnim pokrovčkom.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/02/211/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve pridobitve dovoljenja za promet: 18. marec 2002
Datum zadnjega podaljšanja dovoljenja za promet: 18. marec 2007

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA)
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. IME ZDRAVILA

Dynepo 3.000 i.e./0,3 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi.

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 3.000 i.e. učinkovine, epoetina delta, na 0,3-ml odmerek (10.000 i.e./ml).

Epoetin delta je pridobljen iz človeških celic (HT-1080) s posebnim tehnološkim postopkom - gensko aktivacijo.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi.

Bistra, brezbarvna, podobna vodi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Dynepo je indicirano za zdravljenje simptomatske anemije, ki je povezana s kronično ledvično odpovedjo pri odraslih bolnikih. Uporablja se lahko pri bolnikih, ki so na dializi, in pri tistih, ki niso.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z Dynepom mora začeti zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem anemije, ki je povezana s kronično ledvično odpovedjo.

Odmerjanje Dynepa je treba prilagoditi individualno, tako da koncentracija hemoglobina ostaja v ciljnem območju od 10 do 12 g/dl.

Simptomi in posledice anemije se lahko razlikujejo glede na starost, spol in celotno breme bolezni, zato je zdravnikova ocena kliničnega poteka bolezni in splošnega stanja posameznega bolnika nujna. Zdravilo Dynepo se lahko daje subkutano ali intravensko, da se zviša raven hemoglobina do največ 12 g/dl (7,5 mmol/l). Pri bolnikih, ki niso na dializi, dajemo prednost subkutanemu dajanju, saj se tako izognemo punkciji perifernih ven.

Zaradi variabilnosti med bolniki se lahko pri posameznih bolnikih občasno pojavijo vrednosti hemoglobina nad ali pod želeno vrednostjo. Razlike v ravni hemoglobina se urejajo z uravnavanjem odmerkov, pri čemer se upošteva, da je ciljno območje ravni hemoglobina od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl. Dolgotrajni ravni hemoglobini nad 12 g/dl (7,5 mmol/l) se je treba izogibati. Smernice za ustrezno prilagajanje odmerkov, ko raven hemoglobina preseže 12 g/dl (7,5 mmol/l) so opisane v nadaljevanju (glejte razdelek Prilagajanje odmerjanja).

Izoginiti se moramo zvišanju ravni hemoglobina za več kot 2 g/dl (1,25 mmol/l) v štirih tednih. Če do tega pride, je treba prilagoditi odmerjanje, kakor je opisano v nadaljevanju.

Bolnike je treba pozorno spremljati, da lahko simptome anemije ustrezno nadzorujemo s čim manjšim odobrenim odmerkom zdravila Dynepo.

Prilagajanje odmerjanja

Pri intravenski uporabi je začetni odmerek 50 i.e./kg trikrat na teden, pri subkutani pa 50 i.e./kg dvakrat na teden.

Zgodi se lahko, da eritropoetina v prvih treh mesecih po začetku peritonealne dialize ni treba uporabljati, ker hemoglobin med tem obdobjem pogosto poraste.

Pred prilagoditvijo odmerka je treba počakati dovolj dolgo, da je mogoče ugotoviti bolnikov odziv na zdravljenje z Dynepom. Zaradi časa, ki je potreben za eritropoezo, lahko med prilagoditvijo odmerka (začetek, zvečanje, zmanjšanje ali prekinitev) in pomembno spremembo hemoglobina pretečejo približno 4 tedni. Zato se odmerka ne sme prilagajati pogosteje kot enkrat na mesec, razen če je klinično indicirano.

Odmerek je treba zmanjšati za 25% - 50% ali pa zdravljenje začasno prekiniti in nato znova uvesti z nižjimi odmerki, če:

- hemoglobin doseže koncentracijo ± 12 g/dl ali
- hemoglobin v 4 tednih poraste za več kot >2 g/dl.

Odmerek je treba zvečati za 25% - 50%, če:

- se koncentracija hemoglobina zmanjša pod <10 g/dl in
- hemoglobin v 4 tednih poraste za manj kot $0,7$ g/dl.

Način uporabe

Dynepo se lahko uporablja intravensko ali subkutano. Bolnik si lahko sam odmeri zdravilo v obliki subkutane injekcije, če ga je tega predhodno naučil strokovno usposobljen zdravstveni delavec.

Če se Dynepo uporablja subkutano, je potrebni tedenski odmerek manjši, kot če se uporablja intravensko.

Pri subkutani uporabi je treba v kožno gubo, ki se jo naredi s palcem in kazalcem, navpično vbosti celotno dolžino igle, kožno gubo pa je treba držati med celotnim postopkom injiciranja.

Po prvi uporabi injekcijsko brizgo zavrzite.

Posebne populacije

Uporaba zdravila Dynepo ni predvidena za zdravljenje anemije, ki je povezana z rakom..

Pri starejših bolnikih odmerka ni treba posebej prilagajati.

Pri bolnikih, ki imajo homozigotno bolezen s srpastimi eritrociti in odpoved ledvic, je treba celotno koncentracijo hemoglobina vzdrževati med 7 in 9 g/dl, če je mogoče.

Izkušnje pri otrocih so omejene.

Zaradi omejenih izkušenj učinkovitosti in varnosti Dynepa ni mogoče oceniti pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali na katerokoli pomožno snov.

Nenadzorovana hipertenzija.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri bolnikih s kronično ledvično odpovedjo vzdrževana raven hemoglobina ne sme preseči zgornje meje ciljnega razpona koncentracij hemoglobina, ki so priporočene v poglavju 4.2.

V kliničnih preskušanjih so ugotovili povečano tveganje za smrt in resne srčno-žilne dogodke, če je bila ciljna raven hemoglobina, dosežena z zdravili za stimulacijo eritropoeze (ESA - erythropoiesis stimulating agent), nad 12 g/dl ($7,5$ mmol/l).

Kontrolirana klinična preskušanja niso pokazala pomembnih koristi, ki bi jih pripisali dajanju epoetinov, če so ravni hemoglobina povečane nad raven, ki je potrebna za kontrolo simptomov anemije in izognitev transfuzijam krvi.

Hipertenzija

Večina bolnikov s kronično odpovedjo ledvic ima anamnezo hipertenzije. Bolnikom, ki dobivajo Dynepo, se lahko zviša krvni tlak ali se jim poslabša obstoječa hipertenzija.

Zato je treba pri bolnikih, ki se zdravijo z Dynepom, krvni tlak posebej natančno spremljati in uravnavati. Za preprečitev akutnih zapletov, npr. hipertenzivne encefalopatije in sorodnih zapletov (epileptoidnih napadov, možganske kapi), mora biti krvni tlak ustrezno nadzorovan pred začetkom zdravljenja in med njim. Če se pojavijo takšne reakcije, sta nemudoma potrebni zdravniška pomoč in intenzivna medicinska oskrba. Posebno pozornost je kot možnemu opozorilnemu znaku treba nameniti nenadnim, močnim, migreni podobnim glavobolom.

Zaradi zvišanja krvnega tlaka utegne biti potrebno zdravljenje z antihipertenzivnimi zdravili ali zvečanje odmerka že uporabljenih antihipertenzivnih zdravil. Razmisliti je treba tudi o zmanjšanju odmerka Dynepa. Če krvni tlak ostane zvišan, utegne biti potrebna začasna prekinitev zdravljenja z Dynepom.

Ko je hipertenzija z intenzivirano terapijo urejena, je mogoče zdravljenje z Dynepom začeti znova, z manjšim odmerkom.

Določanje železa

Med zdravljenjem z Dynepom se lahko pojavi absolutno ali funkcijsko pomanjkanje železa. To je najpogostejši vzrok nezadostnega odziva na zdravljenje z eritropoetinom.

Zato je treba pred zdravljenjem z Dynepom in med samim zdravljenjem določati bolnikove zaloge železa, vključno z nasičenostjo transferina in feritinom v serumu. Nasičenost transferina mora biti vsaj 20% in koncentracija feritina vsaj 100 ng/ml. Če se nasičenost transferina zniža pod 20% ali koncentracija feritina upade pod 100 ng/ml, je treba dati železo. Skoraj vsi bolniki bodo lahko potrebovali dodatno železo za zvečanje ali ohranitev nasičenosti transferina in koncentracije feritina na ravni, potrebni za ustrezno eritropoezo, ki jo spodbudi Dynepo.

Anemijo pri bolnikih, ki so na epoetin odporni ali premalo odzivni ter se ne odzovejo na 20.000 i.e./teden, je treba raziskati in jih napotiti k hematologu.

Pri bolnikih, ki imajo zaloge železa napolnjene, a se na zdravljenje z Dynepom ne odzovejo ustrezno, je treba raziskati možnost naslednjih bolezni in jih po potrebi zdraviti:

- okužba/vnetje
- okultno izgubljanje krvi
- hiperparatiroidizem/*osteitis fibrosa cystica*
- zastrupitev z aluminijem
- hemoglobinopatije, npr. talasemija ali anemija s srpastimi celicami
- pomanjkanje vitaminov, tj. pomanjkanje folne kisline ali vitamina B12
- hemoliza
- maligne bolezni, vključno z multiplim mielomom in mielodisplastičnim sindromom
- malnutricija.

Laboratorijski nadzor

Priporočljivo je redno spremljanje celotne krvne slike in števila trombocitov.

Koncentracijo hemoglobina je treba določiti vsak teden, dokler se ne ustali v priporočenem ciljnem območju in ni določen vzdrževalni odmerek. Tudi po vsaki prilagoditvi odmerka je treba hemoglobin določati enkrat na teden, dokler se ne ustali v ciljnem območju. Potem je treba koncentracijo hemoglobina kontrolirati v rednih presledkih.

Med zdravljenjem z Dynepom je treba redno kontrolirati biokemične vrednosti v serumu, vključno s kreatininom in kalijem.

Ostalo

Z eritropoetinom se lahko pojavijo anafilaktoidne reakcije. Med uporabo Dynepa takšnih reakcij sicer ni bilo, vendar je prvi odmerek kljub temu priporočljivo uporabiti pod zdravniškim nadzorom.

Pri bolnikih z nefrosklerozo, ki se še ne zdravijo z dializo, je treba uporabo Dynepa pretehtati posamezno, ker ni mogoče z gotovostjo izključiti možne pospešitve napredovanja odpovedi ledvic.

Bolniki, zdravljeni z Dynepom, utegnejo med hemodializo potrebovati več antikoagulantov za preprečitev zapore arteriovenskega šanta.

Zloraba epoetina pri zdravih osebah lahko čezmerno zviša hemoglobin in hematokrit. Posledica so lahko smrtno nevarni kardiovaskularni zapleti.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije o medsebojnem delovanju niso bile izvedene.

Med zdravljenjem z Dynepom v kliničnih preskušanjih ni bilo opisanih medsebojnih delovanj.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost: Študije na živalih ne nudijo zadostnih podatkov, da bi lahko ugotovili, kakšne učinke ima zdravilo med nosečnostjo (glejte poglavje 5.3). Morebitno tveganje za ljudi ni znano, moramo pa biti previdni pri predpisovanju zdravila nosečnicam. Pri uporabi med nosečnostjo je treba pretehtati sočasno nadomeščanje železa pri materi.

Dojenje: Ni znano, ali se Dynepo izloča v materinem mleku. Številne spojine se izločajo v materinem mleku, zato je treba Dynepo pri doječih ženskah uporabljati previdno.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Dynepo nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Približno 10% bolnikov lahko občuti neželene učinke zdravila. Najpogostejši med njimi so zvišan krvni tlak, z dostopom povezana tromboza in glavobol. Klinične raziskave z epoetinom kažejo, da je tveganje v zvezi s zvišanim krvnim tlakom in trombozo mogoče zmanjšati s titracijo odmerka, da raven hemoglobina ohranimo med 10 in 12 g/dl.

Pogostost neželenih učinkov, ki so se pojavili pri bolnikih med zdravljenjem z zdravilom Dynepo, je navedena spodaj. Znotraj vsake skupine so neželeni učinki glede na resnost razvrščeni padajoče:

<u>Organski sistem</u>	<u>Pogosti</u> <u>(>1/100, <1/10)</u>	<u>Občasni</u> <u>(>1/1.000, <1/100)</u>	<u>Redki</u> <u>(>1/10.000, <1/1000)</u>
Bolezni krvi in limfatičnega sistema:		policitemija, trombocitoza	
Bolezni živčevja:	glavobol		konvulzije
Žilne bolezni:	hipertenzija		
Bolezni prebavil:		driska navzea	
Bolezni kože in podkožnega tkiva:		pruritus	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:	z dostopom povezana tromboza	bolečine reakcija na mestu injiciranja (npr. bolečine, krvavitev) gripi podoben sindrom	

Opazili so tudi, da se serumske biokemične vrednosti, vključno s kreatininom in kalijem, med zdravljenjem z Dynepom zvečajo (glejte poglavje 4.4).

4.9 Preveliko odmerjanje

Največji odmerek epoetina delta, ki ga je mogoče varno uporabiti v posamičnem ali več odmerkih, ni ugotovljen.

Brez natančnega spremljanja hemoglobina oz. hematokrita in ustreznega prilagajanja odmerka lahko zdravljenje povzroči policitemijo. Če je priporočeno ciljno območje preseženo, je treba zdravljenje z epoetinom delta začasno prekiniti, dokler se hemoglobin oz. hematokrit ne vrne v priporočeno ciljno območje. Potem je mogoče zdravljenje začeti znova, z manjšim odmerkom (glejte poglavje 4.2).

Če se pojavi huda policitemija, so za zmanjšanje koncentracije hemoglobina lahko indicirani konvencionalni načini (flebotomija).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje slabokrvnosti – oznaka ATC: B03XA.

Eritropoetin je glikoprotein, ki stimulira nastajanje eritrocitov iz celic-predhodnic v razdelku matičnih celic. Deluje kot dejavnik, ki stimulira mitozo, in diferenciacijski hormon.

Biološka učinkovitost eritropoetina po intravenski in subkutani uporabi je *in vivo* dokazana na različnih živalskih modelih (podgane in psi). Po uporabi epoetina delta se zvečajo število eritrocitov, koncentracija hemoglobina, število retikulocitov in hitrost vgradnje ⁵⁹Fe.

V kliničnih preskušanjih pri ljudeh glede na klinični odziv ni bilo znakov razvoja nevtralizirajočih protiteles proti epoetinu delta.

Po prenehanju uporabe se eritropoetski parametri vrnejo na izhodiščno raven v obdobju okrevanja od 1 do 3 mesecev. Subkutana uporaba vpliva na stimulacijo eritropoeze podobno kot intravenska.

Bolniki, oboleli za rakom

Zdravilo Dynepo ni indicirano za obravnavo anemije, ki je povezana z rakom.

Eritropoetin je rastni dejavnik, ki primarno spodbuja nastajanje rdečih krvnih celic. Receptorji za eritropoetin so lahko izraženi tudi na površini različnih vrst tumorskih celic.

V petih velikih, kontroliranih študijah z epoetinom alfa, beta in darbepoetinom alfa so preiskovali preživetje in napredovanje tumorja. V študije je bilo skupno vključenih 2.833 bolnikov. Štiri študije so bile dvojno slepe in kontrolirane s placebom, ena pa je bila odprta. V dve študiji so vključili bolnike, ki se prejemali kemoterapijo. Ciljna koncentracija hemoglobina v dveh študijah je bila >13 g/dL, v ostalih treh pa 12-14 g/dL. V odprti študiji ni bilo razlik med celokupnim preživetjem med bolniki, ki so prejemali rekombinantni humani eritropoetin, in kontrolno skupino. V štirih, s placebom kontroliranih študijah je bilo razmerje ogroženosti za celokupno preživetje med 1,25 in 2,47 v korist kontrolne skupine. Te študije so pokazale skladno, nerazložljivo, statistično značilno povečano umrljivost bolnikov, pri katerih je bila anemija povezana z različnimi, pogostimi vrstami raka in ki so prejemali rekombinantni humani eritropoetin, v primerjavi s kontrolno skupino. Izida za celokupno preživetje v preskušanih se med tistimi, ki so prejemali rekombinantni humani eritropoetin, in tistimi v kontrolni skupini, ni dalo zadovoljivo razložiti s pomočjo razlik v incidenci tromboze in sorodnih zapletov.

Opravljen je bil tudi sistematični pregled podatkov več kot 9.000 bolnikov z rakom, ki so sodelovali v 57 kliničnih preskušanjih. Metaanaliza podatkov o celokupnega preživetja je pokazala točkovno oceno razmerja tveganja 1,08 v prid kontrolnim preiskovancem (95-% IZ: 0,99, 1,18; 42 preskušanj in 8.167 bolnikov). Pri bolnikih, ki so se zdravili z rekombinantnim humanim eritropoetinom, so ugotovili zvišano relativno tveganje za tromboembolične dogodke (RR 1,67; 95-% IZ: 1,35, 2,06, 35 preskušanj in 6.769 bolnikov). To pomeni, da obstajajo trdni dokazi, ki kažejo, da je lahko zdravljenje z rekombinantnim humanim eritropoetinom zelo škodljivo za bolnike z rakom. V kakšni meri ti rezultati veljajo za dajanje rekombinantnega humanega eritropoetina bolnikom z rakom na kemoterapiji za doseganje ravni hemoglobina pod 13 g/dl ni jasno, saj so v ta pregled podatkov vključili malo takšnih bolnikov. Preživetje in napredovanje tumorja pri bolnikih z rakom, ki se zdravijo z Dynepom zaradi anemije, ki je povezana s kronično ledvično odpovedjo, nista bila raziskana. V kakšni meri rezultati iz zgoraj opisanih kliničnih preskušanj veljajo za to populacijo bolnikov ni jasno, zlasti če upoštevamo, da so odmerki, ki se uporabljajo za ledvično indikacijo, nižji od odmerkov, ki so indicirani pri raku.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko eritropoetina po uporabi epoetina delta so raziskali pri zdravih prostovoljcih in bolnikih s kronično odpovedjo ledvic. Po intravenski uporabi se volumen distribucije približa celotnemu volumnu krvi in sega od 0,063 do 0,097 l/kg. Eliminacijski razpolovni čas je pri bolnikih od 4,7 do 13,2 ure. Pri zdravih preiskovancih je razpolovni čas približno 50% krajši. Po odmerkih od 50 i.e./kg do 300 i.e./kg ostane koncentracija eritropoetina v serumu merljiva vsaj še 24 ur. Po intravenski uporabi epoetina delta v odmerkih od 50 i.e./kg do 300 i.e./kg se izpostavljenost eritropoetinu pri bolnikih proporcionalno zvečuje. Po ponavljajoči se intravenski uporabi trikrat na teden niso opazili kopičenja epoetina delta.

Po subkutani uporabi doseže epoetin delta največjo koncentracijo v serumu od 8 do 36 ur po injekciji. Razpolovni čas subkutano uporabljenega epoetina delta je daljši kot po intravenski uporabi in znaša pri bolnikih od 27 do 33 ur. Biološka uporabnost subkutano uporabljenega epoetina delta je med 26% in 36%.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri študijah na živalih z zdravilom Dynepo in epoetinom na brejih samicah podgan in kuncev niso ugotovili nobenih teratogenih učinkov, je pa prišlo do negativnih učinkov pri rasti in razvoju hematopoetskih celic pri potomcih.

Pri nekliničnih študijah je bilo negativne učinke moč zaznati samo pri odmerkih, ki so bili neprimerljivo višji od največje izpostavljenosti pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev dihidrogenfosfat monohidrat
natrijev hidrogenfosfat heptahidrat
polisorbat 20
natrijev klorid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Ker študije kompatibilnosti še niso bile izvedene, se to zdravilo ne sme mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte. Injekcijske brizge shranjujte v zunanji ovojnini za zaščito pred svetlobo.

Neodprtih napolnjenih injekcijskih brizg ni potrebno imeti v hladilniku, lahko jih namreč hranite v prostoru pri temperaturi, nižji od 25°C, vendar ne več kot pet dni. Spremenjeni rok uporabnosti za shranjevanje brizg izven hladilnika, pri temperaturi, nižji od 25°C, ne sme preseči roka uporabnosti, ki naveden na obojnini. Če napolnjene injekcijske brizge hranite izven hladilnika, pri temperaturi, nižji od 25°C, jih morate po preteku petih dni zavreči.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Napolnjene injekcijske brizge iz stekla tipa I z gumijastim zamaškom iz bromobutila, igla dimenzije 27 (gauge) iz nerjavnega jekla, ki je zaščitena z naravno trdo gumo in polistirenom, bat iz polistirena in zaščitni pokrovček za iglo. Na voljo so pakiranja s 6 napolnjenimi injekcijskimi brizgami.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Pri subkutani uporabi je treba mesto injiciranja za vsako aplikacijo izmenično menjati.

Napolnjeno injekcijsko brizgo pred uporabo preglejte. Uporabite jo lahko le, če je raztopina v njej bistra, brezbarvna, ne vsebuje vidnih trdnih delcev in ima gostoto, podobno vodi.

Injekcijske brizge ne pretresajte. Dolgotrajno močno stresanje lahko denaturira učinkovino.

Injekcijska brizga je opremljena z zaščitnim pokrovčkom za iglo, ki preprečuje vbode z iglo. To ne vpliva na uporabo brizge, brizgo pa lahko v pripravi vrtite. Vbrizgajte si določeni odmerek. Po uporabi bo zaščitni pokrovček pokril iglo, ko potegnete bat nazaj. Brizgo namestite v prvotni položaj, tako da bo celotna igla zaščitena z zaščitnim pokrovčkom.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/02/211/003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve pridobitve dovoljenja za promet: 18. marec 2002
Datum zadnjega podaljšanja dovoljenja za promet: 18. marec 2007

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA)
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. IME ZDRAVILA

Dynepo 4.000 i.e./0,4 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi.

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 4.000 i.e. učinkovine, epoetina delta, na 0,4-ml odmerek (10.000 i.e./ml).

Epoetin delta je pridobljen iz človeških celic (HT-1080) s posebnim tehnološkim postopkom - gensko aktivacijo.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi.

Bistra, brezbarvna, podobna vodi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Dynepo je indicirano za zdravljenje simptomatske anemije, ki je povezana s kronično ledvično odpovedjo pri odraslih bolnikih. Uporablja se lahko pri bolnikih, ki so na dializi, in pri tistih, ki niso.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z Dynepom mora začeti zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem anemije, ki je povezana s kronično ledvično odpovedjo.

Odmerjanje Dynepa je treba prilagoditi individualno, tako da koncentracija hemoglobina ostaja v ciljnem območju od 10 do 12 g/dl.

Simptomi in posledice anemije se lahko razlikujejo glede na starost, spol in celotno breme bolezni, zato je zdravnikova ocena kliničnega poteka bolezni in splošnega stanja posameznega bolnika nujna. Zdravilo Dynepo se lahko daje subkutano ali intravensko, da se zviša raven hemoglobina do največ 12 g/dl (7,5 mmol/l). Pri bolnikih, ki niso na dializi, dajemo prednost subkutanemu dajanju, saj se tako izognemo punkciji perifernih ven.

Zaradi variabilnosti med bolniki se lahko pri posameznih bolnikih občasno pojavijo vrednosti hemoglobina nad ali pod želeno vrednostjo. Razlike v ravni hemoglobina se urejajo z uravnavanjem odmerkov, pri čemer se upošteva, da je ciljno območje ravni hemoglobina od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl. Dolgotrajni ravni hemoglobini nad 12 g/dl (7,5 mmol/l) se je treba izogibati. Smernice za ustrezno prilagajanje odmerkov, ko raven hemoglobina preseže 12 g/dl (7,5 mmol/l) so opisane v nadaljevanju (glejte razdelek Prilagajanje odmerjanja).

Izoginiti se moramo zvišanju ravni hemoglobina za več kot 2 g/dl (1,25 mmol/l) v štirih tednih. Če do tega pride, je treba prilagoditi odmerjanje, kakor je opisano v nadaljevanju.

Bolnike je treba pozorno spremljati, da lahko simptome anemije ustrezno nadzorujemo s čim manjšim odobrenim odmerkom zdravila Dynepo.

Prilagajanje odmerjanja

Pri intravenski uporabi je začetni odmerek 50 i.e./kg trikrat na teden, pri subkutani pa 50 i.e./kg dvakrat na teden.

Zgodi se lahko, da eritropoetina v prvih treh mesecih po začetku peritonealne dialize ni treba uporabljati, ker hemoglobin med tem obdobjem pogosto poraste.

Pred prilagoditvijo odmerka je treba počakati dovolj dolgo, da je mogoče ugotoviti bolnikov odziv na zdravljenje z Dynepom. Zaradi časa, ki je potreben za eritropoezo, lahko med prilagoditvijo odmerka (začetek, zvečanje, zmanjšanje ali prekinitev) in pomembno spremembo hemoglobina pretečejo približno 4 tedni. Zato se odmerka ne sme prilagajati pogosteje kot enkrat na mesec, razen če je klinično indicirano.

Odmerek je treba zmanjšati za 25% - 50% ali pa zdravljenje začasno prekiniti in nato znova uvesti z nižjimi odmerki, če:

- hemoglobin doseže koncentracijo ± 12 g/dl ali
- hemoglobin v 4 tednih poraste za več kot >2 g/dl.

Odmerek je treba zvečati za 25% - 50%, če:

- se koncentracija hemoglobina zmanjša pod <10 g/dl in
- hemoglobin v 4 tednih poraste za manj kot $0,7$ g/dl.

Način uporabe

Dynepo se lahko uporablja intravensko ali subkutano. Bolnik si lahko sam odmeri zdravilo v obliki subkutane injekcije, če ga je tega predhodno naučil strokovno usposobljen zdravstveni delavec.

Če se Dynepo uporablja subkutano, je potrebni tedenski odmerek manjši, kot če se uporablja intravensko.

Pri subkutani uporabi je treba v kožno gubo, ki se jo naredi s palcem in kazalcem, navpično vbosti celotno dolžino igle, kožno gubo pa je treba držati med celotnim postopkom injiciranja.

Po prvi uporabi injekcijsko brizgo zavrzite.

Posebne populacije

Uporaba zdravila Dynepo ni predvidena za zdravljenje anemije, ki je povezana z rakom..

Pri starejših bolnikih odmerka ni treba posebej prilagajati.

Pri bolnikih, ki imajo homozigotno bolezen s srpastimi eritrociti in odpoved ledvic, je treba celotno koncentracijo hemoglobina vzdrževati med 7 in 9 g/dl, če je mogoče.

Izkušnje pri otrocih so omejene.

Zaradi omejenih izkušenj učinkovitosti in varnosti Dynepa ni mogoče oceniti pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali na katerokoli pomožno snov.

Nenadzorovana hipertenzija.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri bolnikih s kronično ledvično odpovedjo vzdrževana raven hemoglobina ne sme preseči zgornje meje ciljnega razpona koncentracij hemoglobina, ki so priporočene v poglavju 4.2.

V kliničnih preskušanjih so ugotovili povečano tveganje za smrt in resne srčno-žilne dogodke, če je bila ciljna raven hemoglobina, dosežena z zdravili za stimulacijo eritropoeze (ESA - erythropoiesis stimulating agent), nad 12 g/dl ($7,5$ mmol/l).

Kontrolirana klinična preskušanja niso pokazala pomembnih koristi, ki bi jih pripisali dajanju epoetinov, če so ravni hemoglobina povečane nad raven, ki je potrebna za kontrolo simptomov anemije in izognitev transfuzijam krvi.

Hipertenzija

Večina bolnikov s kronično odpovedjo ledvic ima anamnezo hipertenzije. Bolnikom, ki dobivajo Dynepo, se lahko zviša krvni tlak ali se jim poslabša obstoječa hipertenzija.

Zato je treba pri bolnikih, ki se zdravijo z Dynepom, krvni tlak posebej natančno spremljati in uravnjavati. Za preprečitev akutnih zapletov, npr. hipertenzivne encefalopatije in sorodnih zapletov (epileptoidnih napadov, možganske kapi), mora biti krvni tlak ustrezno nadzorovan pred začetkom zdravljenja in med njim. Če se pojavijo takšne reakcije, sta nemudoma potrebni zdravniška pomoč in intenzivna medicinska oskrba. Posebno pozornost je kot možnemu opozorilnemu znaku treba nameniti nenadnim, močnim, migreni podobnim glavobolom.

Zaradi zvišanja krvnega tlaka utegne biti potrebno zdravljenje z antihipertenzivnimi zdravili ali zvečanje odmerka že uporabljenih antihipertenzivnih zdravil. Razmisliti je treba tudi o zmanjšanju odmerka Dynepa. Če krvni tlak ostane zvišan, utegne biti potrebna začasna prekinitve zdravljenja z Dynepom.

Ko je hipertenzija z intenzivirano terapijo urejena, je mogoče zdravljenje z Dynepom začeti znova, z manjšim odmerkom.

Določanje železa

Med zdravljenjem z Dynepom se lahko pojavi absolutno ali funkcijsko pomanjkanje železa. To je najpogostejši vzrok nezadostnega odziva na zdravljenje z eritropoetinom.

Zato je treba pred zdravljenjem z Dynepom in med samim zdravljenjem določati bolnikove zaloge železa, vključno z nasičenostjo transferina in feritinom v serumu. Nasičenost transferina mora biti vsaj 20% in koncentracija feritina vsaj 100 ng/ml. Če se nasičenost transferina zniža pod 20% ali koncentracija feritina upade pod 100 ng/ml, je treba dati železo. Skoraj vsi bolniki bodo lahko potrebovali dodatno železo za zvečanje ali ohranitev nasičenosti transferina in koncentracije feritina na ravni, potrebni za ustrezno eritropoezo, ki jo spodbudi Dynepo.

Anemijo pri bolnikih, ki so na epoetin odporni ali premalo odzivni ter se ne odzovejo na 20.000 i.e./teden, je treba raziskati in jih napotiti k hematologu.

Pri bolnikih, ki imajo zaloge železa napolnjene, a se na zdravljenje z Dynepom ne odzovejo ustrezno, je treba raziskati možnost naslednjih bolezni in jih po potrebi zdraviti:

- okužba/vnetje
- okultno izgubljanje krvi
- hiperparatiroidizem/*osteitis fibrosa cystica*
- zastrupitev z aluminijem
- hemoglobinopatije, npr. talasemija ali anemija s srpastimi celicami
- pomanjkanje vitaminov, tj. pomanjkanje folne kisline ali vitamina B12
- hemoliza
- maligne bolezni, vključno z multiplim mielomom in mielodisplastičnim sindromom
- malnutricija.

Laboratorijski nadzor

Priporočljivo je redno spremljanje celotne krvne slike in števila trombocitov.

Koncentracijo hemoglobina je treba določiti vsak teden, dokler se ne ustali v priporočenem ciljnem območju in ni določen vzdrževalni odmerek. Tudi po vsaki prilagoditvi odmerka je treba hemoglobin določati enkrat na teden, dokler se ne ustali v ciljnem območju. Potem je treba koncentracijo hemoglobina kontrolirati v rednih presledkih.

Med zdravljenjem z Dynepom je treba redno kontrolirati biokemične vrednosti v serumu, vključno s kreatininom in kalijem.

Ostalo

Z eritropoetinom se lahko pojavijo anafilaktoidne reakcije. Med uporabo Dynepa takšnih reakcij sicer ni bilo, vendar je prvi odmerek kljub temu priporočljivo uporabiti pod zdravniškim nadzorom.

Pri bolnikih z nefroskleroza, ki se še ne zdravijo z dializo, je treba uporabo Dynepa pretehtati posamezno, ker ni mogoče z gotovostjo izključiti možne pospešitve napredovanja odpovedi ledvic.

Bolniki, zdravljeni z Dynepom, utegnejo med hemodializo potrebovati več antikoagulantov za preprečitev zapore arteriovenskega šanta.

Zloraba epoetina pri zdravih osebah lahko čezmerno zviša hemoglobin in hematokrit. Posledica so lahko smrtno nevarni kardiovaskularni zapleti.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije o medsebojnem delovanju niso bile izvedene.

Med zdravljenjem z Dynepom v kliničnih preskušanjih ni bilo opisanih medsebojnih delovanj.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost: Študije na živalih ne nudijo zadostnih podatkov, da bi lahko ugotovili, kakšne učinke ima zdravilo med nosečnostjo (glejte poglavje 5.3). Morebitno tveganje za ljudi ni znano, moramo pa biti previdni pri predpisovanju zdravila nosečnicam. Pri uporabi med nosečnostjo je treba pretehtati sočasno nadomeščanje železa pri materi.

Dojenje: Ni znano, ali se Dynepo izloča v materinem mleku. Številne spojine se izločajo v materinem mleku, zato je treba Dynepo pri doječih ženskah uporabljati previdno.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Dynepo nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Približno 10% bolnikov lahko občuti neželene učinke zdravila. Najpogostejši med njimi so zvišan krvni tlak, z dostopom povezana tromboza in glavobol. Klinične raziskave z epoetinom kažejo, da je tveganje v zvezi s zvišanim krvnim tlakom in trombozo mogoče zmanjšati s titracijo odmerka, da raven hemoglobina ohranimo med 10 in 12 g/dl.

Pogostost neželenih učinkov, ki so se pojavili pri bolnikih med zdravljenjem z zdravilom Dynepo, je navedena spodaj. Znotraj vsake skupine so neželeni učinki glede na resnost razvrščeni padajoče:

<u>Organski sistem</u>	<u>Pogosti</u> <u>(>1/100, <1/10)</u>	<u>Občasni</u> <u>(>1/1.000, <1/100)</u>	<u>Redki</u> <u>(>1/10.000, <1/1000)</u>
Bolezni krvi in limfatičnega sistema:		policitemija, trombocitoza	
Bolezni živčevja:	glavobol		konvulzije
Žilne bolezni:	hipertenzija		
Bolezni prebavil:		driska navzea	
Bolezni kože in podkožnega tkiva:		pruritus	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:	z dostopom povezana tromboza	bolečine reakcija na mestu injiciranja (npr. bolečine, krvavitev) gripi podoben sindrom	

Opazili so tudi, da se serumske biokemične vrednosti, vključno s kreatininom in kalijem, med zdravljenjem z Dynepom zvečajo (glejte poglavje 4.4).

4.9 Preveliko odmerjanje

Največji odmerek epoetina delta, ki ga je mogoče varno uporabiti v posamičnem ali več odmerkih, ni ugotovljen.

Brez natančnega spremljanja hemoglobina oz. hematokrita in ustreznega prilagajanja odmerka lahko zdravljenje povzroči policitemijo. Če je priporočeno ciljno območje preseženo, je treba zdravljenje z epoetinom delta začasno prekiniti, dokler se hemoglobin oz. hematokrit ne vrne v priporočeno ciljno območje. Potem je mogoče zdravljenje začeti znova, z manjšim odmerkom (glejte poglavje 4.2).

Če se pojavi huda policitemija, so za zmanjšanje koncentracije hemoglobina lahko indicirani konvencionalni načini (flebotomija).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje slabokrvnosti – oznaka ATC: B03XA.

Eritropoetin je glikoprotein, ki stimulira nastajanje eritrocitov iz celic-predhodnic v razdelku matičnih celic. Deluje kot dejavnik, ki stimulira mitozo, in diferenciacijski hormon.

Biološka učinkovitost eritropoetina po intravenski in subkutani uporabi je *in vivo* dokazana na različnih živalskih modelih (podgane in psi). Po uporabi epoetina delta se zvečajo število eritrocitov, koncentracija hemoglobina, število retikulocitov in hitrost vgradnje ⁵⁹Fe.

V kliničnih preskušanjih pri ljudeh glede na klinični odziv ni bilo znakov razvoja nevtralizirajočih protiteles proti epoetinu delta.

Po prenehanju uporabe se eritropoetski parametri vrnejo na izhodiščno raven v obdobju okrevanja od 1 do 3 mesecev. Subkutana uporaba vpliva na stimulacijo eritropoeze podobno kot intravenska.

Bolniki, oboleli za rakom

Zdravilo Dynepo ni indicirano za obravnavo anemije, ki je povezana z rakom.

Eritropoetin je rastni dejavnik, ki primarno spodbuja nastajanje rdečih krvnih celic. Receptorji za eritropoetin so lahko izraženi tudi na površini različnih vrst tumorskih celic.

V petih velikih, kontroliranih študijah z epoetinom alfa, beta in darbepoetinom alfa so preiskovali preživetje in napredovanje tumorja. V študije je bilo skupno vključenih 2.833 bolnikov. Štiri študije so bile dvojno slepe in kontrolirane s placebom, ena pa je bila odprta. V dve študiji so vključili bolnike, ki se prejemali kemoterapijo. Ciljna koncentracija hemoglobina v dveh študijah je bila >13 g/dL, v ostalih treh pa 12-14 g/dL. V odprti študiji ni bilo razlik med celokupnim preživetjem med bolniki, ki so prejemali rekombinantni humani eritropoetin, in kontrolno skupino. V štirih, s placebom kontroliranih študijah je bilo razmerje ogroženosti za celokupno preživetje med 1,25 in 2,47 v korist kontrolne skupine. Te študije so pokazale skladno, nerazložljivo, statistično značilno povečano umrljivost bolnikov, pri katerih je bila anemija povezana z različnimi, pogostimi vrstami raka in ki so prejemali rekombinantni humani eritropoetin, v primerjavi s kontrolno skupino. Izida za celokupno preživetje v preskušanih se med tistimi, ki so prejemali rekombinantni humani eritropoetin, in tistimi v kontrolni skupini, ni dalo zadovoljivo razložiti s pomočjo razlik v incidenci tromboze in sorodnih zapletov.

Opravljen je bil tudi sistematični pregled podatkov več kot 9.000 bolnikov z rakom, ki so sodelovali v 57 kliničnih preskušanjih. Metaanaliza podatkov o celokupnega preživetja je pokazala točkovno oceno razmerja tveganja 1,08 v prid kontrolnim preiskovancem (95-% IZ: 0,99, 1,18; 42 preskušanj in 8.167 bolnikov). Pri bolnikih, ki so se zdravili z rekombinantnim humanim eritropoetinom, so ugotovili zvišano relativno tveganje za tromboembolične dogodke (RR 1,67; 95-% IZ: 1,35, 2,06, 35 preskušanj in 6.769 bolnikov). To pomeni, da obstajajo trdni dokazi, ki kažejo, da je lahko zdravljenje z rekombinantnim humanim eritropoetinom zelo škodljivo za bolnike z rakom. V kakšni meri ti rezultati veljajo za dajanje rekombinantnega humanega eritropoetina bolnikom z rakom na kemoterapiji za doseganje ravni hemoglobina pod 13 g/dl ni jasno, saj so v ta pregled podatkov vključili malo takšnih bolnikov. Preživetje in napredovanje tumorja pri bolnikih z rakom, ki se zdravijo z Dynepom zaradi anemije, ki je povezana s kronično ledvično odpovedjo, nista bila raziskana. V kakšni meri rezultati iz zgoraj opisanih kliničnih preskušanj veljajo za to populacijo bolnikov ni jasno, zlasti če upoštevamo, da so odmerki, ki se uporabljajo za ledvično indikacijo, nižji od odmerkov, ki so indicirani pri raku.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko eritropoetina po uporabi epoetina delta so raziskali pri zdravih prostovoljcih in bolnikih s kronično odpovedjo ledvic. Po intravenski uporabi se volumen distribucije približa celotnemu volumnu krvi in sega od 0,063 do 0,097 l/kg. Eliminacijski razpolovni čas je pri bolnikih od 4,7 do 13,2 ure. Pri zdravih preiskovancih je razpolovni čas približno 50% krajši. Po odmerkih od 50 i.e./kg do 300 i.e./kg ostane koncentracija eritropoetina v serumu merljiva vsaj še 24 ur. Po intravenski uporabi epoetina delta v odmerkih od 50 i.e./kg do 300 i.e./kg se izpostavljenost eritropoetinu pri bolnikih proporcionalno zvečuje. Po ponavljajoči se intravenski uporabi trikrat na teden niso opazili kopičenja epoetina delta.

Po subkutani uporabi doseže epoetin delta največjo koncentracijo v serumu od 8 do 36 ur po injekciji. Razpolovni čas subkutano uporabljenega epoetina delta je daljši kot po intravenski uporabi in znaša pri bolnikih od 27 do 33 ur. Biološka uporabnost subkutano uporabljenega epoetina delta je med 26% in 36%.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri študijah na živalih z zdravilom Dynepo in epoetinom na brejih samicah podgan in kuncev niso ugotovili nobenih teratogenih učinkov, je pa prišlo do negativnih učinkov pri rasti in razvoju hematopoetskih celic pri potomcih.

Pri nekliničnih študijah je bilo negativne učinke moč zaznati samo pri odmerkih, ki so bili neprimerljivo višji od največje izpostavljenosti pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev dihidrogenfosfat monohidrat
natrijev hidrogenfosfat heptahidrat
polisorbat 20
natrijev klorid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Ker študije kompatibilnosti še niso bile izvedene, se to zdravilo ne sme mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte. Injekcijske brizge shranjujte v zunanji ovojnini za zaščito pred svetlobo.

Neodprtih napolnjenih injekcijskih brizg ni potrebno imeti v hladilniku, lahko jih namreč hranite v prostoru pri temperaturi, nižji od 25°C, vendar ne več kot pet dni. Spremenjeni rok uporabnosti za shranjevanje brizg izven hladilnika, pri temperaturi, nižji od 25°C, ne sme preseči roka uporabnosti, ki naveden na obojnini. Če napolnjene injekcijske brizge hranite izven hladilnika, pri temperaturi, nižji od 25°C, jih morate po preteku petih dni zavreči.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Napolnjene injekcijske brizge iz stekla tipa I z gumijastim zamaškom iz bromobutila, igla dimenzije 27 (gauge) iz nerjavnega jekla, ki je zaščitena z naravno trdo gumo in polistirenom, bat iz polistirena in zaščitni pokrovček za iglo. Na voljo so pakiranja s 6 napolnjenimi injekcijskimi brizgami.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Pri subkutani uporabi je treba mesto injiciranja za vsako aplikacijo izmenično menjati.

Napolnjeno injekcijsko brizgo pred uporabo preglejte. Uporabite jo lahko le, če je raztopina v njej bistra, brezbarvna, ne vsebuje vidnih trdnih delcev in ima gostoto, podobno vodi.

Injekcijske brizge ne pretresajte. Dolgotrajno močno stresanje lahko denaturira učinkovino.

Injekcijska brizga je opremljena z zaščitnim pokrovčkom za iglo, ki preprečuje vbode z iglo. To ne vpliva na uporabo brizge, brizgo pa lahko v pripravi vrtite. Vbrizgajte si določeni odmerek. Po uporabi bo zaščitni pokrovček pokril iglo, ko potegnete bat nazaj. Brizgo namestite v prvotni položaj, tako da bo celotna igla zaščitena z zaščitnim pokrovčkom.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/02/211/004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve pridobitve dovoljenja za promet: 18. marec 2002
Datum zadnjega podaljšanja dovoljenja za promet: 18. marec 2007

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA)
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. IME ZDRAVILA

Dynepo 5.000 i.e./0,5 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi.

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 5.000 i.e. učinkovine, epoetina delta, na 0,5-ml odmerek (10.000 i.e./ml).

Epoetin delta je pridobljen iz človeških celic (HT-1080) s posebnim tehnološkim postopkom - gensko aktivacijo.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi.

Bistra, brezbarvna, podobna vodi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Dynepo je indicirano za zdravljenje simptomatske anemije, ki je povezana s kronično ledvično odpovedjo pri odraslih bolnikih. Uporablja se lahko pri bolnikih, ki so na dializi, in pri tistih, ki niso.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z Dynepom mora začeti zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem anemije, ki je povezana s kronično ledvično odpovedjo.

Odmerjanje Dynepa je treba prilagoditi individualno, tako da koncentracija hemoglobina ostaja v ciljnem območju od 10 do 12 g/dl.

Simptomi in posledice anemije se lahko razlikujejo glede na starost, spol in celotno breme bolezni, zato je zdravnikova ocena kliničnega poteka bolezni in splošnega stanja posameznega bolnika nujna. Zdravilo Dynepo se lahko daje subkutano ali intravensko, da se zviša raven hemoglobina do največ 12 g/dl (7,5 mmol/l). Pri bolnikih, ki niso na dializi, dajemo prednost subkutanemu dajanju, saj se tako izognemo punkciji perifernih ven.

Zaradi variabilnosti med bolniki se lahko pri posameznih bolnikih občasno pojavijo vrednosti hemoglobina nad ali pod želeno vrednostjo. Razlike v ravni hemoglobina se urejajo z uravnavanjem odmerkov, pri čemer se upošteva, da je ciljno območje ravni hemoglobina od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl. Dolgotrajni ravni hemoglobini nad 12 g/dl (7,5 mmol/l) se je treba izogibati. Smernice za ustrezno prilagajanje odmerkov, ko raven hemoglobina preseže 12 g/dl (7,5 mmol/l) so opisana v nadaljevanju (glejte razdelek Prilagajanje odmerjanja).

Izoginiti se moramo zvišanju ravni hemoglobina za več kot 2 g/dl (1,25 mmol/l) v štirih tednih. Če do tega pride, je treba prilagoditi odmerjanje, kakor je opisano v nadaljevanju.

Bolnike je treba pozorno spremljati, da lahko simptome anemije ustrezno nadzorujemo s čim manjšim odobrenim odmerkom zdravila Dynepo.

Prilagajanje odmerjanja

Pri intravenski uporabi je začetni odmerek 50 i.e./kg trikrat na teden, pri subkutani pa 50 i.e./kg dvakrat na teden.

Zgodi se lahko, da eritropoetina v prvih treh mesecih po začetku peritonealne dialize ni treba uporabljati, ker hemoglobin med tem obdobjem pogosto poraste.

Pred prilagoditvijo odmerka je treba počakati dovolj dolgo, da je mogoče ugotoviti bolnikov odziv na zdravljenje z Dynepom. Zaradi časa, ki je potreben za eritropoezo, lahko med prilagoditvijo odmerka (začetek, zvečanje, zmanjšanje ali prekinitev) in pomembno spremembo hemoglobina pretečejo približno 4 tedni. Zato se odmerka ne sme prilagajati pogosteje kot enkrat na mesec, razen če je klinično indicirano.

Odmerek je treba zmanjšati za 25% - 50% ali pa zdravljenje začasno prekiniti in nato znova uvesti z nižjimi odmerki, če:

- hemoglobin doseže koncentracijo ± 12 g/dl ali
- hemoglobin v 4 tednih poraste za več kot >2 g/dl.

Odmerek je treba zvečati za 25% - 50%, če:

- se koncentracija hemoglobina zmanjša pod <10 g/dl in
- hemoglobin v 4 tednih poraste za manj kot $0,7$ g/dl.

Način uporabe

Dynepo se lahko uporablja intravensko ali subkutano. Bolnik si lahko sam odmeri zdravilo v obliki subkutane injekcije, če ga je tega predhodno naučil strokovno usposobljen zdravstveni delavec.

Če se Dynepo uporablja subkutano, je potrebni tedenski odmerek manjši, kot če se uporablja intravensko.

Pri subkutani uporabi je treba v kožno gubo, ki se jo naredi s palcem in kazalcem, navpično vbosti celotno dolžino igle, kožno gubo pa je treba držati med celotnim postopkom injiciranja.

Po prvi uporabi injekcijsko brizgo zavrzite.

Posebne populacije

Uporaba zdravila Dynepo ni predvidena za zdravljenje anemije, ki je povezana z rakom..

Pri starejših bolnikih odmerka ni treba posebej prilagajati.

Pri bolnikih, ki imajo homozigotno bolezen s srpastimi eritrociti in odpoved ledvic, je treba celotno koncentracijo hemoglobina vzdrževati med 7 in 9 g/dl, če je mogoče.

Izkušnje pri otrocih so omejene.

Zaradi omejenih izkušenj učinkovitosti in varnosti Dynepa ni mogoče oceniti pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali na katerokoli pomožno snov.

Nenadzorovana hipertenzija.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri bolnikih s kronično ledvično odpovedjo vzdrževana raven hemoglobina ne sme preseči zgornje meje ciljnega razpona koncentracij hemoglobina, ki so priporočene v poglavju 4.2.

V kliničnih preskušanjih so ugotovili povečano tveganje za smrt in resne srčno-žilne dogodke, če je bila ciljna raven hemoglobina, dosežena z zdravili za stimulacijo eritropoeze (ESA - erythropoiesis stimulating agent), nad 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolirana klinična preskušanja niso pokazala pomembnih koristi, ki bi jih pripisali dajanju epoetinov, če so ravni hemoglobina povečane nad raven, ki je potrebna za kontrolo simptomov anemije in izognitev transfuzijam krvi.

Hipertenzija

Večina bolnikov s kronično odpovedjo ledvic ima anamnezo hipertenzije. Bolnikom, ki dobivajo Dynepo, se lahko zviša krvni tlak ali se jim poslabša obstoječa hipertenzija.

Zato je treba pri bolnikih, ki se zdravijo z Dynepom, krvni tlak posebej natančno spremljati in uravnavati. Za preprečitev akutnih zapletov, npr. hipertenzivne encefalopatije in sorodnih zapletov (epileptoidnih napadov, možganske kapi), mora biti krvni tlak ustrezno nadzorovan pred začetkom zdravljenja in med njim. Če se pojavijo takšne reakcije, sta nemudoma potrebni zdravniška pomoč in intenzivna medicinska oskrba. Posebno pozornost je kot možnemu opozorilnemu znaku treba nameniti nenadnim, močnim, migreni podobnim glavobolom.

Zaradi zvišanja krvnega tlaka utegne biti potrebno zdravljenje z antihipertenzivnimi zdravili ali zvečanje odmerka že uporabljenih antihipertenzivnih zdravil. Razmisliti je treba tudi o zmanjšanju odmerka Dynepa. Če krvni tlak ostane zvišan, utegne biti potrebna začasna prekinitev zdravljenja z Dynepom.

Ko je hipertenzija z intenzivirano terapijo urejena, je mogoče zdravljenje z Dynepom začeti znova, z manjšim odmerkom.

Določanje železa

Med zdravljenjem z Dynepom se lahko pojavi absolutno ali funkcijsko pomanjkanje železa. To je najpogostejši vzrok nezadostnega odziva na zdravljenje z eritropoetinom.

Zato je treba pred zdravljenjem z Dynepom in med samim zdravljenjem določati bolnikove zaloge železa, vključno z nasičenostjo transferina in feritinom v serumu. Nasičenost transferina mora biti vsaj 20% in koncentracija feritina vsaj 100 ng/ml. Če se nasičenost transferina zniža pod 20% ali koncentracija feritina upade pod 100 ng/ml, je treba dati železo. Skoraj vsi bolniki bodo lahko potrebovali dodatno železo za zvečanje ali ohranitev nasičenosti transferina in koncentracije feritina na ravni, potrebni za ustrezno eritropoezo, ki jo spodbudi Dynepo.

Anemijo pri bolnikih, ki so na epoetin odporni ali premalo odzivni ter se ne odzovejo na 20.000 i.e./teden, je treba raziskati in jih napotiti k hematologu.

Pri bolnikih, ki imajo zaloge železa napolnjene, a se na zdravljenje z Dynepom ne odzovejo ustrezno, je treba raziskati možnost naslednjih bolezni in jih po potrebi zdraviti:

- okužba/vnetje
- okultno izgubljanje krvi
- hiperparatiroidizem/*osteitis fibrosa cystica*
- zastrupitev z aluminijem
- hemoglobinopatije, npr. talasemija ali anemija s srpastimi celicami
- pomanjkanje vitaminov, tj. pomanjkanje folne kisline ali vitamina B12
- hemoliza
- maligne bolezni, vključno z multiplim mielomom in mielodisplastičnim sindromom
- malnutricija.

Laboratorijski nadzor

Priporočljivo je redno spremljanje celotne krvne slike in števila trombocitov.

Koncentracijo hemoglobina je treba določiti vsak teden, dokler se ne ustali v priporočenem ciljnem območju in ni določen vzdrževalni odmerek. Tudi po vsaki prilagoditvi odmerka je treba hemoglobin določati enkrat na teden, dokler se ne ustali v ciljnem območju. Potem je treba koncentracijo hemoglobina kontrolirati v rednih presledkih.

Med zdravljenjem z Dynepom je treba redno kontrolirati biokemične vrednosti v serumu, vključno s kreatininom in kalijem.

Ostalo

Z eritropoetinom se lahko pojavijo anafilaktoidne reakcije. Med uporabo Dynepa takšnih reakcij sicer ni bilo, vendar je prvi odmerek kljub temu priporočljivo uporabiti pod zdravniškim nadzorom.

Pri bolnikih z nefrosklerozo, ki se še ne zdravijo z dializo, je treba uporabo Dynepa pretehtati posamezno, ker ni mogoče z gotovostjo izključiti možne pospešitve napredovanja odpovedi ledvic.

Bolniki, zdravljeni z Dynepom, utegnejo med hemodializo potrebovati več antikoagulantov za preprečitev zapore arteriovenskega šanta.

Zloraba epoetina pri zdravih osebah lahko čezmerno zviša hemoglobin in hematokrit. Posledica so lahko smrtno nevarni kardiovaskularni zapleti.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije o medsebojnem delovanju niso bile izvedene.

Med zdravljenjem z Dynepom v kliničnih preskušanjih ni bilo opisanih medsebojnih delovanj.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost: Študije na živalih ne nudijo zadostnih podatkov, da bi lahko ugotovili, kakšne učinke ima zdravilo med nosečnostjo (glejte poglavje 5.3). Morebitno tveganje za ljudi ni znano, moramo pa biti previdni pri predpisovanju zdravila nosečnicam. Pri uporabi med nosečnostjo je treba pretehtati sočasno nadomeščanje železa pri materi.

Dojenje: Ni znano, ali se Dynepo izloča v materinem mleku. Številne spojine se izločajo v materinem mleku, zato je treba Dynepo pri doječih ženskah uporabljati previdno.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Dynepo nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Približno 10% bolnikov lahko občuti neželene učinke zdravila. Najpogostejši med njimi so zvišan krvni tlak, z dostopom povezana tromboza in glavobol. Klinične raziskave z epoetinom kažejo, da je tveganje v zvezi s zvišanim krvnim tlakom in trombozo mogoče zmanjšati s titracijo odmerka, da raven hemoglobina ohranimo med 10 in 12 g/dl.

Pogostost neželenih učinkov, ki so se pojavili pri bolnikih med zdravljenjem z zdravilom Dynepo, je navedena spodaj. Znotraj vsake skupine so neželeni učinki glede na resnost razvrščeni padajoče:

<u>Organski sistem</u>	<u>Pogosti</u> <u>(>1/100, <1/10)</u>	<u>Občasni</u> <u>(>1/1.000, <1/100)</u>	<u>Redki</u> <u>(>1/10.000, <1/1000)</u>
Bolezni krvi in limfatičnega sistema:		policitemija, trombocitoza	
Bolezni živčevja:	glavobol		konvulzije
Žilne bolezni:	hipertenzija		
Bolezni prebavil:		driska navzea	
Bolezni kože in podkožnega tkiva:		pruritus	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:	z dostopom povezana tromboza	bolečine reakcija na mestu injiciranja (npr. bolečine, krvavitev) gripi podoben sindrom	

Opazili so tudi, da se serumske biokemične vrednosti, vključno s kreatininom in kalijem, med zdravljenjem z Dynepom zvečajo (glejte poglavje 4.4).

4.9 Preveliko odmerjanje

Največji odmerek epoetina delta, ki ga je mogoče varno uporabiti v posamičnem ali več odmerkih, ni ugotovljen.

Brez natančnega spremljanja hemoglobina oz. hematokrita in ustreznega prilagajanja odmerka lahko zdravljenje povzroči policitemijo. Če je priporočeno ciljno območje preseženo, je treba zdravljenje z epoetinom delta začasno prekiniti, dokler se hemoglobin oz. hematokrit ne vrne v priporočeno ciljno območje. Potem je mogoče zdravljenje začeti znova, z manjšim odmerkom (glejte poglavje 4.2).

Če se pojavi huda policitemija, so za zmanjšanje koncentracije hemoglobina lahko indicirani konvencionalni načini (flebotomija).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje slabokrvnosti – oznaka ATC: B03XA.

Eritropoetin je glikoprotein, ki stimulira nastajanje eritrocitov iz celic-predhodnic v razdelku matičnih celic. Deluje kot dejavnik, ki stimulira mitozo, in diferenciacijski hormon.

Biološka učinkovitost eritropoetina po intravenski in subkutani uporabi je *in vivo* dokazana na različnih živalskih modelih (podgane in psi). Po uporabi epoetina delta se zvečajo število eritrocitov, koncentracija hemoglobina, število retikulocitov in hitrost vgradnje ⁵⁹Fe.

V kliničnih preskušanjih pri ljudeh glede na klinični odziv ni bilo znakov razvoja nevtralizirajočih protiteles proti epoetinu delta.

Po prenehanju uporabe se eritropoetski parametri vrnejo na izhodiščno raven v obdobju okrevanja od 1 do 3 mesecev. Subkutana uporaba vpliva na stimulacijo eritropoeze podobno kot intravenska.

Bolniki, oboleli za rakom

Zdravilo Dynepo ni indicirano za obravnavo anemije, ki je povezana z rakom.

Eritropoetin je rastni dejavnik, ki primarno spodbuja nastajanje rdečih krvnih celic. Receptorji za eritropoetin so lahko izraženi tudi na površini različnih vrst tumorskih celic.

V petih velikih, kontroliranih študijah z epoetinom alfa, beta in darbepoetinom alfa so preiskovali preživetje in napredovanje tumorja. V študije je bilo skupno vključenih 2.833 bolnikov. Štiri študije so bile dvojno slepe in kontrolirane s placebom, ena pa je bila odprta. V dve študiji so vključili bolnike, ki se prejemali kemoterapijo. Ciljna koncentracija hemoglobina v dveh študijah je bila >13 g/dL, v ostalih treh pa 12-14 g/dL. V odprti študiji ni bilo razlik med celokupnim preživetjem med bolniki, ki so prejemali rekombinantni humani eritropoetin, in kontrolno skupino. V štirih, s placebom kontroliranih študijah je bilo razmerje ogroženosti za celokupno preživetje med 1,25 in 2,47 v korist kontrolne skupine. Te študije so pokazale skladno, nerazložljivo, statistično značilno povečano umrljivost bolnikov, pri katerih je bila anemija povezana z različnimi, pogostimi vrstami raka in ki so prejemali rekombinantni humani eritropoetin, v primerjavi s kontrolno skupino. Izida za celokupno preživetje v preskušanih se med tistimi, ki so prejemali rekombinantni humani eritropoetin, in tistimi v kontrolni skupini, ni dalo zadovoljivo razložiti s pomočjo razlik v incidenci tromboze in sorodnih zapletov.

Opravljen je bil tudi sistematični pregled podatkov več kot 9.000 bolnikov z rakom, ki so sodelovali v 57 kliničnih preskušanjih. Metaanaliza podatkov o celokupnega preživetja je pokazala točkovno oceno razmerja tveganja 1,08 v prid kontrolnim preiskovancem (95-% IZ: 0,99, 1,18; 42 preskušanj in 8.167 bolnikov). Pri bolnikih, ki so se zdravili z rekombinantnim humanim eritropoetinom, so ugotovili zvišano relativno tveganje za tromboembolične dogodke (RR 1,67; 95-% IZ: 1,35, 2,06, 35 preskušanj in 6.769 bolnikov). To pomeni, da obstajajo trdni dokazi, ki kažejo, da je lahko zdravljenje z rekombinantnim humanim eritropoetinom zelo škodljivo za bolnike z rakom. V kakšni meri ti rezultati veljajo za dajanje rekombinantnega humanega eritropoetina bolnikom z rakom na kemoterapiji za doseganje ravni hemoglobina pod 13 g/dl ni jasno, saj so v ta pregled podatkov vključili malo takšnih bolnikov. Preživetje in napredovanje tumorja pri bolnikih z rakom, ki se zdravijo z Dynepom zaradi anemije, ki je povezana s kronično ledvično odpovedjo, nista bila raziskana. V kakšni meri rezultati iz zgoraj opisanih kliničnih preskušanj veljajo za to populacijo bolnikov ni jasno, zlasti če upoštevamo, da so odmerki, ki se uporabljajo za ledvično indikacijo, nižji od odmerkov, ki so indicirani pri raku.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko eritropoetina po uporabi epoetina delta so raziskali pri zdravih prostovoljcih in bolnikih s kronično odpovedjo ledvic. Po intravenski uporabi se volumen distribucije približa celotnemu volumnu krvi in sega od 0,063 do 0,097 l/kg. Eliminacijski razpolovni čas je pri bolnikih od 4,7 do 13,2 ure. Pri zdravih preiskovancih je razpolovni čas približno 50% krajši. Po odmerkih od 50 i.e./kg do 300 i.e./kg ostane koncentracija eritropoetina v serumu merljiva vsaj še 24 ur. Po intravenski uporabi epoetina delta v odmerkih od 50 i.e./kg do 300 i.e./kg se izpostavljenost eritropoetinu pri bolnikih proporcionalno zvečuje. Po ponavljajoči se intravenski uporabi trikrat na teden niso opazili kopičenja epoetina delta.

Po subkutani uporabi doseže epoetin delta največjo koncentracijo v serumu od 8 do 36 ur po injekciji. Razpolovni čas subkutano uporabljenega epoetina delta je daljši kot po intravenski uporabi in znaša pri bolnikih od 27 do 33 ur. Biološka uporabnost subkutano uporabljenega epoetina delta je med 26% in 36%.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri študijah na živalih z zdravilom Dynepo in epoetinom na brejih samicah podgan in kuncev niso ugotovili nobenih teratogenih učinkov, je pa prišlo do negativnih učinkov pri rasti in razvoju hematopoetskih celic pri potomcih.

Pri nekliničnih študijah je bilo negativne učinke moč zaznati samo pri odmerkih, ki so bili neprimerljivo višji od največje izpostavljenosti pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev dihidrogenfosfat monohidrat
natrijev hidrogenfosfat heptahidrat
polisorbat 20
natrijev klorid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Ker študije kompatibilnosti še niso bile izvedene, se to zdravilo ne sme mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte. Injekcijske brizge shranjujte v zunanji ovojnini za zaščito pred svetlobo.

Neodprtih napolnjenih injekcijskih brizg ni potrebno imeti v hladilniku, lahko jih namreč hranite v prostoru pri temperaturi, nižji od 25°C, vendar ne več kot pet dni. Spremenjeni rok uporabnosti za shranjevanje brizg izven hladilnika, pri temperaturi, nižji od 25°C, ne sme preseči roka uporabnosti, ki naveden na obojnini. Če napolnjene injekcijske brizge hranite izven hladilnika, pri temperaturi, nižji od 25°C, jih morate po preteku petih dni zavreči.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Napolnjene injekcijske brizge iz stekla tipa I z gumijastim zamaškom iz bromobutila, igla dimenzije 27 (gauge) iz nerjavnega jekla, ki je zaščiten z naravno trdo gumo in polistirenom, bat iz polistirena in zaščitni pokrovček za iglo. Na voljo so pakiranja s 6 napolnjenimi injekcijskimi brizgami.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Pri subkutani uporabi je treba mesto injiciranja za vsako aplikacijo izmenično menjati.

Napolnjeno injekcijsko brizgo pred uporabo preglejte. Uporabite jo lahko le, če je raztopina v njej bistra, brezbarvna, ne vsebuje vidnih trdnih delcev in ima gostoto, podobno vodi.

Injekcijske brizge ne pretresajte. Dolgotrajno močno stresanje lahko denaturira učinkovino.

Injekcijska brizga je opremljena z zaščitnim pokrovčkom za iglo, ki preprečuje vbode z iglo. To ne vpliva na uporabo brizge, brizgo pa lahko v pripravi vrtite. Vbrizgajte si določeni odmerek. Po uporabi bo zaščitni pokrovček pokril iglo, ko potegnete bat nazaj. Brizgo namestite v prvotni položaj, tako da bo celotna igla zaščiten z zaščitnim pokrovčkom.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/02/211/010

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve pridobitve dovoljenja za promet: 18. marec 2002

Datum zadnjega podaljšanja dovoljenja za promet: 18. marec 2007

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA)
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. IME ZDRAVILA

Dynepo 6.000 i.e./0,3 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi.

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 6.000 i.e. učinkovine, epoetina delta, na 0,3-ml odmerek (20.000 i.e./ml).

Epoetin delta je pridobljen iz človeških celic (HT-1080) s posebnim tehnološkim postopkom - gensko aktivacijo.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi.

Bistra, brezbarvna, podobna vodi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Dynepo je indicirano za zdravljenje simptomatske anemije, ki je povezana s kronično ledvično odpovedjo pri odraslih bolnikih. Uporablja se lahko pri bolnikih, ki so na dializi, in pri tistih, ki niso.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z Dynepom mora začeti zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem anemije, ki je povezana s kronično ledvično odpovedjo.

Odmerjanje Dynepa je treba prilagoditi individualno, tako da koncentracija hemoglobina ostaja v ciljnem območju od 10 do 12 g/dl.

Simptomi in posledice anemije se lahko razlikujejo glede na starost, spol in celotno breme bolezni, zato je zdravnikova ocena kliničnega poteka bolezni in splošnega stanja posameznega bolnika nujna. Zdravilo Dynepo se lahko daje subkutano ali intravensko, da se zviša raven hemoglobina do največ 12 g/dl (7,5 mmol/l). Pri bolnikih, ki niso na dializi, dajemo prednost subkutanemu dajanju, saj se tako izognemo punkciji perifernih ven.

Zaradi variabilnosti med bolniki se lahko pri posameznih bolnikih občasno pojavijo vrednosti hemoglobina nad ali pod želeno vrednostjo. Razlike v ravni hemoglobina se urejajo z uravnavanjem odmerkov, pri čemer se upošteva, da je ciljno območje ravni hemoglobina od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl. Dolgotrajni ravni hemoglobini nad 12 g/dl (7,5 mmol/l) se je treba izogibati. Smernice za ustrezno prilagajanje odmerkov, ko raven hemoglobina preseže 12 g/dl (7,5 mmol/l) so opisana v nadaljevanju (glejte razdelek Prilagajanje odmerjanja).

Izoginiti se moramo zvišanju ravni hemoglobina za več kot 2 g/dl (1,25 mmol/l) v štirih tednih. Če do tega pride, je treba prilagoditi odmerjanje, kakor je opisano v nadaljevanju.

Bolnike je treba pozorno spremljati, da lahko simptome anemije ustrezno nadzorujemo s čim manjšim odobrenim odmerkom zdravila Dynepo.

Prilagajanje odmerjanja

Pri intravenski uporabi je začetni odmerek 50 i.e./kg trikrat na teden, pri subkutani pa 50 i.e./kg dvakrat na teden.

Zgodi se lahko, da eritropoetina v prvih treh mesecih po začetku peritonealne dialize ni treba uporabljati, ker hemoglobin med tem obdobjem pogosto poraste.

Pred prilagoditvijo odmerka je treba počakati dovolj dolgo, da je mogoče ugotoviti bolnikov odziv na zdravljenje z Dynepom. Zaradi časa, ki je potreben za eritropoezo, lahko med prilagoditvijo odmerka (začetek, zvečanje, zmanjšanje ali prekinitev) in pomembno spremembo hemoglobina pretečejo približno 4 tedni. Zato se odmerka ne sme prilagajati pogosteje kot enkrat na mesec, razen če je klinično indicirano.

Odmerek je treba zmanjšati za 25% - 50% ali pa zdravljenje začasno prekiniti in nato znova uvesti z nižjimi odmerki, če:

- hemoglobin doseže koncentracijo ± 12 g/dl ali
- hemoglobin v 4 tednih poraste za več kot >2 g/dl.

Odmerek je treba zvečati za 25% - 50%, če:

- se koncentracija hemoglobina zmanjša pod <10 g/dl in
- hemoglobin v 4 tednih poraste za manj kot $0,7$ g/dl.

Način uporabe

Dynepo se lahko uporablja intravensko ali subkutano. Bolnik si lahko sam odmeri zdravilo v obliki subkutane injekcije, če ga je tega predhodno naučil strokovno usposobljen zdravstveni delavec.

Če se Dynepo uporablja subkutano, je potrebni tedenski odmerek manjši, kot če se uporablja intravensko.

Pri subkutani uporabi je treba v kožno gubo, ki se jo naredi s palcem in kazalcem, navpično vbosti celotno dolžino igle, kožno gubo pa je treba držati med celotnim postopkom injiciranja.

Po prvi uporabi injekcijsko brizgo zavrzite.

Posebne populacije

Uporaba zdravila Dynepo ni predvidena za zdravljenje anemije, ki je povezana z rakom..

Pri starejših bolnikih odmerka ni treba posebej prilagajati.

Pri bolnikih, ki imajo homozigotno bolezen s srpastimi eritrociti in odpoved ledvic, je treba celotno koncentracijo hemoglobina vzdrževati med 7 in 9 g/dl, če je mogoče.

Izkušnje pri otrocih so omejene.

Zaradi omejenih izkušenj učinkovitosti in varnosti Dynepa ni mogoče oceniti pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali na katerokoli pomožno snov.

Nenadzorovana hipertenzija.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri bolnikih s kronično ledvično odpovedjo vzdrževana raven hemoglobina ne sme preseči zgornje meje ciljnega razpona koncentracij hemoglobina, ki so priporočene v poglavju 4.2.

V kliničnih preskušanjih so ugotovili povečano tveganje za smrt in resne srčno-žilne dogodke, če je bila ciljna raven hemoglobina, dosežena z zdravili za stimulacijo eritropoeze (ESA - erythropoiesis stimulating agent), nad 12 g/dl ($7,5$ mmol/l).

Kontrolirana klinična preskušanja niso pokazala pomembnih koristi, ki bi jih pripisali dajanju epoetinov, če so ravni hemoglobina povečane nad raven, ki je potrebna za kontrolo simptomov anemije in izognitev transfuzijam krvi.

Hipertenzija

Večina bolnikov s kronično odpovedjo ledvic ima anamnezo hipertenzije. Bolnikom, ki dobivajo Dynepo, se lahko zviša krvni tlak ali se jim poslabša obstoječa hipertenzija.

Zato je treba pri bolnikih, ki se zdravijo z Dynepom, krvni tlak posebej natančno spremljati in uravnjavati. Za preprečitev akutnih zapletov, npr. hipertenzivne encefalopatije in sorodnih zapletov (epileptoidnih napadov, možganske kapi), mora biti krvni tlak ustrezno nadzorovan pred začetkom zdravljenja in med njim. Če se pojavijo takšne reakcije, sta nemudoma potrebni zdravniška pomoč in intenzivna medicinska oskrba. Posebno pozornost je kot možnemu opozorilnemu znaku treba nameniti nenadnim, močnim, migreni podobnim glavobolom.

Zaradi zvišanja krvnega tlaka utegne biti potrebno zdravljenje z antihipertenzivnimi zdravili ali zvečanje odmerka že uporabljenih antihipertenzivnih zdravil. Razmisliti je treba tudi o zmanjšanju odmerka Dynepa. Če krvni tlak ostane zvišan, utegne biti potrebna začasna prekinitve zdravljenja z Dynepom.

Ko je hipertenzija z intenzivirano terapijo urejena, je mogoče zdravljenje z Dynepom začeti znova, z manjšim odmerkom.

Določanje železa

Med zdravljenjem z Dynepom se lahko pojavi absolutno ali funkcijsko pomanjkanje železa. To je najpogostejši vzrok nezadostnega odziva na zdravljenje z eritropoetinom.

Zato je treba pred zdravljenjem z Dynepom in med samim zdravljenjem določati bolnikove zaloge železa, vključno z nasičenostjo transferina in feritinom v serumu. Nasičenost transferina mora biti vsaj 20% in koncentracija feritina vsaj 100 ng/ml. Če se nasičenost transferina zniža pod 20% ali koncentracija feritina upade pod 100 ng/ml, je treba dati železo. Skoraj vsi bolniki bodo lahko potrebovali dodatno železo za zvečanje ali ohranitev nasičenosti transferina in koncentracije feritina na ravni, potrebni za ustrezno eritropoezo, ki jo spodbudi Dynepo.

Anemijo pri bolnikih, ki so na epoetin odporni ali premalo odzivni ter se ne odzovejo na 20.000 i.e./teden, je treba raziskati in jih napotiti k hematologu.

Pri bolnikih, ki imajo zaloge železa napolnjene, a se na zdravljenje z Dynepom ne odzovejo ustrezno, je treba raziskati možnost naslednjih bolezni in jih po potrebi zdraviti:

- okužba/vnetje
- okultno izgubljanje krvi
- hiperparatiroidizem/*osteitis fibrosa cystica*
- zastrupitev z aluminijem
- hemoglobinopatije, npr. talasemija ali anemija s srpastimi celicami
- pomanjkanje vitaminov, tj. pomanjkanje folne kisline ali vitamina B12
- hemoliza
- maligne bolezni, vključno z multiplim mielomom in mielodisplastičnim sindromom
- malnutricija.

Laboratorijski nadzor

Priporočljivo je redno spremljanje celotne krvne slike in števila trombocitov.

Koncentracijo hemoglobina je treba določiti vsak teden, dokler se ne ustali v priporočenem ciljnem območju in ni določen vzdrževalni odmerek. Tudi po vsaki prilagoditvi odmerka je treba hemoglobin določati enkrat na teden, dokler se ne ustali v ciljnem območju. Potem je treba koncentracijo hemoglobina kontrolirati v rednih presledkih.

Med zdravljenjem z Dynepom je treba redno kontrolirati biokemične vrednosti v serumu, vključno s kreatininom in kalijem.

Ostalo

Z eritropoetinom se lahko pojavijo anafilaktoidne reakcije. Med uporabo Dynepa takšnih reakcij sicer ni bilo, vendar je prvi odmerek kljub temu priporočljivo uporabiti pod zdravniškim nadzorom.

Pri bolnikih z nefroskleroza, ki se še ne zdravijo z dializo, je treba uporabo Dynepa pretehtati posamezno, ker ni mogoče z gotovostjo izključiti možne pospešitve napredovanja odpovedi ledvic.

Bolniki, zdravljeni z Dynepom, utegnejo med hemodializo potrebovati več antikoagulantov za preprečitev zapore arteriovenskega šanta.

Zloraba epoetina pri zdravih osebah lahko čezmerno zviša hemoglobin in hematokrit. Posledica so lahko smrtno nevarni kardiovaskularni zapleti.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije o medsebojnem delovanju niso bile izvedene.

Med zdravljenjem z Dynepom v kliničnih preskušanjih ni bilo opisanih medsebojnih delovanj.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost: Študije na živalih ne nudijo zadostnih podatkov, da bi lahko ugotovili, kakšne učinke ima zdravilo med nosečnostjo (glejte poglavje 5.3). Morebitno tveganje za ljudi ni znano, moramo pa biti previdni pri predpisovanju zdravila nosečnicam. Pri uporabi med nosečnostjo je treba pretehtati sočasno nadomeščanje železa pri materi.

Dojenje: Ni znano, ali se Dynepo izloča v materinem mleku. Številne spojine se izločajo v materinem mleku, zato je treba Dynepo pri doječih ženskah uporabljati previdno.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Dynepo nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Približno 10% bolnikov lahko občuti neželene učinke zdravila. Najpogostejši med njimi so zvišan krvni tlak, z dostopom povezana tromboza in glavobol. Klinične raziskave z epoetinom kažejo, da je tveganje v zvezi s zvišanim krvnim tlakom in trombozo mogoče zmanjšati s titracijo odmerka, da raven hemoglobina ohranimo med 10 in 12 g/dl.

Pogostost neželenih učinkov, ki so se pojavili pri bolnikih med zdravljenjem z zdravilom Dynepo, je navedena spodaj. Znotraj vsake skupine so neželeni učinki glede na resnost razvrščeni padajoče:

<u>Organski sistem</u>	<u>Pogosti</u> <u>(>1/100, <1/10)</u>	<u>Občasni</u> <u>(>1/1.000, <1/100)</u>	<u>Redki</u> <u>(>1/10.000, <1/1000)</u>
Bolezni krvi in limfatičnega sistema:		policitemija, trombocitoza	
Bolezni živčevja:	glavobol		konvulzije
Žilne bolezni:	hipertenzija		
Bolezni prebavil:		driska navzea	
Bolezni kože in podkožnega tkiva:		pruritus	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:	z dostopom povezana tromboza	bolečine reakcija na mestu injiciranja (npr. bolečine, krvavitev) gripi podoben sindrom	

Opazili so tudi, da se serumske biokemične vrednosti, vključno s kreatininom in kalijem, med zdravljenjem z Dynepom zvečajo (glejte poglavje 4.4).

4.9 Preveliko odmerjanje

Največji odmerek epoetina delta, ki ga je mogoče varno uporabiti v posamičnem ali več odmerkih, ni ugotovljen.

Brez natančnega spremljanja hemoglobina oz. hematokrita in ustreznega prilagajanja odmerka lahko zdravljenje povzroči policitemijo. Če je priporočeno ciljno območje preseženo, je treba zdravljenje z epoetinom delta začasno prekiniti, dokler se hemoglobin oz. hematokrit ne vrne v priporočeno ciljno območje. Potem je mogoče zdravljenje začeti znova, z manjšim odmerkom (glejte poglavje 4.2).

Če se pojavi huda policitemija, so za zmanjšanje koncentracije hemoglobina lahko indicirani konvencionalni načini (flebotomija).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje slabokrvnosti – oznaka ATC: B03XA.

Eritropoetin je glikoprotein, ki stimulira nastajanje eritrocitov iz celic-predhodnic v razdelku matičnih celic. Deluje kot dejavnik, ki stimulira mitozo, in diferenciacijski hormon.

Biološka učinkovitost eritropoetina po intravenski in subkutani uporabi je *in vivo* dokazana na različnih živalskih modelih (podgane in psi). Po uporabi epoetina delta se zvečajo število eritrocitov, koncentracija hemoglobina, število retikulocitov in hitrost vgradnje ⁵⁹Fe.

V kliničnih preskušanjih pri ljudeh glede na klinični odziv ni bilo znakov razvoja nevtralizirajočih protiteles proti epoetinu delta.

Po prenehanju uporabe se eritropoetski parametri vrnejo na izhodiščno raven v obdobju okrevanja od 1 do 3 mesecev. Subkutana uporaba vpliva na stimulacijo eritropoeze podobno kot intravenska.

Bolniki, oboleli za rakom

Zdravilo Dynepo ni indicirano za obravnavo anemije, ki je povezana z rakom.

Eritropoetin je rastni dejavnik, ki primarno spodbuja nastajanje rdečih krvnih celic. Receptorji za eritropoetin so lahko izraženi tudi na površini različnih vrst tumorskih celic.

V petih velikih, kontroliranih študijah z epoetinom alfa, beta in darbepoetinom alfa so preiskovali preživetje in napredovanje tumorja. V študije je bilo skupno vključenih 2.833 bolnikov. Štiri študije so bile dvojno slepe in kontrolirane s placebom, ena pa je bila odprta. V dve študiji so vključili bolnike, ki se prejemali kemoterapijo. Ciljna koncentracija hemoglobina v dveh študijah je bila >13 g/dL, v ostalih treh pa 12-14 g/dL. V odprti študiji ni bilo razlik med celokupnim preživetjem med bolniki, ki so prejemali rekombinantni humani eritropoetin, in kontrolno skupino. V štirih, s placebom kontroliranih študijah je bilo razmerje ogroženosti za celokupno preživetje med 1,25 in 2,47 v korist kontrolne skupine. Te študije so pokazale skladno, nerazložljivo, statistično značilno povečano umrljivost bolnikov, pri katerih je bila anemija povezana z različnimi, pogostimi vrstami raka in ki so prejemali rekombinantni humani eritropoetin, v primerjavi s kontrolno skupino. Izida za celokupno preživetje v preskušanih se med tistimi, ki so prejemali rekombinantni humani eritropoetin, in tistimi v kontrolni skupini, ni dalo zadovoljivo razložiti s pomočjo razlik v incidenci tromboze in sorodnih zapletov.

Opravljen je bil tudi sistematični pregled podatkov več kot 9.000 bolnikov z rakom, ki so sodelovali v 57 kliničnih preskušanjih. Metaanaliza podatkov o celokupnega preživetja je pokazala točkovno oceno razmerja tveganja 1,08 v prid kontrolnim preiskovancem (95-% IZ: 0,99, 1,18; 42 preskušanj in 8.167 bolnikov). Pri bolnikih, ki so se zdravili z rekombinantnim humanim eritropoetinom, so ugotovili zvišano relativno tveganje za tromboembolične dogodke (RR 1,67; 95-% IZ: 1,35, 2,06, 35 preskušanj in 6.769 bolnikov). To pomeni, da obstajajo trdni dokazi, ki kažejo, da je lahko zdravljenje z rekombinantnim humanim eritropoetinom zelo škodljivo za bolnike z rakom. V kakšni meri ti rezultati veljajo za dajanje rekombinantnega humanega eritropoetina bolnikom z rakom na kemoterapiji za doseganje ravni hemoglobina pod 13 g/dl ni jasno, saj so v ta pregled podatkov vključili malo takšnih bolnikov. Preživetje in napredovanje tumorja pri bolnikih z rakom, ki se zdravijo z Dynepom zaradi anemije, ki je povezana s kronično ledvično odpovedjo, nista bila raziskana. V kakšni meri rezultati iz zgoraj opisanih kliničnih preskušanj veljajo za to populacijo bolnikov ni jasno, zlasti če upoštevamo, da so odmerki, ki se uporabljajo za ledvično indikacijo, nižji od odmerkov, ki so indicirani pri raku.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko eritropoetina po uporabi epoetina delta so raziskali pri zdravih prostovoljcih in bolnikih s kronično odpovedjo ledvic. Po intravenski uporabi se volumen distribucije približa celotnemu volumnu krvi in sega od 0,063 do 0,097 l/kg. Eliminacijski razpolovni čas je pri bolnikih od 4,7 do 13,2 ure. Pri zdravih preiskovancih je razpolovni čas približno 50% krajši. Po odmerkih od 50 i.e./kg do 300 i.e./kg ostane koncentracija eritropoetina v serumu merljiva vsaj še 24 ur. Po intravenski uporabi epoetina delta v odmerkih od 50 i.e./kg do 300 i.e./kg se izpostavljenost eritropoetinu pri bolnikih proporcionalno zvečuje. Po ponavljajoči se intravenski uporabi trikrat na teden niso opazili kopičenja epoetina delta.

Po subkutani uporabi doseže epoetin delta največjo koncentracijo v serumu od 8 do 36 ur po injekciji. Razpolovni čas subkutano uporabljenega epoetina delta je daljši kot po intravenski uporabi in znaša pri bolnikih od 27 do 33 ur. Biološka uporabnost subkutano uporabljenega epoetina delta je med 26% in 36%.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri študijah na živalih z zdravilom Dynepo in epoetinom na brejih samicah podgan in kuncev niso ugotovili nobenih teratogenih učinkov, je pa prišlo do negativnih učinkov pri rasti in razvoju hematopoetskih celic pri potomcih.

Pri nekliničnih študijah je bilo negativne učinke moč zaznati samo pri odmerkih, ki so bili neprimerljivo višji od največje izpostavljenosti pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev dihidrogenfosfat monohidrat
natrijev hidrogenfosfat heptahidrat
polisorbat 20
natrijev klorid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Ker študije kompatibilnosti še niso bile izvedene, se to zdravilo ne sme mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte. Injekcijske brizge shranjujte v zunanji ovojnini za zaščito pred svetlobo.

Neodprtih napolnjenih injekcijskih brizg ni potrebno imeti v hladilniku, lahko jih namreč hranite v prostoru pri temperaturi, nižji od 25°C, vendar ne več kot pet dni. Spremenjeni rok uporabnosti za shranjevanje brizg izven hladilnika, pri temperaturi, nižji od 25°C, ne sme preseči roka uporabnosti, ki naveden na obojnini. Če napolnjene injekcijske brizge hranite izven hladilnika, pri temperaturi, nižji od 25°C, jih morate po preteku petih dni zavreči.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Napolnjene injekcijske brizge iz stekla tipa I z gumijastim zamaškom iz bromobutila, igla dimenzije 27 (gauge) iz nerjavnega jekla, ki je zaščiten z naravno trdo gumo in polistirenom, bat iz polistirena in zaščitni pokrovček za iglo. Na voljo so pakiranja s 6 napolnjenimi injekcijskimi brizgami.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Pri subkutani uporabi je treba mesto injiciranja za vsako aplikacijo izmenično menjati.

Napolnjeno injekcijsko brizgo pred uporabo preglejte. Uporabite jo lahko le, če je raztopina v njej bistra, brezbarvna, ne vsebuje vidnih trdnih delcev in ima gostoto, podobno vodi.

Injekcijske brizge ne pretresajte. Dolgotrajno močno stresanje lahko denaturira učinkovino.

Injekcijska brizga je opremljena z zaščitnim pokrovčkom za iglo, ki preprečuje vbode z iglo. To ne vpliva na uporabo brizge, brizgo pa lahko v pripravi vrtite. Vbrizgajte si določeni odmerek. Po uporabi bo zaščitni pokrovček pokril iglo, ko potegnete bat nazaj. Brizgo namestite v prvotni položaj, tako da bo celotna igla zaščiten z zaščitnim pokrovčkom.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/02/211/011

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve pridobitve dovoljenja za promet: 18. marec 2002
Datum zadnjega podaljšanja dovoljenja za promet: 18. marec 2007

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA)
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. IME ZDRAVILA

Dynepo 8.000 i.e./0,4 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi.

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 8.000 i.e. učinkovine, epoetina delta, na 0,4-ml odmerek (20.000 i.e./ml).

Epoetin delta je pridobljen iz človeških celic (HT-1080) s posebnim tehnološkim postopkom - gensko aktivacijo.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi.

Bistra, brezbarvna, podobna vodi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Dynepo je indicirano za zdravljenje simptomatske anemije, ki je povezana s kronično ledvično odpovedjo pri odraslih bolnikih. Uporablja se lahko pri bolnikih, ki so na dializi, in pri tistih, ki niso.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z Dynepom mora začeti zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem anemije, ki je povezana s kronično ledvično odpovedjo.

Odmerjanje Dynepa je treba prilagoditi individualno, tako da koncentracija hemoglobina ostaja v ciljnem območju od 10 do 12 g/dl.

Simptomi in posledice anemije se lahko razlikujejo glede na starost, spol in celotno breme bolezni, zato je zdravnikova ocena kliničnega poteka bolezni in splošnega stanja posameznega bolnika nujna. Zdravilo Dynepo se lahko daje subkutano ali intravensko, da se zviša raven hemoglobina do največ 12 g/dl (7,5 mmol/l). Pri bolnikih, ki niso na dializi, dajemo prednost subkutanemu dajanju, saj se tako izognemo punkciji perifernih ven.

Zaradi variabilnosti med bolniki se lahko pri posameznih bolnikih občasno pojavijo vrednosti hemoglobina nad ali pod želeno vrednostjo. Razlike v ravni hemoglobina se urejajo z uravnavanjem odmerkov, pri čemer se upošteva, da je ciljno območje ravni hemoglobina od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl. Dolgotrajni ravni hemoglobini nad 12 g/dl (7,5 mmol/l) se je treba izogibati. Smernice za ustrezno prilagajanje odmerkov, ko raven hemoglobina preseže 12 g/dl (7,5 mmol/l) so opisana v nadaljevanju (glejte razdelek Prilagajanje odmerjanja).

Izoginiti se moramo zvišanju ravni hemoglobina za več kot 2 g/dl (1,25 mmol/l) v štirih tednih. Če do tega pride, je treba prilagoditi odmerjanje, kakor je opisano v nadaljevanju.

Bolnike je treba pozorno spremljati, da lahko simptome anemije ustrezno nadzorujemo s čim manjšim odobrenim odmerkom zdravila Dynepo.

Prilagajanje odmerjanja

Pri intravenski uporabi je začetni odmerek 50 i.e./kg trikrat na teden, pri subkutani pa 50 i.e./kg dvakrat na teden.

Zgodi se lahko, da eritropoetina v prvih treh mesecih po začetku peritonealne dialize ni treba uporabljati, ker hemoglobin med tem obdobjem pogosto poraste.

Pred prilagoditvijo odmerka je treba počakati dovolj dolgo, da je mogoče ugotoviti bolnikov odziv na zdravljenje z Dynepom. Zaradi časa, ki je potreben za eritropoezo, lahko med prilagoditvijo odmerka (začetek, zvečanje, zmanjšanje ali prekinitev) in pomembno spremembo hemoglobina pretečejo približno 4 tedni. Zato se odmerka ne sme prilagajati pogosteje kot enkrat na mesec, razen če je klinično indicirano.

Odmerek je treba zmanjšati za 25% - 50% ali pa zdravljenje začasno prekiniti in nato znova uvesti z nižjimi odmerki, če:

- hemoglobin doseže koncentracijo ± 12 g/dl ali
- hemoglobin v 4 tednih poraste za več kot >2 g/dl.

Odmerek je treba zvečati za 25% - 50%, če:

- se koncentracija hemoglobina zmanjša pod <10 g/dl in
- hemoglobin v 4 tednih poraste za manj kot $0,7$ g/dl.

Način uporabe

Dynepo se lahko uporablja intravensko ali subkutano. Bolnik si lahko sam odmeri zdravilo v obliki subkutane injekcije, če ga je tega predhodno naučil strokovno usposobljen zdravstveni delavec.

Če se Dynepo uporablja subkutano, je potrebni tedenski odmerek manjši, kot če se uporablja intravensko.

Pri subkutani uporabi je treba v kožno gubo, ki se jo naredi s palcem in kazalcem, navpično vbosti celotno dolžino igle, kožno gubo pa je treba držati med celotnim postopkom injiciranja.

Po prvi uporabi injekcijsko brizgo zavrzite.

Posebne populacije

Uporaba zdravila Dynepo ni predvidena za zdravljenje anemije, ki je povezana z rakom..

Pri starejših bolnikih odmerka ni treba posebej prilagajati.

Pri bolnikih, ki imajo homozigotno bolezen s srpastimi eritrociti in odpoved ledvic, je treba celotno koncentracijo hemoglobina vzdrževati med 7 in 9 g/dl, če je mogoče.

Izkušnje pri otrocih so omejene.

Zaradi omejenih izkušenj učinkovitosti in varnosti Dynepa ni mogoče oceniti pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali na katerokoli pomožno snov.

Nenadzorovana hipertenzija.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri bolnikih s kronično ledvično odpovedjo vzdrževana raven hemoglobina ne sme preseči zgornje meje ciljnega razpona koncentracij hemoglobina, ki so priporočene v poglavju 4.2.

V kliničnih preskušanjih so ugotovili povečano tveganje za smrt in resne srčno-žilne dogodke, če je bila ciljna raven hemoglobina, dosežena z zdravili za stimulacijo eritropoeze (ESA - erythropoiesis stimulating agent), nad 12 g/dl ($7,5$ mmol/l).

Kontrolirana klinična preskušanja niso pokazala pomembnih koristi, ki bi jih pripisali dajanju epoetinov, če so ravni hemoglobina povečane nad raven, ki je potrebna za kontrolo simptomov anemije in izognitev transfuzijam krvi.

Hipertenzija

Večina bolnikov s kronično odpovedjo ledvic ima anamnezo hipertenzije. Bolnikom, ki dobivajo Dynepo, se lahko zviša krvni tlak ali se jim poslabša obstoječa hipertenzija.

Zato je treba pri bolnikih, ki se zdravijo z Dynepom, krvni tlak posebej natančno spremljati in uravnavati. Za preprečitev akutnih zapletov, npr. hipertenzivne encefalopatije in sorodnih zapletov (epileptoidnih napadov, možganske kapi), mora biti krvni tlak ustrezno nadzorovan pred začetkom zdravljenja in med njim. Če se pojavijo takšne reakcije, sta nemudoma potrebni zdravniška pomoč in intenzivna medicinska oskrba. Posebno pozornost je kot možnemu opozorilnemu znaku treba nameniti nenadnim, močnim, migreni podobnim glavobolom.

Zaradi zvišanja krvnega tlaka utegne biti potrebno zdravljenje z antihipertenzivnimi zdravili ali zvečanje odmerka že uporabljanih antihipertenzivnih zdravil. Razmisliti je treba tudi o zmanjšanju odmerka Dynepa. Če krvni tlak ostane zvišan, utegne biti potrebna začasna prekinitev zdravljenja z Dynepom.

Ko je hipertenzija z intenzivirano terapijo urejena, je mogoče zdravljenje z Dynepom začeti znova, z manjšim odmerkom.

Določanje železa

Med zdravljenjem z Dynepom se lahko pojavi absolutno ali funkcijsko pomanjkanje železa. To je najpogostejši vzrok nezadostnega odziva na zdravljenje z eritropoetinom.

Zato je treba pred zdravljenjem z Dynepom in med samim zdravljenjem določati bolnikove zaloge železa, vključno z nasičenostjo transferina in feritinom v serumu. Nasičenost transferina mora biti vsaj 20% in koncentracija feritina vsaj 100 ng/ml. Če se nasičenost transferina zniža pod 20% ali koncentracija feritina upade pod 100 ng/ml, je treba dati železo. Skoraj vsi bolniki bodo lahko potrebovali dodatno železo za zvečanje ali ohranitev nasičenosti transferina in koncentracije feritina na ravni, potrebni za ustrezno eritropoezo, ki jo spodbudi Dynepo.

Anemijo pri bolnikih, ki so na epoetin odporni ali premalo odzivni ter se ne odzovejo na 20.000 i.e./teden, je treba raziskati in jih napotiti k hematologu.

Pri bolnikih, ki imajo zaloge železa napolnjene, a se na zdravljenje z Dynepom ne odzovejo ustrezno, je treba raziskati možnost naslednjih bolezni in jih po potrebi zdraviti:

- okužba/vnetje
- okultno izgubljanje krvi
- hiperparatiroidizem/*osteitis fibrosa cystica*
- zastrupitev z aluminijem
- hemoglobinopatije, npr. talasemija ali anemija s srpastimi celicami
- pomanjkanje vitaminov, tj. pomanjkanje folne kisline ali vitamina B12
- hemoliza
- maligne bolezni, vključno z multiplim mielomom in mielodisplastičnim sindromom
- malnutricija.

Laboratorijski nadzor

Priporočljivo je redno spremljanje celotne krvne slike in števila trombocitov.

Koncentracijo hemoglobina je treba določiti vsak teden, dokler se ne ustali v priporočenem ciljnem območju in ni določen vzdrževalni odmerek. Tudi po vsaki prilagoditvi odmerka je treba hemoglobin določati enkrat na teden, dokler se ne ustali v ciljnem območju. Potem je treba koncentracijo hemoglobina kontrolirati v rednih presledkih.

Med zdravljenjem z Dynepom je treba redno kontrolirati biokemične vrednosti v serumu, vključno s kreatininom in kalijem.

Ostalo

Z eritropoetinom se lahko pojavijo anafilaktoidne reakcije. Med uporabo Dynepa takšnih reakcij sicer ni bilo, vendar je prvi odmerek kljub temu priporočljivo uporabiti pod zdravniškim nadzorom.

Pri bolnikih z nefrosklerozo, ki se še ne zdravijo z dializo, je treba uporabo Dynepa pretehtati posamezno, ker ni mogoče z gotovostjo izključiti možne pospešitve napredovanja odpovedi ledvic.

Bolniki, zdravljeni z Dynepom, utegnejo med hemodializo potrebovati več antikoagulantov za preprečitev zapore arteriovenskega šanta.

Zloraba epoetina pri zdravih osebah lahko čezmerno zviša hemoglobin in hematokrit. Posledica so lahko smrtno nevarni kardiovaskularni zapleti.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije o medsebojnem delovanju niso bile izvedene.

Med zdravljenjem z Dynepom v kliničnih preskušanjih ni bilo opisanih medsebojnih delovanj.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost: Študije na živalih ne nudijo zadostnih podatkov, da bi lahko ugotovili, kakšne učinke ima zdravilo med nosečnostjo (glejte poglavje 5.3). Morebitno tveganje za ljudi ni znano, moramo pa biti previdni pri predpisovanju zdravila nosečnicam. Pri uporabi med nosečnostjo je treba pretehtati sočasno nadomeščanje železa pri materi.

Dojenje: Ni znano, ali se Dynepo izloča v materinem mleku. Številne spojine se izločajo v materinem mleku, zato je treba Dynepo pri doječih ženskah uporabljati previdno.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Dynepo nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Približno 10% bolnikov lahko občuti neželene učinke zdravila. Najpogostejši med njimi so zvišan krvni tlak, z dostopom povezana tromboza in glavobol. Klinične raziskave z epoetinom kažejo, da je tveganje v zvezi s zvišanim krvnim tlakom in trombozo mogoče zmanjšati s titracijo odmerka, da raven hemoglobina ohranimo med 10 in 12 g/dl.

Pogostost neželenih učinkov, ki so se pojavili pri bolnikih med zdravljenjem z zdravilom Dynepo, je navedena spodaj. Znotraj vsake skupine so neželeni učinki glede na resnost razvrščeni padajoče:

<u>Organski sistem</u>	<u>Pogosti</u> <u>(>1/100, <1/10)</u>	<u>Občasni</u> <u>(>1/1.000, <1/100)</u>	<u>Redki</u> <u>(>1/10.000, <1/1000)</u>
Bolezni krvi in limfatičnega sistema:		policitemija, trombocitoza	
Bolezni živčevja:	glavobol		konvulzije
Žilne bolezni:	hipertenzija		
Bolezni prebavil:		driska navzea	
Bolezni kože in podkožnega tkiva:		pruritus	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:	z dostopom povezana tromboza	bolečine reakcija na mestu injiciranja (npr. bolečine, krvavitev) gripi podoben sindrom	

Opazili so tudi, da se serumske biokemične vrednosti, vključno s kreatininom in kalijem, med zdravljenjem z Dynepom zvečajo (glejte poglavje 4.4).

4.9 Preveliko odmerjanje

Največji odmerek epoetina delta, ki ga je mogoče varno uporabiti v posamičnem ali več odmerkih, ni ugotovljen.

Brez natančnega spremljanja hemoglobina oz. hematokrita in ustreznega prilagajanja odmerka lahko zdravljenje povzroči policitemijo. Če je priporočeno ciljno območje preseženo, je treba zdravljenje z epoetinom delta začasno prekiniti, dokler se hemoglobin oz. hematokrit ne vrne v priporočeno ciljno območje. Potem je mogoče zdravljenje začeti znova, z manjšim odmerkom (glejte poglavje 4.2).

Če se pojavi huda policitemija, so za zmanjšanje koncentracije hemoglobina lahko indicirani konvencionalni načini (flebotomija).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje slabokrvnosti – oznaka ATC: B03XA.

Eritropoetin je glikoprotein, ki stimulira nastajanje eritrocitov iz celic-predhodnic v razdelku matičnih celic. Deluje kot dejavnik, ki stimulira mitozo, in diferenciacijski hormon.

Biološka učinkovitost eritropoetina po intravenski in subkutani uporabi je *in vivo* dokazana na različnih živalskih modelih (podgane in psi). Po uporabi epoetina delta se zvečajo število eritrocitov, koncentracija hemoglobina, število retikulocitov in hitrost vgradnje ⁵⁹Fe.

V kliničnih preskušanjih pri ljudeh glede na klinični odziv ni bilo znakov razvoja nevtralizirajočih protiteles proti epoetinu delta.

Po prenehanju uporabe se eritropoetski parametri vrnejo na izhodiščno raven v obdobju okrevanja od 1 do 3 mesecev. Subkutana uporaba vpliva na stimulacijo eritropoeze podobno kot intravenska.

Bolniki, oboleli za rakom

Zdravilo Dynepo ni indicirano za obravnavo anemije, ki je povezana z rakom.

Eritropoetin je rastni dejavnik, ki primarno spodbuja nastajanje rdečih krvnih celic. Receptorji za eritropoetin so lahko izraženi tudi na površini različnih vrst tumorskih celic.

V petih velikih, kontroliranih študijah z epoetinom alfa, beta in darbepoetinom alfa so preiskovali preživetje in napredovanje tumorja. V študije je bilo skupno vključenih 2.833 bolnikov. Štiri študije so bile dvojno slepe in kontrolirane s placebom, ena pa je bila odprta. V dve študiji so vključili bolnike, ki se prejemali kemoterapijo. Ciljna koncentracija hemoglobina v dveh študijah je bila >13 g/dL, v ostalih treh pa 12-14 g/dL. V odprti študiji ni bilo razlik med celokupnim preživetjem med bolniki, ki so prejemali rekombinantni humani eritropoetin, in kontrolno skupino. V štirih, s placebom kontroliranih študijah je bilo razmerje ogroženosti za celokupno preživetje med 1,25 in 2,47 v korist kontrolne skupine. Te študije so pokazale skladno, nerazložljivo, statistično značilno povečano umrljivost bolnikov, pri katerih je bila anemija povezana z različnimi, pogostimi vrstami raka in ki so prejemali rekombinantni humani eritropoetin, v primerjavi s kontrolno skupino. Izida za celokupno preživetje v preskušanih se med tistimi, ki so prejemali rekombinantni humani eritropoetin, in tistimi v kontrolni skupini, ni dalo zadovoljivo razložiti s pomočjo razlik v incidenci tromboze in sorodnih zapletov.

Opravljen je bil tudi sistematični pregled podatkov več kot 9.000 bolnikov z rakom, ki so sodelovali v 57 kliničnih preskušanjih. Metaanaliza podatkov o celokupnega preživetja je pokazala točkovno oceno razmerja tveganja 1,08 v prid kontrolnim preiskovancem (95-% IZ: 0,99, 1,18; 42 preskušanj in 8.167 bolnikov). Pri bolnikih, ki so se zdravili z rekombinantnim humanim eritropoetinom, so ugotovili zvišano relativno tveganje za tromboembolične dogodke (RR 1,67; 95-% IZ: 1,35, 2,06, 35 preskušanj in 6.769 bolnikov). To pomeni, da obstajajo trdni dokazi, ki kažejo, da je lahko zdravljenje z rekombinantnim humanim eritropoetinom zelo škodljivo za bolnike z rakom. V kakšni meri ti rezultati veljajo za dajanje rekombinantnega humanega eritropoetina bolnikom z rakom na kemoterapiji za doseganje ravni hemoglobina pod 13 g/dl ni jasno, saj so v ta pregled podatkov vključili malo takšnih bolnikov. Preživetje in napredovanje tumorja pri bolnikih z rakom, ki se zdravijo z Dynepom zaradi anemije, ki je povezana s kronično ledvično odpovedjo, nista bila raziskana. V kakšni meri rezultati iz zgoraj opisanih kliničnih preskušanj veljajo za to populacijo bolnikov ni jasno, zlasti če upoštevamo, da so odmerki, ki se uporabljajo za ledvično indikacijo, nižji od odmerkov, ki so indicirani pri raku.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko eritropoetina po uporabi epoetina delta so raziskali pri zdravih prostovoljcih in bolnikih s kronično odpovedjo ledvic. Po intravenski uporabi se volumen distribucije približa celotnemu volumnu krvi in sega od 0,063 do 0,097 l/kg. Eliminacijski razpolovni čas je pri bolnikih od 4,7 do 13,2 ure. Pri zdravih preiskovancih je razpolovni čas približno 50% krajši. Po odmerkih od 50 i.e./kg do 300 i.e./kg ostane koncentracija eritropoetina v serumu merljiva vsaj še 24 ur. Po intravenski uporabi epoetina delta v odmerkih od 50 i.e./kg do 300 i.e./kg se izpostavljenost eritropoetinu pri bolnikih proporcionalno zvečuje. Po ponavljajoči se intravenski uporabi trikrat na teden niso opazili kopičenja epoetina delta.

Po subkutani uporabi doseže epoetin delta največjo koncentracijo v serumu od 8 do 36 ur po injekciji. Razpolovni čas subkutano uporabljenega epoetina delta je daljši kot po intravenski uporabi in znaša pri bolnikih od 27 do 33 ur. Biološka uporabnost subkutano uporabljenega epoetina delta je med 26% in 36%.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri študijah na živalih z zdravilom Dynepo in epoetinom na brejih samicah podgan in kuncev niso ugotovili nobenih teratogenih učinkov, je pa prišlo do negativnih učinkov pri rasti in razvoju hematopoetskih celic pri potomcih.

Pri nekliničnih študijah je bilo negativne učinke moč zaznati samo pri odmerkih, ki so bili neprimerljivo višji od največje izpostavljenosti pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev dihidrogenfosfat monohidrat
natrijev hidrogenfosfat heptahidrat
polisorbat 20
natrijev klorid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Ker študije kompatibilnosti še niso bile izvedene, se to zdravilo ne sme mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte. Injekcijske brizge shranjujte v zunanji ovojnini za zaščito pred svetlobo.

Neodprtih napolnjenih injekcijskih brizg ni potrebno imeti v hladilniku, lahko jih namreč hranite v prostoru pri temperaturi, nižji od 25°C, vendar ne več kot pet dni. Spremenjeni rok uporabnosti za shranjevanje brizg izven hladilnika, pri temperaturi, nižji od 25°C, ne sme preseči roka uporabnosti, ki naveden na obojnini. Če napolnjene injekcijske brizge hranite izven hladilnika, pri temperaturi, nižji od 25°C, jih morate po preteku petih dni zavreči.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Napolnjene injekcijske brizge iz stekla tipa I z gumijastim zamaškom iz bromobutila, igla dimenzije 27 (gauge) iz nerjavnega jekla, ki je zaščiten z naravno trdo gumo in polistirenom, bat iz polistirena in zaščitni pokrovček za iglo. Na voljo so pakiranja s 6 napolnjenimi injekcijskimi brizgami.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Pri subkutani uporabi je treba mesto injiciranja za vsako aplikacijo izmenično menjati.

Napolnjeno injekcijsko brizgo pred uporabo preglejte. Uporabite jo lahko le, če je raztopina v njej bistra, brezbarvna, ne vsebuje vidnih trdnih delcev in ima gostoto, podobno vodi.

Injekcijske brizge ne pretresajte. Dolgotrajno močno stresanje lahko denaturira učinkovino.

Injekcijska brizga je opremljena z zaščitnim pokrovčkom za iglo, ki preprečuje vbode z iglo. To ne vpliva na uporabo brizge, brizgo pa lahko v pripravi vrtite. Vbrizgajte si določeni odmerek. Po uporabi bo zaščitni pokrovček pokril iglo, ko potegnete bat nazaj. Brizgo namestite v prvotni položaj, tako da bo celotna igla zaščiten z zaščitnim pokrovčkom.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/02/211/012

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve pridobitve dovoljenja za promet: 18. marec 2002
Datum zadnjega podaljšanja dovoljenja za promet 18. marec 2007

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA)
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. IME ZDRAVILA

Dynepo 10.000 i.e./0,5 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi.

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 10.000 i.e. učinkovine, epoetina delta, na 0,5 ml odmerek (20.000 i.e./ml).

Epoetin delta je pridobljen iz človeških celic (HT-1080) s posebnim tehnološkim postopkom - gensko aktivacijo.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi.

Bistra, brezbarvna, podobna vodi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Dynepo je indicirano za zdravljenje simptomatske anemije, ki je povezana s kronično ledvično odpovedjo pri odraslih bolnikih. Uporablja se lahko pri bolnikih, ki so na dializi, in pri tistih, ki niso.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z Dynepom mora začeti zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem anemije, ki je povezana s kronično ledvično odpovedjo.

Odmerjanje Dynepa je treba prilagoditi individualno, tako da koncentracija hemoglobina ostaja v ciljnem območju od 10 do 12 g/dl.

Simptomi in posledice anemije se lahko razlikujejo glede na starost, spol in celotno breme bolezni, zato je zdravnikova ocena kliničnega poteka bolezni in splošnega stanja posameznega bolnika nujna. Zdravilo Dynepo se lahko daje subkutano ali intravensko, da se zviša raven hemoglobina do največ 12 g/dl (7,5 mmol/l). Pri bolnikih, ki niso na dializi, dajemo prednost subkutanemu dajanju, saj se tako izognemo punkciji perifernih ven.

Zaradi variabilnosti med bolniki se lahko pri posameznih bolnikih občasno pojavijo vrednosti hemoglobina nad ali pod želeno vrednostjo. Razlike v ravni hemoglobina se urejajo z uravnavanjem odmerkov, pri čemer se upošteva, da je ciljno območje ravni hemoglobina od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl. Dolgotrajni ravni hemoglobini nad 12 g/dl (7,5 mmol/l) se je treba izogibati. Smernice za ustrezno prilagajanje odmerkov, ko raven hemoglobina preseže 12 g/dl (7,5 mmol/l) so opisane v nadaljevanju (glejte razdelek Prilagajanje odmerjanja).

Izoginiti se moramo zvišanju ravni hemoglobina za več kot 2 g/dl (1,25 mmol/l) v štirih tednih. Če do tega pride, je treba prilagoditi odmerjanje, kakor je opisano v nadaljevanju.

Bolnike je treba pozorno spremljati, da lahko simptome anemije ustrezno nadzorujemo s čim manjšim odobrenim odmerkom zdravila Dynepo.

Prilagajanje odmerjanja

Pri intravenski uporabi je začetni odmerek 50 i.e./kg trikrat na teden, pri subkutani pa 50 i.e./kg dvakrat na teden.

Zgodi se lahko, da eritropoetina v prvih treh mesecih po začetku peritonealne dialize ni treba uporabljati, ker hemoglobin med tem obdobjem pogosto poraste.

Pred prilagoditvijo odmerka je treba počakati dovolj dolgo, da je mogoče ugotoviti bolnikov odziv na zdravljenje z Dynepom. Zaradi časa, ki je potreben za eritropoezo, lahko med prilagoditvijo odmerka (začetek, zvečanje, zmanjšanje ali prekinitev) in pomembno spremembo hemoglobina pretečejo približno 4 tedni. Zato se odmerka ne sme prilagajati pogosteje kot enkrat na mesec, razen če je klinično indicirano.

Odmerek je treba zmanjšati za 25% - 50% ali pa zdravljenje začasno prekiniti in nato znova uvesti z nižjimi odmerki, če:

- hemoglobin doseže koncentracijo ± 12 g/dl ali
- hemoglobin v 4 tednih poraste za več kot >2 g/dl.

Odmerek je treba zvečati za 25% - 50%, če:

- se koncentracija hemoglobina zmanjša pod <10 g/dl in
- hemoglobin v 4 tednih poraste za manj kot $0,7$ g/dl.

Način uporabe

Dynepo se lahko uporablja intravensko ali subkutano. Bolnik si lahko sam odmeri zdravilo v obliki subkutane injekcije, če ga je tega predhodno naučil strokovno usposobljen zdravstveni delavec.

Če se Dynepo uporablja subkutano, je potrebni tedenski odmerek manjši, kot če se uporablja intravensko.

Pri subkutani uporabi je treba v kožno gubo, ki se jo naredi s palcem in kazalcem, navpično vbosti celotno dolžino igle, kožno gubo pa je treba držati med celotnim postopkom injeciranja.

Po prvi uporabi injekcijsko brizgo zavrzite.

Posebne populacije

Uporaba zdravila Dynepo ni predvidena za zdravljenje anemije, ki je povezana z rakom..

Pri starejših bolnikih odmerka ni treba posebej prilagajati.

Pri bolnikih, ki imajo homozigotno bolezen s srpastimi eritrociti in odpoved ledvic, je treba celotno koncentracijo hemoglobina vzdrževati med 7 in 9 g/dl, če je mogoče.

Izkušnje pri otrocih so omejene.

Zaradi omejenih izkušenj učinkovitosti in varnosti Dynepa ni mogoče oceniti pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali na katerokoli pomožno snov.

Nenadzorovana hipertenzija.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri bolnikih s kronično ledvično odpovedjo vzdrževana raven hemoglobina ne sme preseči zgornje meje ciljnega razpona koncentracij hemoglobina, ki so priporočene v poglavju 4.2.

V kliničnih preskušanjih so ugotovili povečano tveganje za smrt in resne srčno-žilne dogodke, če je bila ciljna raven hemoglobina, dosežena z zdravili za stimulacijo eritropoeze (ESA - erythropoiesis stimulating agent), nad 12 g/dl ($7,5$ mmol/l).

Kontrolirana klinična preskušanja niso pokazala pomembnih koristi, ki bi jih pripisali dajanju epoetinov, če so ravni hemoglobina povečane nad raven, ki je potrebna za kontrolo simptomov anemije in izognitev transfuzijam krvi.

Hipertenzija

Večina bolnikov s kronično odpovedjo ledvic ima anamnezo hipertenzije. Bolnikom, ki dobivajo Dynepo, se lahko zviša krvni tlak ali se jim poslabša obstoječa hipertenzija.

Zato je treba pri bolnikih, ki se zdravijo z Dynepom, krvni tlak posebej natančno spremljati in uravnavati. Za preprečitev akutnih zapletov, npr. hipertenzivne encefalopatije in sorodnih zapletov (epileptoidnih napadov, možganske kapi), mora biti krvni tlak ustrezno nadzorovan pred začetkom zdravljenja in med njim. Če se pojavijo takšne reakcije, sta nemudoma potrebni zdravniška pomoč in intenzivna medicinska oskrba. Posebno pozornost je kot možnemu opozorilnemu znaku treba nameniti nenadnim, močnim, migreni podobnim glavobolom.

Zaradi zvišanja krvnega tlaka utegne biti potrebno zdravljenje z antihipertenzivnimi zdravili ali zvečanje odmerka že uporabljenih antihipertenzivnih zdravil. Razmisliti je treba tudi o zmanjšanju odmerka Dynepa. Če krvni tlak ostane zvišan, utegne biti potrebna začasna prekinitve zdravljenja z Dynepom.

Ko je hipertenzija z intenzivirano terapijo urejena, je mogoče zdravljenje z Dynepom začeti znova, z manjšim odmerkom.

Določanje železa

Med zdravljenjem z Dynepom se lahko pojavi absolutno ali funkcijsko pomanjkanje železa. To je najpogostejši vzrok nezadostnega odziva na zdravljenje z eritropoetinom.

Zato je treba pred zdravljenjem z Dynepom in med samim zdravljenjem določati bolnikove zaloge železa, vključno z nasičenostjo transferina in feritinom v serumu. Nasičenost transferina mora biti vsaj 20% in koncentracija feritina vsaj 100 ng/ml. Če se nasičenost transferina zniža pod 20% ali koncentracija feritina upade pod 100 ng/ml, je treba dati železo. Skoraj vsi bolniki bodo lahko potrebovali dodatno železo za zvečanje ali ohranitev nasičenosti transferina in koncentracije feritina na ravni, potrebni za ustrezno eritropoezo, ki jo spodbudi Dynepo.

Anemijo pri bolnikih, ki so na epoetin odporni ali premalo odzivni ter se ne odzovejo na 20.000 i.e./teden, je treba raziskati in jih napotiti k hematologu.

Pri bolnikih, ki imajo zaloge železa napolnjene, a se na zdravljenje z Dynepom ne odzovejo ustrezno, je treba raziskati možnost naslednjih bolezni in jih po potrebi zdraviti:

- okužba/vnetje
- okultno izgubljanje krvi
- hiperparatiroidizem/*osteitis fibrosa cystica*
- zastrupitev z aluminijem
- hemoglobinopatije, npr. talasemija ali anemija s srpastimi celicami
- pomanjkanje vitaminov, tj. pomanjkanje folne kisline ali vitamina B12
- hemoliza
- maligne bolezni, vključno z multiplim mielomom in mielodisplastičnim sindromom
- malnutricija.

Laboratorijski nadzor

Priporočljivo je redno spremljanje celotne krvne slike in števila trombocitov.

Koncentracijo hemoglobina je treba določiti vsak teden, dokler se ne ustali v priporočenem ciljnem območju in ni določen vzdrževalni odmerek. Tudi po vsaki prilagoditvi odmerka je treba hemoglobin določati enkrat na teden, dokler se ne ustali v ciljnem območju. Potem je treba koncentracijo hemoglobina kontrolirati v rednih presledkih.

Med zdravljenjem z Dynepom je treba redno kontrolirati biokemične vrednosti v serumu, vključno s kreatininom in kalijem.

Ostalo

Z eritropoetinom se lahko pojavijo anafilaktoidne reakcije. Med uporabo Dynepa takšnih reakcij sicer ni bilo, vendar je prvi odmerek kljub temu priporočljivo uporabiti pod zdravniškim nadzorom.

Pri bolnikih z nefrosklerozo, ki se še ne zdravijo z dializo, je treba uporabo Dynepa pretehtati posamezno, ker ni mogoče z gotovostjo izključiti možne pospešitve napredovanja odpovedi ledvic.

Bolniki, zdravljeni z Dynepom, utegnejo med hemodializo potrebovati več antikoagulantov za preprečitev zapore arteriovenskega šanta.

Zloraba epoetina pri zdravih osebah lahko čezmerno zviša hemoglobin in hematokrit. Posledica so lahko smrtno nevarni kardiovaskularni zapleti.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije o medsebojnem delovanju niso bile izvedene.

Med zdravljenjem z Dynepom v kliničnih preskušanjih ni bilo opisanih medsebojnih delovanj.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost: Študije na živalih ne nudijo zadostnih podatkov, da bi lahko ugotovili, kakšne učinke ima zdravilo med nosečnostjo (glejte poglavje 5.3). Morebitno tveganje za ljudi ni znano, moramo pa biti previdni pri predpisovanju zdravila nosečnicam. Pri uporabi med nosečnostjo je treba pretehtati sočasno nadomeščanje železa pri materi.

Dojenje: Ni znano, ali se Dynepo izloča v materinem mleku. Številne spojine se izločajo v materinem mleku, zato je treba Dynepo pri doječih ženskah uporabljati previdno.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Dynepo nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Približno 10% bolnikov lahko občuti neželene učinke zdravila. Najpogostejši med njimi so zvišan krvni tlak, z dostopom povezana tromboza in glavobol. Klinične raziskave z epoetinom kažejo, da je tveganje v zvezi s zvišanim krvnim tlakom in trombozo mogoče zmanjšati s titracijo odmerka, da raven hemoglobina ohranimo med 10 in 12 g/dl.

Pogostost neželenih učinkov, ki so se pojavili pri bolnikih med zdravljenjem z zdravilom Dynepo, je navedena spodaj. Znotraj vsake skupine so neželeni učinki glede na resnost razvrščeni padajoče:

<u>Organski sistem</u>	<u>Pogosti</u> <u>(>1/100, <1/10)</u>	<u>Občasni</u> <u>(>1/1.000, <1/100)</u>	<u>Redki</u> <u>(>1/10.000, <1/1000)</u>
Bolezni krvi in limfatičnega sistema:		policitemija, trombocitoza	
Bolezni živčevja:	glavobol		konvulzije
Žilne bolezni:	hipertenzija		
Bolezni prebavil:		driska navzea	
Bolezni kože in podkožnega tkiva:		pruritus	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:	z dostopom povezana tromboza	bolečine reakcija na mestu injiciranja (npr. bolečine, krvavitev) gripi podoben sindrom	

Opazili so tudi, da se serumske biokemične vrednosti, vključno s kreatininom in kalijem, med zdravljenjem z Dynepom zvečajo (glejte poglavje 4.4).

4.9 Preveliko odmerjanje

Največji odmerek epoetina delta, ki ga je mogoče varno uporabiti v posamičnem ali več odmerkih, ni ugotovljen.

Brez natančnega spremljanja hemoglobina oz. hematokrita in ustreznega prilagajanja odmerka lahko zdravljenje povzroči policitemijo. Če je priporočeno ciljno območje preseženo, je treba zdravljenje z epoetinom delta začasno prekiniti, dokler se hemoglobin oz. hematokrit ne vrne v priporočeno ciljno območje. Potem je mogoče zdravljenje začeti znova, z manjšim odmerkom (glejte poglavje 4.2).

Če se pojavi huda policitemija, so za zmanjšanje koncentracije hemoglobina lahko indicirani konvencionalni načini (flebotomija).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje slabokrvnosti – oznaka ATC: B03XA.

Eritropoetin je glikoprotein, ki stimulira nastajanje eritrocitov iz celic-predhodnic v razdelku matičnih celic. Deluje kot dejavnik, ki stimulira mitozo, in diferenciacijski hormon.

Biološka učinkovitost eritropoetina po intravenski in subkutani uporabi je *in vivo* dokazana na različnih živalskih modelih (podgane in psi). Po uporabi epoetina delta se zvečajo število eritrocitov, koncentracija hemoglobina, število retikulocitov in hitrost vgradnje ⁵⁹Fe.

V kliničnih preskušanjih pri ljudeh glede na klinični odziv ni bilo znakov razvoja nevtralizirajočih protiteles proti epoetinu delta.

Po prenehanju uporabe se eritropoetski parametri vrnejo na izhodiščno raven v obdobju okrevanja od 1 do 3 mesecev. Subkutana uporaba vpliva na stimulacijo eritropoeze podobno kot intravenska.

Bolniki, oboleli za rakom

Zdravilo Dynepo ni indicirano za obravnavo anemije, ki je povezana z rakom.

Eritropoetin je rastni dejavnik, ki primarno spodbuja nastajanje rdečih krvnih celic. Receptorji za eritropoetin so lahko izraženi tudi na površini različnih vrst tumorskih celic.

V petih velikih, kontroliranih študijah z epoetinom alfa, beta in darbepoetinom alfa so preiskovali preživetje in napredovanje tumorja. V študije je bilo skupno vključenih 2.833 bolnikov. Štiri študije so bile dvojno slepe in kontrolirane s placebom, ena pa je bila odprta. V dve študiji so vključili bolnike, ki se prejemali kemoterapijo. Ciljna koncentracija hemoglobina v dveh študijah je bila >13 g/dL, v ostalih treh pa 12-14 g/dL. V odprti študiji ni bilo razlik med celokupnim preživetjem med bolniki, ki so prejemali rekombinantni humani eritropoetin, in kontrolno skupino. V štirih, s placebom kontroliranih študijah je bilo razmerje ogroženosti za celokupno preživetje med 1,25 in 2,47 v korist kontrolne skupine. Te študije so pokazale skladno, nerazložljivo, statistično značilno povečano umrljivost bolnikov, pri katerih je bila anemija povezana z različnimi, pogostimi vrstami raka in ki so prejemali rekombinantni humani eritropoetin, v primerjavi s kontrolno skupino. Izida za celokupno preživetje v preskušanih se med tistimi, ki so prejemali rekombinantni humani eritropoetin, in tistimi v kontrolni skupini, ni dalo zadovoljivo razložiti s pomočjo razlik v incidenci tromboze in sorodnih zapletov.

Opravljen je bil tudi sistematični pregled podatkov več kot 9.000 bolnikov z rakom, ki so sodelovali v 57 kliničnih preskušanjih. Metaanaliza podatkov o celokupnega preživetja je pokazala točkovno oceno razmerja tveganja 1,08 v prid kontrolnim preiskovancem (95-% IZ: 0,99, 1,18; 42 preskušanj in 8.167 bolnikov). Pri bolnikih, ki so se zdravili z rekombinantnim humanim eritropoetinom, so ugotovili zvišano relativno tveganje za tromboembolične dogodke (RR 1,67; 95-% IZ: 1,35, 2,06, 35 preskušanj in 6.769 bolnikov). To pomeni, da obstajajo trdni dokazi, ki kažejo, da je lahko zdravljenje z rekombinantnim humanim eritropoetinom zelo škodljivo za bolnike z rakom. V kakšni meri ti rezultati veljajo za dajanje rekombinantnega humanega eritropoetina bolnikom z rakom na kemoterapiji za doseganje ravni hemoglobina pod 13 g/dl ni jasno, saj so v ta pregled podatkov vključili malo takšnih bolnikov. Preživetje in napredovanje tumorja pri bolnikih z rakom, ki se zdravijo z Dynepom zaradi anemije, ki je povezana s kronično ledvično odpovedjo, nista bila raziskana. V kakšni meri rezultati iz zgoraj opisanih kliničnih preskušanj veljajo za to populacijo bolnikov ni jasno, zlasti če upoštevamo, da so odmerki, ki se uporabljajo za ledvično indikacijo, nižji od odmerkov, ki so indicirani pri raku.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko eritropoetina po uporabi epoetina delta so raziskali pri zdravih prostovoljcih in bolnikih s kronično odpovedjo ledvic. Po intravenski uporabi se volumen distribucije približa celotnemu volumnu krvi in sega od 0,063 do 0,097 l/kg. Eliminacijski razpolovni čas je pri bolnikih od 4,7 do 13,2 ure. Pri zdravih preiskovancih je razpolovni čas približno 50% krajši. Po odmerkih od 50 i.e./kg do 300 i.e./kg ostane koncentracija eritropoetina v serumu merljiva vsaj še 24 ur. Po intravenski uporabi epoetina delta v odmerkih od 50 i.e./kg do 300 i.e./kg se izpostavljenost eritropoetinu pri bolnikih proporcionalno zvečuje. Po ponavljajoči se intravenski uporabi trikrat na teden niso opazili kopičenja epoetina delta.

Po subkutani uporabi doseže epoetin delta največjo koncentracijo v serumu od 8 do 36 ur po injekciji. Razpolovni čas subkutano uporabljenega epoetina delta je daljši kot po intravenski uporabi in znaša pri bolnikih od 27 do 33 ur. Biološka uporabnost subkutano uporabljenega epoetina delta je med 26% in 36%.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri študijah na živalih z zdravilom Dynepo in epoetinom na brejih samicah podgan in kuncev niso ugotovili nobenih teratogenih učinkov, je pa prišlo do negativnih učinkov pri rasti in razvoju hematopoetskih celic pri potomcih.

Pri nekliničnih študijah je bilo negativne učinke moč zaznati samo pri odmerkih, ki so bili neprimerljivo višji od največje izpostavljenosti pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev dihidrogenfosfat monohidrat
natrijev hidrogenfosfat heptahidrat
polisorbat 20
natrijev klorid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Ker študije kompatibilnosti še niso bile izvedene, se to zdravilo ne sme mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte. Injekcijske brizge shranjujte v zunanji ovojnini za zaščito pred svetlobo.

Neodprtih napolnjenih injekcijskih brizg ni potrebno imeti v hladilniku, lahko jih namreč hranite v prostoru pri temperaturi, nižji od 25°C, vendar ne več kot pet dni. Spremenjeni rok uporabnosti za shranjevanje brizg izven hladilnika, pri temperaturi, nižji od 25°C, ne sme preseči roka uporabnosti, ki naveden na obojnini. Če napolnjene injekcijske brizge hranite izven hladilnika, pri temperaturi, nižji od 25°C, jih morate po preteku petih dni zavreči.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Napolnjene injekcijske brizge iz stekla tipa I z gumijastim zamaškom iz bromobutila, igla dimenzije 27 (gauge) iz nerjavnega jekla, ki je zaščitena z naravno trdo gumo in polistirenom, bat iz polistirena in zaščitni pokrovček za iglo. Na voljo so pakiranja s 6 napolnjenimi injekcijskimi brizgami.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Pri subkutani uporabi je treba mesto injiciranja za vsako aplikacijo izmenično menjati.

Napolnjeno injekcijsko brizgo pred uporabo preglejte. Uporabite jo lahko le, če je raztopina v njej bistra, brezbarvna, ne vsebuje vidnih trdnih delcev in ima gostoto, podobno vodi.

Injekcijske brizge ne pretresajte. Dolgotrajno močno stresanje lahko denaturira učinkovino.

Injekcijska brizga je opremljena z zaščitnim pokrovčkom za iglo, ki preprečuje vbode z iglo. To ne vpliva na uporabo brizge, brizgo pa lahko v pripravi vrtite. Vbrizgajte si določeni odmerek. Po uporabi bo zaščitni pokrovček pokril iglo, ko potegnete bat nazaj. Brizgo namestite v prvotni položaj, tako da bo celotna igla zaščitena z zaščitnim pokrovčkom.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/02/211/005

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve pridobitve dovoljenja za promet: 18. marec 2002
Datum zadnjega podaljšanja dovoljenja za promet: 18. marec 2007

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA)
<http://www.ema.europa.eu/>.

DODATEK II

**A. IZDELOVALEC BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN
METNIK DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA, ODGOVOREN ZA
SPROŠČANJE SERIJE**

B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

A. IMETNIK DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE

Ime in naslov izdelovalca biološke zdravilne učinkovine

Lonza Biologics, plc
228 Bath Road
Slough
Berkshire SL1 4DX
Velika Britanija

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serije

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

B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE, PREDPISANI IMETNIKU DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Izdaja zdravila je le pod omejenimi pogoji in na recept (Glej Dodatek I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

- **POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE VARNE IN UČINKOVITE UPORABE ZDRAVILA**

Navedba smiselno ni potrebna.

- **DRUGI POGOJI**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se obvezuje, da bo izvajal študije in dodatne farmakovigilančne dejavnosti, ki so opisane v Farmakovigilančnem načru.

Do začetka 3-letnega cikla oddajanja PSUR-ov je treba letno predložiti dopolnjen Načrt upravljanja tveganja v skladu s Smernicami za sisteme upravljanja tveganja pri zdravilih za uporabo v humani medicini Odbora za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP).

DODATEK III

OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI ZUNANJA OVOJNINA

1. IME ZDRAVILA

Dynepo 1.000 i.e./0,5 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
epoetin delta

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN
--

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 1.000 i.e. učinkovine, epoetina delta, na 0,5 ml odmerka (2.000 i.e./ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat, natrijev klorid, polisorbit 20 in voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBNOST

Raztopina za injiciranje, 0,5 ml epoetina delta v napolnjeni injekcijski brizgi; velikost pakiranja: 6 brizg.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za intravensko ali subkutano uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Uporabite samo bistro in brezbarvno raztopino. Pred uporabo preberite priložena navodila za uporabo.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA
--

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE
--

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte. Brizge shranjujte v zunanji ovojnini, za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Samo za enkratno uporabo. Ne uporabljajte preostale tekočine.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/02/211/001

13. SERIJSKA ŠTEVILKA

Lot

14. NAČIN/REŽIM IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI, ZAPISANI V BRAILLOVI PISAVI

Dynepo 1000

OSNOVNI PODATKI, KI MORAJO BITI ZABELEŽENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Dynepo 1.000 i.e./0,5ml
Injekcija
epoetin delta

2. NAZIV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. SERIJSKA ŠTEVILKA

Lot

5. DRUGI PODATKI

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA INJEKCIJSKI BRIZGI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Dynepo 1.000 i.e./0,5 ml
Injekcija
epoetin delta
i.v./s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. SERIJSKA ŠTEVILKA

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,5 ml (2.000 i.e./ml)

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI ZUNANJA OVOJNINA

1. IME ZDRAVILA

Dynepo 2.000 i.e./0,5 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
epoetin delta

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN
--

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 2.000 i.e. učinkovine, epoetina delta, na 0,5 ml odmerka (4.000 i.e./ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat, natrijev klorid, polisorbit 20 in voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBNOST

Raztopina za injiciranje, 0,5 ml epoetina delta v napolnjeni injekcijski brizgi; velikost pakiranja: 6 brizg.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za intravensko ali subkutano uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Uporabite samo bistro in brezbarvno raztopino. Pred uporabo preberite priložena navodila za uporabo.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA
--

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE
--

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte. Brizge shranjujte v zunanji ovojnini, za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Samo za enkratno uporabo. Ne uporabljajte preostale tekočine.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/02/211/002

13. SERIJSKA ŠTEVILKA

Lot

14. NAČIN/REŽIM IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI, ZAPISANI V BRAILLOVI PISAVI

Dynepo 2000

OSNOVNI PODATKI, KI MORAJO BITI ZABELEŽENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Dynepo 2.000 i.e./0,5ml
Injekcija
epoetin delta

2. NAZIV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. SERIJSKA ŠTEVILKA

Lot

5. DRUGI PODATKI

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA INJEKCIJSKI BRIZGI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Dynepo 2.000 i.e./0,5 ml
Injekcija
epoetin delta
i.v./s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. SERIJSKA ŠTEVILKA

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,5 ml (4.000 i.e./ml)

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI ZUNANJA OVOJNINA

1. IME ZDRAVILA

Dynepo 3.000 i.e./0,3 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
epoetin delta

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN
--

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 3.000 i.e. učinkovine, epoetina delta, na 0,3 ml odmerka (10.000 i.e./ml).

3 SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat, natrijev klorid, polisorbit 20 in voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBNOST

Raztopina za injiciranje, 0,3 ml epoetina delta v napolnjeni injekcijski brizgi; velikost pakiranja: 6 brizg.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za intravensko ali subkutano uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Uporabite samo bistro in brezbarvno raztopino. Pred uporabo preberite priložena navodila za uporabo.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA
--

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE
--

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte. Brizge shranjujte v zunanji ovojni, za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Samo za enkratno uporabo. Ne uporabljajte preostale tekočine.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/02/211/003

13. SERIJSKA ŠTEVILKA

Lot

14. NAČIN/REŽIM IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI, ZAPISANI V BRAILLOVI PISAVI

Dynepo 3000

OSNOVNI PODATKI, KI MORAJO BITI ZABELEŽENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Dynepo 3.000 i.e./0,3ml
Injekcija
epoetin delta

2. NAZIV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. SERIJSKA ŠTEVILKA

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA INJEKCIJSKI BRIZGI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Dynepo 3.000 i.e./0,3 ml
Injekcija
epoetin delta
i.v./s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. SERIJSKA ŠTEVILKA

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,3 ml (10.000 i.e./ml)

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI ZUNANJA OVOJNINA

1. IME ZDRAVILA

Dynepo 4.000 i.e./0,4 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
epoetin delta

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN
--

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 4.000 i.e. učinkovine, epoetina delta, na 0,4 ml odmerka (10.000 i.e./ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat, natrijev klorid, polisorbit 20 in voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBNOST

Raztopina za injiciranje, 0,4 ml epoetina delta v napolnjeni injekcijski brizgi; velikost pakiranja: 6 brizg.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za intravensko ali subkutano uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Uporabite samo bistro in brezbarvno raztopino. Pred uporabo preberite priložena navodila za uporabo.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA
--

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE
--

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte. Brizge shranjujte v zunanji ovojni, za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Samo za enkratno uporabo. Ne uporabljajte preostale tekočine.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/02/211/004

13. SERIJSKA ŠTEVILKA

Lot

14. NAČIN/REŽIM IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI, ZAPISANI V BRAILLOVI PISAVI

Dynepo 4000

OSNOVNI PODATKI, KI MORAJO BITI ZABELEŽENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Dynepo 4.000 i.e./0,4ml
Injekcija
epoetin delta

2. NAZIV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. SERIJSKA ŠTEVILKA

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA INJEKCIJSKI BRIZGI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Dynepo 4.000 i.e./0,4 ml
Injekcija
epoetin delta
i.v./s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. SERIJSKA ŠTEVILKA

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,4 ml (10.000 i.e./ml)

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI ZUNANJA OVOJNINA

1. IME ZDRAVILA

Dynepo 5.000 i.e./0,5 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
epoetin delta

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN
--

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 5.000 i.e. učinkovine, epoetina delta, na 0,5 ml odmerka (10.000 i.e./ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat, natrijev klorid, polisorbit 20 in voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBNOST

Raztopina za injiciranje, 0,5 ml epoetina delta v napolnjeni injekcijski brizgi; velikost pakiranja: 6 brizg.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za intravensko ali subkutano uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Uporabite samo bistro in brezbarvno raztopino. Pred uporabo preberite priložena navodila za uporabo.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA
--

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE
--

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte. Brizge shranjujte v zunanji ovojni, za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Samo za enkratno uporabo. Ne uporabljajte preostale tekočine.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/02/211/010

13. SERIJSKA ŠTEVILKA

Lot

14. NAČIN/REŽIM IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI, ZAPISANI V BRAILLOVI PISAVI

Dynepo 5000

OSNOVNI PODATKI, KI MORAJO BITI ZABELEŽENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Dynepo 5.000 i.e./0,5ml
Injekcija
epoetin delta

2. NAZIV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. SERIJSKA ŠTEVILKA

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA INJEKCIJSKI BRIZGI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Dynepo 5.000 i.e./0,5 ml
Injekcija
epoetin delta
i.v./s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. SERIJSKA ŠTEVILKA

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,5 ml (10.000 i.e./ml)

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
ZUNANJA OVOJNINA

1. IME ZDRAVILA

Dynepo 6.000 i.e./0,3 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
epoetin delta

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 6.000 i.e. učinkovine, epoetina delta, na 0,3 ml odmerka (20.000 i.e./ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat, natrijev klorid, polisorbat 20 in voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBNOST

Raztopina za injiciranje, 0,3 ml epoetina delta v napolnjeni injekcijski brizgi; velikost pakiranja: 6 brizg.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za intravensko ali subkutano uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Uporabite samo bistro in brezbarvno raztopino. Pred uporabo preberite priložena navodila za uporabo.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte. Brizge shranjujte v zunanji ovojni, za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Samo za enkratno uporabo. Ne uporabljajte preostale tekočine.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/02/211/011

13. SERIJSKA ŠTEVILKA

Lot

14. NAČIN/REŽIM IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI, ZAPISANI V BRAILLOVI PISAVI

Dynepo 6000

OSNOVNI PODATKI, KI MORAJO BITI ZABELEŽENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Dynepo 6.000 i.e./0,3ml
Injekcija
epoetin delta

2. NAZIV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. SERIJSKA ŠTEVILKA

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA INJEKCIJSKI BRIZGI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Dynepo 8.000 i.e./0,4 ml
Injekcija
epoetin delta
i.v./s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. SERIJSKA ŠTEVILKA

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,4 ml (20.000 i.e./ml)

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
ZUNANJA OVOJNINA

1. IME ZDRAVILA

Dynepo 8.000 i.e./0,4 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
epoetin delta

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 8.000 i.e. učinkovine, epoetina delta, na 0,4 ml odmerka (20.000 i.e./ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat, natrijev klorid, polisorbit 20 in voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBNOST

Raztopina za injiciranje, 0,4 ml epoetina delta v napolnjeni injekcijski brizgi; velikost pakiranja: 6 brizg.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za intravensko ali subkutano uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Uporabite samo bistro in brezbarvno raztopino. Pred uporabo preberite priložena navodila za uporabo.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte. Brizge shranjujte v zunanji ovojnini, za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Samo za enkratno uporabo. Ne uporabljajte preostale tekočine.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/02/211/012

13. SERIJSKA ŠTEVILKA

Lot

14. NAČIN/REŽIM IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI, ZAPISANI V BRAILLOVI PISAVI

Dynepo 8000

OSNOVNI PODATKI, KI MORAJO BITI ZABELEŽENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Dynepo 8.000 i.e./0,4ml
Injekcija
epoetin delta

2. NAZIV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. SERIJSKA ŠTEVILKA

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA INJEKCIJSKI BRIZGI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Dynepo 8.000 i.e./0,4 ml
Injekcija
epoetin delta
i.v./s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. SERIJSKA ŠTEVILKA

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,4 ml (20.000 i.e./ml)

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
ZUNANJA OVOJNINA

1. IME ZDRAVILA

Dynepo 10.000 i.e./0,5 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
epoetin delta

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 10.000 i.e. učinkovine, epoetina delta, na 0,5 ml odmerka (20.000 i.e./ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat, natrijev klorid, polisorbat 20 in voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBNOST

Raztopina za injiciranje, 0,5 ml epoetina delta v napolnjeni injekcijski brizgi; velikost pakiranja: 6 brizg.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za intravensko ali subkutano uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Uporabite samo bistro in brezbarvno raztopino. Pred uporabo preberite priložena navodila za uporabo.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte. Brizge shranjujte v zunanji ovojnini, za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Samo za enkratno uporabo. Ne uporabljajte preostale tekočine.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/02/211/005

13. SERIJSKA ŠTEVILKA

Lot

14. NAČIN/REŽIM IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI, ZAPISANI V BRAILLOVI PISAVI

Dynepo 10000

OSNOVNI PODATKI, KI MORAJO BITI ZABELEŽENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Dynepo 10.000 i.e./0,5ml
Injekcija
epoetin delta

2. NAZIV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. SERIJSKA ŠTEVILKA

Lot

5. DRUGI PODATKI

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA INJEKCIJSKI BRIZGI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Dynepo 10.000 i.e./0,5 ml
Injekcija
epoetin delta
i.v./s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. SERIJSKA ŠTEVILKA

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,5 ml (20.000 i.e./ml)

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

NAVODILO ZA UPORABO

Dynepo 1.000 i.e./0,5 ml raztopine za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Dynepo 2.000 i.e./0,5 ml raztopine za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Dynepo 3.000 i.e./0,3 ml raztopine za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Dynepo 4.000 i.e./0,4 ml raztopine za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Dynepo 5.000 i.e./0,5 ml raztopine za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Dynepo 6.000 i.e./0,3 ml raztopine za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Dynepo 8.000 i.e./0,4 ml raztopine za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Dynepo 10.000 i.e./0,5 ml raztopine za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
epoetin delta

Pred uporabo natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate kakršna koli dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je Dynepo in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili Dynepo
3. Kako jemati zdravilo Dynepo
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Dynepo
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE DYNEPO IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Epoetin delta je človeški eritropoetin, pridobljen iz linije človeških celic s posebnim tehnološkim postopkom, gensko aktivacijo. Epoetin delta je hormon, ki spodbuja nastajanje rdečih krvnih celic (eritrocitov) v kostnem mozgu. Rdeče krvne celice so zelo pomembne, ker vsebujejo beljakovino hemoglobin, ki prenaša kisik po telesu.

Dynepo se uporablja za zdravljenje simptomov anemije (ki vključujejo utrujenost, oslABLjenost in zasoplost), ki je povezana s kronično ledvično odpovedjo pri odraslih bolnikih. Anemija je bolezen krvi, za katero je značilno zmanjšanje števila rdečih krvnih celic. Dynepo se lahko uporablja pri bolnikih, ki so na dializi (postopek za čiščenje krvi), in pri tistih, ki niso.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE UPORABILI DYNEPO

Ne uporabljajte zdravila Dynepo

- če ste alergični na (preobčutljivi za) epoetin delta ali katerikoli pomožno Dynepa,
- če imate težave z obvladovanjem krvnega tlaka.

Pri uporabi zdravila Dynepo bodite posebno pozorni

Zdravnik bo pri vas natančno spremljal raven hemoglobina, da bo ostala v ciljnem območju od 10 do 12 g/dl, zato bo morda moral zaradi tega spremeniti odmerjanje Dynepa.

Občasno so lahko posamezne vrednosti hemoglobina nad ali pod to priporočeno ciljno koncentracijo. Vaš zdravnik bo prilagodil odmerjanje tako, da ravni hemoglobina ne bodo stalno nad 12 g/dl, kar je lahko povezano z večjim tveganjem srčno-žilnih dogodkov (npr. srčnega infarkta).

Pred zdravljenjem z Dynepom in med zdravljenjem z njim je treba skrbno nadzirati krvni tlak. Če se krvni tlak zviša, vam bo zdravnik morda predpisal zdravila za znižanje krvnega tlaka ali zvečal odmere takšnih zdravil, ki jih že jemljete. Morda bo treba tudi zmanjšati odmerek Dynepa ali za krajši čas prekiniti zdravljenje z njim.

Če doživite močan glavobol, oster migrenski glavobol ali napad krčev, morate nemudoma k zdravniku. Lahko gre za posledico močno zvišanega krvnega tlaka.

Zdravnik bo med zdravljenjem z Dynepom nadzoroval koncentracijo železa v vaši krvi in vam morda predpisal dodatke železa.

Zdravnik bo tudi nadzoroval koncentracijo različnih drugih snovi v vaši krvi, med drugim koncentracijo kreatinina in kalija.

Med dializo je pogosto treba zvečati odmerek antikoagulantnih zdravil, ker lahko zvečano število rdečih krvnih celic povzroči zamašitev dializnih cevk.

Dynepo utegne biti neprimeren za bolnike, mlajše od 18 let, in za bolnike, ki imajo težave z ledvicami ali jetri.

Zdrave osebe ne smejo uporabljati Dynepa. Pojavijo se lahko hudi zapleti na srcu in ožilju, ki so lahko usodni.

Zdravilo Dynepo ni odobreno za zdravljenje bolnikov, obolenih za rakom.

Jemanje drugih zdravil

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Doslej med zdravljenjem z Dynepom ni bilo opisanih medsebojnih delovanj z drugimi zdravili.

Jemanje zdravila Dynepo s hrano in pijačo

Hrana in pijača nimata nobenega učinka na zdravilo.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči, domnevate, da ste noseči, ali če dojite, morate to povedati zdravniku. Zdravnik bo presodil, kakšno zdravljenje je za vas najboljše med nosečnostjo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Niso opaženi nobeni učinki na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

3. KAKO JEMATI ZDRAVILO DYNEPO

Vaš zdravnik ima izkušnje z zdravljenjem odpovedi ledvic in uporabo eritropoetina. Prvi odmerek boste dobili pod zdravniškim nadzorstvom, ker se v redkih primerih lahko pojavi alergijska reakcija.

Dynepo se lahko daje intravensko (v veno) ali subkutano (pod kožo). Bolniki, ki niso na hemodializi, in pri katerih intravenski dostop ni pripravljen, Dynepo ponavadi dobivajo subkutano. Pri subkutani uporabi je treba injekcijsko mesto za vsako injiciranje izmenično menjati.

Zdravnik bo določil odmerek Dynepa in ga individualno prilagodil vašim osebnim potrebam.

Vaš zdravnik mora pri vas ohranjati raven hemoglobina v ciljnem območju od 10 do 12 g/dl. Občasno so lahko posamezne vrednosti hemoglobina nad ali pod to priporočeno ciljno koncentracijo, vendar ne

smejo biti stalno nad 12 g/dl. Natančno vas bodo spremljali, da bodo zagotovili uporabo najmanjšega odmerka Dynepa, ki omogoča zadosten nadzor simptomov anemije.

Pri jemanju zdravila Dynepo natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Pri intravenski uporabi je običajni začetni odmerek 50 i.e./kg trikrat na teden, pri subkutani pa 50 i.e./kg dvakrat na teden.

Vzdrževalni odmerek bo zdravnik nato določil tako, da bo vaša koncentracijo hemoglobina vzdrževal v ciljnem območju.

Zlasti zaradi časa, potrebnega za nastanek novih eritrocitov, lahko od odmerka do izboljšanja anemije minejo približno 4 tedni. Zdravnik odmerka verjetno ne bo spreminjal pogosteje kot enkrat na mesec. Po vsaki spremembi odmerka boste pogosto (enkrat na teden) opravili preiskavo krvi, dokler koncentracija hemoglobina ne doseže ciljnega območja. Potem je treba koncentracijo hemoglobina kontrolirati v rednih presledkih.

Zdravljenje z Dynepom je ponavadi dolgoročno.

Če ste si injicirali več Dynepa, kot bi smeli

Dynepo se lahko uporablja v zelo velikem razponu odmerkov. Če si pomotoma daste prevelik odmerek, to povejte zdravniku. Morda bo treba kontrolirati vašo kri.

Če ste pozabili uporabiti Dynepo

Ne uporabite dvojnega odmerka, če ste pozabili uporabiti prejšnjega. Naslednji odmerek uporabite ob običajnem času.

Če prenehate jemati Dynepo

Zdravilo lahko prenehate jemati samo, če ste se o posledicah pogovorili z zdravnikom ali z medicinsko sestro.

Samoinjiciranje zdravila

Vaš osebni zdravnik se lahko odloči, da bi bilo za vas najbolje, če si sami injicirate zdravilo. Postopek injiciranja vam bosta pokazala zdravnik ali pa medicinska sestra. Ne injicirajte si zdravila, če vam tega ni pokazal strokovno usposobljen zdravstveni delavec.

Za podatke o tem, kako si lahko sami injicirate zdravilo Dynepo, si preberite navodila na koncu teh navodil za uporabo.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Dynepo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Najpogostejši neželeni učinki, (opaženi pri 1% do 10% bolnikov) pri uporabi zdravila Dynepo so:

- Zvišanje krvnega tlaka. Celo bolnikom z normalnim krvnim tlakom se lahko krvni tlak izrazito zviša, obstoječ visok krvni tlak pa se lahko poslabša (glejte poglavje 2, Kaj morate vedeti, preden boste uporabili Dynepo).
- Če ste na hemodializi, se lahko z izboljšanjem anemije (zvečanjem števila eritrocitov) pojavi mašitev dializnih cevok. Za preprečitev takšne zamažitve je pogosto treba zvečati odmerek antikoagulantnih zdravil.
- Glavobol.

Med drugimi, redkejšimi (opaženi pri 0,1% do 1% bolnikov) neželenimi učinki so srbenje, bolečine, reakcije na mestu injiciranja (npr. bolečine in krvavitev), gripi podoben sindrom, driska in slabost v želodcu.

Redko so poročali o napadih krčev (pri manj kot enem od 1000 bolnikov).

Dynepo lahko spremeni sestavo krvi, vključno z zvečanjem števila eritrocitov in trombocitov.

Spremenijo se lahko biokemične vrednosti v krvi, z zvečanjem koncentracije kreatinina in kalija vred.

5. SHRANJEVANJE DYNEPA

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila Dynepo ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini in na nalepki brizge poleg oznake »EXP«. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2°C - 8°C). Vsebnik shranjujte v zunanji ovojnini, za zaščito pred svetlobo. Ne zamrzujte.

Neodprtih napolnjenih injekcijskih brizg ni potrebno imeti v hladilniku, lahko jih namreč hranite v prostoru pri temperaturi, nižji od 25°C, vendar ne več kot pet dni. Obdobje petih dni ne sme preseči roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu in injekcijski brizgi za oznako 'EXP'. Če napolnjene injekcijske brizge hranite izven hladilnika, pri temperaturi, nižji od 25°C, jih morate po preteku petih dni zavreči.

Raztopina je bistra, brezbarvna, podobna vodi in ne vsebuje vidnih delcev. Zdravila ne uporabite, če je raztopina motna ali vsebuje vidne delce. Brizge pred uporabo ne smete pretresati.

Po prvi uporabi brizgo zavrzite.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje Dynepo

- Zdravilna učinkovina je epoetin delta; 0,5 ml raztopine, vsebuje 1.000 i.e. (mednarodnih enot) (2.000 i.e./ml), 0,5 ml raztopine, vsebuje 2.000 i.e. (4.000 i.e./ml), 0,3 ml raztopine, ki vsebuje 3.000 i.e. (10.000 i.e./ml), 0,4 ml raztopine, vsebuje 4.000 i.e. (10.000 i.e./ml), 0,5 ml raztopine, vsebuje 5.000 i.e. (10.000 i.e./ml), 0,3 ml raztopine, vsebuje 6.000 i.e. (20.000 i.e./ml), 0,4 ml raztopine, vsebuje 8.000 i.e. (20.000 i.e./ml), ali 0,5 ml raztopine, vsebuje 10.000 i.e. (20.000 i.e./ml) epoetina delta.
- Pomožne snovi zdravila Dynepo so natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat, polisorbit 20, natrijev klorid in voda za injekcije.

Zdravilo Dynepo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar praktično pomeni, da »ne vsebuje natrija«.

Izgled Dynepo in vsebina pakiranja

Raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi.

Odmerek raztopine je:

- 1.000 i.e. v 0,5 ml

- 2.000 i.e. v 0,5 ml
- 3.000 i.e. v 0,3 ml
- 4.000 i.e. v 0,4 ml
- 5.000 i.e. v 0,5 ml
- 6.000 i.e. v 0,3 ml
- 8.000 i.e. v 0,4 ml
- 10.000 i.e. v 0,5 ml

Na voljo so škatle s šestimi napolnjenimi injekcijskimi brizgami.

Dynepo je bistra, brezbarvna, vodi podobna raztopina za injiciranje, ki vsebuje epoetin delta.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom Shire Pharmaceutical Contracts Ltd, Hampshire International Business Park, Chineham, Basingstoke, Hampshire, RG24 8EP, Velika Britanija.

Izdelovalec je: Shire Human Genetic Therapies AB Äldermansgatan 2, P.O. Box 1117, SE-221 04 Lund, Švedska

Za podrobnejše informacije o tem zdravilu se obrnite na lokalnega zastopnika imetnika dovoljenja za promet z zdravilom .

Belgique/België/Belgien,

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

Luxembourg/Luxemburg

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

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

France

Shire France S.A.
88, rue du Dome
92514 Boulogne-Billancourt Cedex
Tel.: +33 (1) 46 10 90 00

Shire Pharmaceuticals Ltd
Hampshire International Business Park,
Chineham, Basingstoke
Hampshire, RG24 8EP,
Великобритания/Velká
Británie/Storbritannien/Ühendkuningriik/
Ηνωμένο Βασίλειο/United Kingdom/Bretland/
Lielbritānija/Jungtinė
Karalystė/Nagy-Britannia/Verenigd Koninkrijk/
Storbritannia/Wielka Brytania/Marea
Britanie/Velika Britanija/Vel'ká
Británia/Iso-Britannia/Storbritannien
Tel/Tlf/Τηλ/Σίμι /Puh: +44 1256 894 894

Deutschland

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

Portugal

Shire Pharmaceuticals Iberica, S.L.
Paseo Pintor Rosales, 40 Bajo Izda.
28008 Madrid, Espanha
Tel. : +34 91 550 06 91

España

Shire Pharmaceuticals Iberica, S.L.
Paseo Pintor Rosales, 40 Bajo Izda.
28008 Madrid
Tel. : +34 91 550 06 91

Italia

Shire Italia S.p.A
Corso Italia, 29
50123 Firenze
Tel.: + 39 055 288860

Navodilo je bilo odobreno

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA)
<http://www.ema.europa.eu/>.

Podatki o tem, kako si sami injicirate zdravilo Dynepo

V naslednjih navodilih je razloženo, kako si sami injicirate zdravilo Dynepo. Ne poskušajte si injicirati zdravila, če vas o tem nista poučila vaš zdravnik ali medicinska sestra. Zdravilo Dynepo dobite skupaj z zaščitnim pokrovčkom za injekcijsko iglo, zdravnik ali sestra pa vam bosta pokazala, kako ga uporabljati. Če niste prepričani glede samoinjiciranja zdravila ali če imate kakršno koli vprašanje, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Kako sami injicirate Dynepo?

Dvakrat na teden si boste morali dati injekcijo v tkivo pod kožo, kar je znano kot subkutano injiciranje. Odmerek zdravila je odvisen od vaše telesne mase in od tega, kako prenašate zdravilo. Zdravnik ali medicinska sestra vam bosta povedala, kakšen odmerek zdravila potrebujete in kako pogosto si ga morate injicirati.

Kaj vse potrebujete

Da si boste lahko subkutano injicirali zdravilo, boste potrebovali novo, z zdravilom Dynepo napolnjeno injekcijsko brizgo z zaščitnim pokrovčkom za iglo.

Kaj morate storiti preden si injicirate zdravilo?

1. Z zdravilom Dynepo napolnjeno injekcijsko brizgo vzemite iz hladilnika.
2. Ne stresajte napolnjene injekcijske brizge.
3. Preverite, če injekcijska brizga vsebuje pravilen odmerek zdravila, kot ga je predpisal zdravnik.
4. Preverite datum izteka roka uporabnosti na napolnjeni injekcijski brizgi (EXP.). Zdravila ne smete uporabljati če je datum že pretekel zadnji dan navedenega meseca.
5. Preverite izgled zdravila Dynepo. Zdravilo mora biti bistro. Če je zdravilo motno ali če vsebuje delce, ga ne smete uporabiti.
6. Da si boste zdravilo lažje vbrizgali, pustite injekcijsko brizgo stati 30 minut na sobni temperaturi ali pa napolnjeno injekcijsko brizgo nekaj minut rahlo držite v roki. Injekcijske brizge z zdravilom Dynepo **ne segrevajte** na noben drug način (npr. ne segrevajte v mikrovalovni pečici ali v topli vodi).
7. **Ne odstranite** pokrovčka na injekcijski brizgi preden ste pripravljeni za injiciranje.
8. **Dobro si umijte roke.**

Poiščite udoben in dobro osvetljen prostor in si pripravite z zdravilom Dynepo napolnjeno injekcijsko brizgo v doseg rok.

Kako si pripravite injekcijo?

Pred injiciranjem zdravila storite naslednje:

1. Rahlo držite injekcijsko brizgo na obeh straneh priprave in odstranite plastičen pokrovček in gumijasto zaščito z igle ter pazite, da je ne zvijete. Zaščito in pokrovčev povlecite naravnost. Ne dotikate se igle in ne potiskajte bata.
2. V injekcijski brizgi lahko opazite majhen zračni mehurček. Le-tega pred injiciranjem ni potrebno odstraniti, saj pri injiciranju ne povzroča nobene škode.
3. Sedaj lahko uporabite napolnjeno injekcijsko brizgo.

Kam si boste vbrizgali zdravilo?

Najbolj primerna mesta za samoinjiciranje so:

- zgornji del stegen in
- trebuh, razen predelov okoli popka.

Mesto vboda spreminjajte pri vsakem injiciranju in se tako izognite vnetju. Če vam zdravilo daje kdo drug, ga lahko injicira tudi na zadnji strani roke.

Kako si boste injicirali zdravilo?

1. Očistite kožo in s palcem in kazalcem napravite kožno gubo, ne da bi kožo pri tem stiskali.
2. Vbodite iglo v kožo, kot sta vam pokazala zdravnik ali medicinska sestra.
3. Narahlo pritisnite na bat ter preverite, če slučajno niste zadeli žile. Če v injekcijski brizgi vidite kri, odstranite iglo in jo vbodite na drugem mestu.
4. Med držanjem brizge počasi in enakomerno pritiskajte na bat, pri tem pa držite kožno gubo.
5. Prepričajte se, da ste si vbrizgali samo odmerek, ki sta vam ga predpisala zdravnik ali medicinska sestra.
6. Po končanem injiciranju odstranite iglo in spustite kožno gubo.
7. Prenehajte s pritiskanjem na bat in namestite brizgo v prvotni položaj, tako da bo celotna igla zaščitena z zaščitnim pokrovčkom.
8. Vsako injekcijsko brizgo uporabite samo enkrat.

Zapomnite si

Če imate kakršno koli težavo, ne oklevajte in se o tem posvetujte z zdravnikom ali z medicinsko sestro.

Odlaganje rabljenih injekcijskih brizg

Injekcijska brizga Dynepo ima varnostni zamašek, ki preprečuje vbode po uporabi, tako da za odlaganje igel niso potrebni posebni previdnostni ukrepi.