

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Dynepo 1000 UI/0,5 ml, solution injectable en seringue préremplie.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Une seringue préremplie contient 1000 UI par 0,5 ml (2000 UI/ml) de substance active époïétine delta. L'époïétine delta est produite à partir de cellules humaines (HT-1080) par un procédé technologique appelé activation génique.

Pour la liste complète des excipients, voir 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en seringue préremplie.

Limpide, incolore et aqueuse.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Dynepo est indiqué dans le traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez les patients adultes. Il peut être utilisé chez les patients sous dialyse et chez les patients non encore dialysés.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement avec Dynepo devra être initié par des praticiens expérimentés dans le traitement de l'anémie associée à l'IRC.

La dose de Dynepo doit être adaptée individuellement de manière à maintenir le taux d'hémoglobine dans les limites visées de 10 à 12 g/dL.

Les symptômes et séquelles de l'anémie peuvent varier en fonction de l'âge, du sexe et du poids général de la maladie; il est nécessaire qu'un médecin évalue individuellement l'évolution clinique et l'état d'un patient. Dynepo devra être administré par voie sous-cutanée ou intraveineuse afin de limiter le taux d'hémoglobine à 12 g/dL (7.5 mmol/L). La voie sous-cutanée est préférable chez les patients non hémodialysés, afin d'éviter de ponctionner des veines périphériques.

En raison de la variabilité intra-patient, on peut observer occasionnellement des valeurs individuelles d'hémoglobine pour un patient situées au-delà et en-deçà du taux souhaité. La variabilité du taux d'hémoglobine devra être prise en compte la gestion de la dose, en considérant la limite visée pour l'hémoglobine comprise entre 10 g/dL (6.2 mmol/l) et 12g/dL (7.5 mmol/l). Il convient d'éviter un taux continu d'hémoglobine supérieur à 12 g/dL (7.5 mmol/l) ; des conseils sont fournis ci-dessous (cf. paragraphe Gestion de la dose ci-après) afin d'opérer un ajustement approprié de la dose lorsque les valeurs d'hémoglobine dépassent 12 g/dL (7.5mmol/l).

Il convient d'éviter toute augmentation du taux d'hémoglobine supérieure à 2 g/dL (1.25 mmol/l) sur une période de quatre semaines. Si tel est le cas, il faudra procéder à un ajustement approprié de la dose.

Les patients devront faire l'objet d'une étroite surveillance afin de garantir que la dose adaptée la plus faible de Dynepo est utilisée dans le but de contrôler de manière adéquate les symptômes de l'anémie.

Gestion de la dose

La dose initiale est de 50 UI/kg trois fois par semaine en administration intraveineuse et de 50 UI/kg deux fois par semaine en administration sous-cutanée.

Il n'est pas utile d'utiliser l'érythropoïétine pendant les trois premiers mois suivant la mise en route d'une dialyse péritonéale, en raison de l'augmentation du taux d'hémoglobine qui survient souvent durant cette période.

Il faudra attendre suffisamment longtemps pour pouvoir déterminer la réponse du patient à la dose de Dynepo administrée avant d'ajuster cette dernière. En raison du temps requis pour l'érythropoïèse, un intervalle d'environ 4 semaines peut être nécessaire entre le moment de l'ajustement de la dose (début de traitement, augmentation, diminution ou arrêt) et un changement significatif du taux d'hémoglobine. En conséquence, la fréquence de l'ajustement de la dose ne devra pas dépasser une fois par mois, sauf indication clinique contraire.

La dose devra être diminuée de 25 % - 50 % ou le traitement provisoirement interrompu puis réintroduit à un dosage plus faible si :

- Le taux d'hémoglobine atteint ou dépasse 12 g/dl ou
- L'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl par période de 4 semaines.

La dose devra être augmentée de 25 % - 50 % si :

- Le taux d'hémoglobine descend au dessous de 10 g/dl et
- L'augmentation du taux d'hémoglobine est inférieure à 0.7 g/dl par période de 4 semaines.

Administration

Dynepo peut être administré par voie intraveineuse ou sous-cutanée. Une auto-administration sous-cutanée est possible après avoir reçu une formation par le personnel médical.

La dose hebdomadaire requise administrée en sous-cutané est inférieure à celle administrée en intraveineux.

Pour une injection sous-cutanée, toute la longueur de l'aiguille doit être introduite perpendiculairement dans un pli cutané tenu entre le pouce et l'index pendant toute la durée de l'injection.

Éliminer la seringue après la première et unique utilisation.

Populations spéciales

Dynepo n'est pas indiqué pour la prise en charge de l'anémie associée au cancer.

Aucun ajustement spécial de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés.

Les patients présentant une pathologie à hématies falciformes homozygote et une insuffisance rénale, doivent, autant que possible, être maintenus à une concentration totale d'hémoglobine comprise entre 7 et 9 g/dl.

L'expérience chez les enfants est limitée.

En raison d'expérience clinique limitée, l'efficacité et l'innocuité de Dynepo n'ont pu être évaluées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
Hypertension artérielle non contrôlée.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique, la concentration d'entretien en hémoglobine ne devra pas dépasser la limite supérieure de la concentration en hémoglobine visée et recommandée à la Section 4.2.

Dans le cadre des essais cliniques, un risque accru de décès et d'accidents cardiovasculaires graves a été observé lorsque des agents stimulant l'érythropoïèse (ASE) étaient administrés afin de cibler un taux supérieur à 12 g/dL (7.5 mmol/l).

Les essais cliniques contrôlés n'ont pas montré de bénéfices significatifs attribuables à l'administration d'époïétines lorsque la concentration d'hémoglobine dépassait le niveau nécessaire pour contrôler les symptômes de l'anémie et éviter une transfusion sanguine.

Hypertension

La plupart des patients souffrant d'une insuffisance rénale chronique ont des antécédents d'hypertension. Les patients traités avec Dynepo peuvent présenter une augmentation de la pression artérielle ou une aggravation de l'hypertension existante.

Ainsi, chez les patients traités avec Dynepo, des mesures spéciales de surveillance et de contrôle de la pression artérielle devront être mises en place. La pression artérielle devra être contrôlée de manière adéquate avant et pendant le traitement de manière à éviter des complications graves comme une crise hypertensive avec symptômes à type d'encéphalopathie et les complications qui lui sont liées (crises d'épilepsie, accident vasculaire-cérébral). Si de telles réactions surviennent, elles doivent être suivies immédiatement d'un examen par un médecin et d'un séjour en soins intensifs. Une attention particulière devra être portée aux maux de tête soudains et aigus semblables à des migraines qui devront être considérés comme un signe précurseur possible.

Les augmentations de la pression artérielle peuvent nécessiter un traitement par antihypertenseurs ou l'augmentation de la dose d'une médication antihypertensive existante. Une réduction de la dose de Dynepo administrée doit également être envisagée. Si les valeurs de la pression artérielle restent élevées, une interruption temporaire du traitement par Dynepo peut être nécessaire.

Une fois l'hypertension contrôlée avec un traitement plus adéquate, le traitement par Dynepo pourra être repris à une plus faible dose.

Détermination du fer

Pendant le traitement avec Dynepo, une déficience absolue ou fonctionnelle en fer peut survenir. C'est la raison la plus fréquente à la réponse incomplète à un traitement par érythropoïétine.

Ainsi, avant et pendant le traitement avec Dynepo, les réserves en fer du patient, y compris le taux de saturation de la transferrine et la ferritine sérique, devront être déterminées. Le taux de saturation de la transferrine devrait être de 20% au moins, et la ferritine devrait être de 100 ng/ml au moins. Si le taux de saturation de la transferrine chute en deçà de 20%, ou si la concentration de ferritine descend en dessous de 100 ng/ml, une supplémentation en fer devra être administrée. Tous les patients requerront, à la longue, une supplémentation ferrique pour augmenter ou maintenir la saturation de la transferrine et la ferritinémie à des taux qui assureront de manière adéquate l'érythropoïèse stimulée par Dynepo.

Chez des patients résistants ou mauvais répondeurs à l'érythropoïétine, présentant un échec à la dose de 20000 UI/ semaine, la présence d'une anémie doit être explorée, en orientant notamment le patient vers un hématologiste.

Chez les patients présentant une réponse inappropriée au traitement par Dynepo malgré un taux de fer normal, les paramètres suivants devront être examinés puis traités, le cas échéant :

- Infection/inflammation
- Sang occulte dans les selles
- Hyperparathyroïdisme/ ostéodystrophie rénale
- Intoxication à l'aluminium
- Hémoglobinopathies telles que thalassémie ou anémie à hématies falciformes
- déficiences en vitamines, comme l'acide folique ou la vitamine B12
- Hémolyse
- Maladies malignes parmi lesquelles myélomes multiples et syndrome myélodysplastique
- Malnutrition

Contrôles biologiques

Il est recommandé d'effectuer régulièrement un hématogramme complet et une numération plaquettaire.

Le taux d'hémoglobine devra être déterminé une fois par semaine jusqu'à ce qu'il se stabilise dans les limites visées et que la dose d'entretien soit établie. Après tout ajustement de la dose, le taux d'hémoglobine devra être déterminé une fois par semaine jusqu'à stabilisation dans les limites visées. Il devra ensuite être contrôlé à intervalles réguliers.

Les valeurs de biochimie sérique, comme la créatinine et le potassium devront être déterminées régulièrement au cours du traitement avec Dynepo.

Autre

En raison de réactions anaphylactoïdes pouvant survenir avec l'érythropoïétine et bien qu'aucune de ces réactions n'ait été observée avec Dynepo, il est recommandé d'administrer la première dose sous surveillance médicale.

L'utilisation de Dynepo chez les patients présentant une néphrosclérose et non encore dialysés devra être définie individuellement, une accélération possible de la progression de l'insuffisance rénale ne pouvant être totalement exclue.

Au cours de l'hémodialyse, les patients traités avec Dynepo peuvent nécessiter une augmentation des traitements anticoagulants pour prévenir toute obturation du shunt artério-veineux.

L'utilisation détournée de l'époïétine par des personnes saines peut conduire à une augmentation excessive de l'hémoglobine et de l'hématocrite. Cet effet peut être associé à des complications cardiovasculaires mettant en jeu le pronostic vital.

4.5 Interaction avec d'autres médicament et autres formes d'interaction

Aucune étude d'interaction n'a été conduite.

Aucune interaction n'a été rapportée pendant le traitement avec Dynepo au cours des essais cliniques.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse : Les études chez l'animal sont insuffisantes en ce qui concerne les effets sur la grossesse (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel pour l'être humain est inconnu. Il faudra agir avec précaution en cas de prescription aux femmes enceintes. En cas d'utilisation pendant la grossesse, une supplémentation en fer doit être envisagée chez la mère.

Allaitement : Le passage dans le lait de Dynepo n'est pas connu. Comme de nombreux composés sont excrétés dans le lait, l'administration de Dynepo chez la femme qui nourrit un enfant au sein doit être faite avec prudence.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Dynepo a peu ou pas d'effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Un effet indésirable peut être attendu chez près de 10 % des patients. Les effets les plus fréquents sont : hypertension, thrombose associée à l'accès vasculaire et céphalées. L'expérience clinique de l'époïétine semble indiquer que le risque d'hypertension et de thrombose peut être réduit par titration de la dose pour maintenir un taux d'hémoglobine compris entre 10 et 12 g/dl.

La fréquence des événements indésirables qui ont été observés pendant le traitement par Dynepo est présentée dans le tableau ci-dessous. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité :

<u>Systèmes</u>	<u>Fréquents</u> <u>(> 1/100, < 1/10)</u>	<u>Peu fréquents</u> <u>(> 1/1.000, < 1/100)</u>	<u>Rares</u> <u>(> 1/10 000,</u> <u>≤ 1/1 000)</u>
Affections hématologiques et du système lymphatique		Polyglobulie, Thrombocytose	
Affections du système nerveux	Céphalées		Convulsions
Affections vasculaires	Hypertension		
Affections gastro-intestinales		Diarrhées Nausées	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Thrombose des voies d'accès	Douleur Réaction au point d'injection (douleur, hémorragie) Syndrome grippal	

On a observé des augmentations des valeurs sériques de la créatinine et du potassium (voir section 4.4).

4.9 Surdosage

La dose maximale d'époïétine delta pouvant être administrée en toute sécurité en dose unique ou répétée n'a pas été déterminée.

Le traitement peut donner lieu à une polyglobulie si le taux d'hémoglobine/l'hématocrite ne sont pas contrôlés avec attention et si la dose n'est pas ajustée de manière adéquate. Si les limites visées sont dépassées, le traitement par époïétine delta devra être temporairement interrompu jusqu'au retour du taux d'hémoglobine/de l'hématocrite dans les limites visées. L'époïétine delta pourra alors être reprise à une dose inférieure (voir section 4.2).

Si une polyglobulie survient, les méthodes conventionnelles (phlébotomie) peuvent être indiquées pour diminuer le taux d'hémoglobine.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antianémique (code ATC)-B03XA.

L'érythropoïétine est une glycoprotéine qui stimule la formation d'érythrocytes à partir des précurseurs du compartiment médullaire des cellules souches. Elle agit comme un facteur stimulant la mitose et une hormone de différenciation.

L'efficacité biologique de l'érythropoïétine a été démontrée après son administration intraveineuse et sous-cutanée chez différents modèles animaux *in vivo* (rats et chiens). Après administration d'époïétine

delta, le nombre d'érythrocytes, le taux d'hémoglobine, le nombre des réticulocytes et le taux d'incorporation ⁵⁹Fe augmentent.

Durant les études cliniques, aucun signe de développement d'anticorps neutralisant l'époïétine delta, basé sur une réponse clinique, n'a été observé chez l'homme.

Lorsque le traitement est suspendu, les paramètres érythropoïétiques tendent à retourner vers les taux de base durant la période de récupération de 1 à 3 mois. L'administration sous-cutanée se traduit par un modèle de stimulation érythropoïétique similaire à celui induit par l'administration intraveineuse.

Patients cancéreux

Dynepo n'est pas indiqué dans la gestion de l'anémie associée au cancer.

L'érythropoïétine est un facteur de croissance qui stimule principalement la production des globules rouges. Les récepteurs à l'érythropoïétine peuvent être exprimés à la surface de toute une série de cellules tumorales.

La survie et la progression tumorale ont été examinées dans le cadre de cinq grandes études contrôlées sur l'époïétine alfa, bêta et la darbépoïétine alfa, et menées sur un total de 2 833 patients ; quatre de ces études étaient menées en double-aveugle et contrôlées contre placebo, et une en ouvert. Deux études ont recruté des patients sous chimiothérapie. La concentration visée d'hémoglobine dans deux des études était >13 g/dL, et comprise entre 12 et 14 g/dL dans les trois autres. L'étude en ouvert n'a mis en relief aucune différence dans la survie globale entre les patients traités par érythropoïétine humaine recombinante et les contrôles. Dans les quatre études contrôlées contre placebo, les taux de risque pour la survie globale étaient compris entre 1.25 et 2.47 en faveur des contrôles. Ces études ont montré une mortalité excessive systématique inexplicée, statistiquement significative, chez les patients atteints d'anémie associée à divers types fréquents de cancers et ayant reçu de l'érythropoïétine humaine recombinante par comparaison avec les contrôles. Les écarts d'incidence de thrombose et de complications s'y rapportant, ne permettent pas d'expliquer de manière satisfaisante, en termes de survie globale lors des essais, les résultats entre les patients recevant de l'érythropoïétine humaine recombinante et ceux du groupe de contrôle

On a également procédé à un examen systématique impliquant plus de 9 000 patients cancéreux participant à 57 essais cliniques. La méta-analyse des données relatives à la survie globale a estimé le taux de risque à 1.08 en faveur des contrôles (95 % IC : 0.99, 1.18 ; 42 essais et 8 167 patients). On a observé un risque relatif plus élevé d'événements thromboemboliques (RR 1.67, 95 % IC : 1.35, 2.06, 35 essais et 6 769 patients) chez les patients traités par érythropoïétine humaine recombinante. On dispose ainsi d'une preuve cohérente pour suggérer que les patients cancéreux traités par érythropoïétine humaine recombinante puissent être exposés à des dommages plus importants. Il n'a pas été clairement établi dans quelle mesure ces résultats s'appliquaient à l'administration de l'érythropoïétine humaine recombinante pour les patients cancéreux, traités par chimiothérapie afin d'atteindre des concentrations d'hémoglobine inférieures à 13 g/dL, dès lors que peu de patients présentant ces caractéristiques avaient été inclus dans les données examinées. Les résultats en termes de survie ainsi que la progression tumorale chez les patients cancéreux traités par Dynepo en raison d'une anémie associée à une insuffisance rénale chronique n'ont pas été étudiés. Il n'a pas été clairement établi dans quelle mesure les résultats observés dans le cadre des études cliniques évoquées précédemment s'appliquaient à cette population de patients, en considérant tout particulièrement le fait que les dosages administrés pour l'indication rénale sont plus faibles que dans le cas d'un cancer.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques de l'érythropoïétine après une administration d'époïétine delta ont été examinées à la fois chez des volontaires sains et des patients atteints d'insuffisance rénale chronique. A la suite d'une administration de doses i.v., le volume de distribution approche le volume sanguin total et se situe entre 0.063 et 0.097 l/kg. La demi-vie se situe entre 4.7 et 13.2 heures chez les patients. La demi-vie est approximativement 50% plus courte chez les sujets sains. Les concentrations d'érythropoïétine sériques mesurées restent constantes pendant au moins 24 heures après

administration de doses entre 50 UI/kg et 300 UI/kg. L'exposition à l'érythropoïétine après une administration d'époïétine delta augmente proportionnellement chez les patients recevant des doses de 50 UI/kg à 300 UI/kg par voie intraveineuse. Aucune accumulation d'époïétine delta n'a été observée après une administration i.v. répétée trois fois par semaine.

Les pics sériques d'époïétine delta administrée en sous-cutanée apparaissent dans les 8 à 36 heures suivant l'injection. La demi-vie de l'époïétine delta administrée en sous-cutanée est prolongée comparée à une administration i.v., et s'étale entre 27 et 33 heures. La biodisponibilité de l'époïétine delta administrée en sous-cutanée est comprise entre 26% et 36%.

5.3 Données de sécurité précliniques

Des études animales conduites avec Dynepo ainsi qu'avec l'époïétine alpha chez des rates et des lapines gestantes n'ont montré aucun effet tératogène, mais ont indiqué des effets réversibles liés à la classe sur la croissance et sur l'hématopoïèse chez la progéniture.

Dans des études non cliniques, des effets ont été observés uniquement à des doses nettement supérieures à la dose maximale chez l'homme, suggérant une faible pertinence clinique chez ce dernier.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Phosphatemonosodique, monohydraté
Phosphatedisodique, heptahydraté
Polysorbate 20
Chlorure de sodium
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre +2 °C et +8 °C). Ne pas congeler. Conserver les seringues dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Les seringues préremplies non ouvertes peuvent être conservées non réfrigérées mais à une température ne dépassant pas 25 °C pendant une période maximum de 5 jours. La date de péremption révisée pour la conservation à une température ne dépassant pas 25 °C ne peut être au-delà de la date de péremption établie conformément à la durée de conservation de 24 mois. Après avoir été conservées à une température ne dépassant pas 25 °C pendant 5 jours, les seringues préremplies doivent être jetées.

6.5 Nature et contenu de l'emballage

Seringues préremplies (verre de Type 1) avec un bouchon (caoutchouc bromobutyl), une aiguille (acier inoxydable) de 27 gauge munie d'un capuchon protecteur (caoutchouc naturel rigide et polystyrène), une tige de piston (polystyrène) et un dispositif de sécurité de l'aiguille. Des boîtes de 6 seringues préremplies sont disponibles.

6.6 Précautions particulières pour l'élimination des médicaments non utilisés ou des déchets provenant de ces médicaments, s'il y a lieu, et autres manipulations du produit

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

En administration sous-cutanée, le site d'injection devra être changé à chaque nouvelle administration.

Inspecter la seringue préremplie avant utilisation. Celle-ci ne doit être utilisée que si la solution est limpide et incolore comme de l'eau et ne contient pas de particules visibles.

Ne pas agiter la seringue. Une agitation vigoureuse prolongée pourrait dénaturer la substance active.

La seringue est pré-assemblée avec un dispositif de sécurité pour protéger l'aiguille et éviter toute blessure par piqûre. Cela gêne pas le fonctionnement normal de la seringue et la seringue peut pivoter dans le dispositif. Administrer la quantité requise. Une fois l'injection administrée, le dispositif de sécurité couvrira l'aiguille pendant la libération du piston. Laisser la seringue remonter jusqu'à ce que toute l'aiguille soit protégée.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd
Hampshire International Business Park
Chineham, Basingstoke
Hampshire RG24 8EP
Royaume-Uni

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/02/211/001

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : le 18 mars 2002

Date de renouvellement de l'autorisation : le 18 mars 2007

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Dynepo 2000 UI/0,5 ml, solution injectable en seringue préremplie.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Une seringue préremplie contient 2000 UI par 0,5 ml (4000 UI/ml) de substance active époïétine delta. L'époïétine delta est produite à partir de cellules humaines (HT-1080) par un procédé technologique appelé activation génique.

Pour la liste complète des excipients, voir 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en seringue préremplie.

Limpide, incolore et aqueuse.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Dynepo est indiqué dans le traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez les patients adultes. Il peut être utilisé chez les patients sous dialyse et chez les patients non encore dialysés.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement avec Dynepo devra être initié par des praticiens expérimentés dans le traitement de l'anémie associée à l'IRC.

La dose de Dynepo doit être adaptée individuellement de manière à maintenir le taux d'hémoglobine dans les limites visées de 10 à 12 g/dl.

Les symptômes et séquelles de l'anémie peuvent varier en fonction de l'âge, du sexe et du poids général de la maladie; il est nécessaire qu'un médecin évalue individuellement l'évolution clinique et l'état d'un patient. Dynepo devra être administré par voie sous-cutanée ou intraveineuse afin de limiter le taux d'hémoglobine à 12 g/dL (7.5 mmol/L). La voie sous-cutanée est préférable chez les patients non hémodialysés, afin d'éviter de ponctionner des veines périphériques.

En raison de la variabilité intra-patient, on peut observer occasionnellement des valeurs individuelles d'hémoglobine pour un patient situées au-delà et en-deçà du taux souhaité. La variabilité du taux d'hémoglobine devra être prise en compte la gestion de la dose, en considérant la limite visée pour l'hémoglobine comprise entre 10 g/dL (6.2 mmol/l) et 12g/dL (7.5 mmol/l). Il convient d'éviter un taux continu d'hémoglobine supérieur à 12 g/dL (7.5 mmol/l) ; des conseils sont fournis ci-dessous (cf. paragraphe Gestion de la dose ci-après) afin d'opérer un ajustement approprié de la dose lorsque les valeurs d'hémoglobine dépassent 12 g/dL (7.5mmol/l).

Il convient d'éviter toute augmentation du taux d'hémoglobine supérieure à 2 g/dL (1.25 mmol/l) sur une période de quatre semaines. Si tel est le cas, il faudra procéder à un ajustement approprié de la dose.

Les patients devront faire l'objet d'une étroite surveillance afin de garantir que la dose adaptée la plus faible de Dynepo est utilisée dans le but de contrôler de manière adéquate les symptômes de l'anémie.

Gestion de la dose

La dose initiale est de 50 UI/kg trois fois par semaine en administration intraveineuse et de 50 UI/kg deux fois par semaine en administration sous-cutanée.

Il n'est pas utile d'utiliser l'érythropoïétine pendant les trois premiers mois suivant la mise en route d'une dialyse péritonéale, en raison de l'augmentation du taux d'hémoglobine qui survient souvent durant cette période.

Il faudra attendre suffisamment longtemps pour pouvoir déterminer la réponse du patient à la dose de Dynepo administrée avant d'ajuster cette dernière. En raison du temps requis pour l'érythropoïèse, un intervalle d'environ 4 semaines peut être nécessaire entre le moment de l'ajustement de la dose (début de traitement, augmentation, diminution ou arrêt) et un changement significatif du taux d'hémoglobine. En conséquence, la fréquence de l'ajustement de la dose ne devra pas dépasser une fois par mois, sauf indication clinique contraire.

La dose devra être diminuée de 25 % - 50 % ou le traitement provisoirement interrompu puis réintroduit à un dosage plus faible si :

- Le taux d'hémoglobine atteint ou dépasse 12 g/dl ou
- L'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl par période de 4 semaines.

La dose devra être augmentée de 25 % - 50 % si :

- Le taux d'hémoglobine descend au dessous de 10 g/dl et
- L'augmentation du taux d'hémoglobine est inférieure à 0.7 g/dl par période de 4 semaines.

Administration

Dynepo peut être administré par voie intraveineuse ou sous-cutanée. Une auto-administration sous-cutanée est possible après avoir reçu une formation par le personnel médical.

La dose hebdomadaire requise administrée en sous-cutané est inférieure à celle administrée en intraveineux.

Pour une injection sous-cutanée, toute la longueur de l'aiguille doit être introduite perpendiculairement dans un pli cutané tenu entre le pouce et l'index pendant toute la durée de l'injection.

Éliminer la seringue après la première et unique utilisation.

Populations spéciales

Dynepo n'est pas indiqué pour la prise en charge de l'anémie associée au cancer.

Aucun ajustement spécial de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés.

Les patients présentant une pathologie à hématies falciformes homozygote et une insuffisance rénale, doivent, autant que possible, être maintenus à une concentration totale d'hémoglobine comprise entre 7 et 9 g/dl.

L'expérience chez les enfants est limitée.

En raison d'expérience clinique limitée, l'efficacité et l'innocuité de Dynepo n'ont pu être évaluées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

Hypertension artérielle non contrôlée.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique, la concentration d'entretien en hémoglobine ne devra pas dépasser la limite supérieure de la concentration en hémoglobine visée et recommandée à la Section 4.2.

Dans le cadre des essais cliniques, un risque accru de décès et d'accidents cardiovasculaires graves a été observé lorsque des agents stimulant l'érythropoïèse (ASE) étaient administrés afin de cibler un taux supérieur à 12 g/dL (7.5 mmol/l).

Les essais cliniques contrôlés n'ont pas montré de bénéfices significatifs attribuables à l'administration d'époïétines lorsque la concentration d'hémoglobine dépassait le niveau nécessaire pour contrôler les symptômes de l'anémie et éviter une transfusion sanguine.

Hypertension

La plupart des patients souffrant d'une insuffisance rénale chronique ont des antécédents d'hypertension. Les patients traités avec Dynepo peuvent présenter une augmentation de la pression artérielle ou une aggravation de l'hypertension existante.

Ainsi, chez les patients traités avec Dynepo, des mesures spéciales de surveillance et de contrôle de la pression artérielle devront être mises en place. La pression artérielle devra être contrôlée de manière adéquate avant et pendant le traitement de manière à éviter des complications graves comme une crise hypertensive avec symptômes à type d'encéphalopathie et les complications qui lui sont liées (crises d'épilepsie, accident vasculaire-cérébral). Si de telles réactions surviennent, elles doivent être suivies immédiatement d'un examen par un médecin et d'un séjour en soins intensifs. Une attention particulière devra être portée aux maux de tête soudains et aigus semblables à des migraines qui devront être considérés comme un signe précurseur possible.

Les augmentations de la pression artérielle peuvent nécessiter un traitement par antihypertenseurs ou l'augmentation de la dose d'une médication antihypertensive existante. Une réduction de la dose de Dynepo administrée doit également être envisagée. Si les valeurs de la pression artérielle restent élevées, une interruption temporaire du traitement par Dynepo peut être nécessaire.

Une fois l'hypertension contrôlée avec un traitement plus adéquate, le traitement par Dynepo pourra être repris à une plus faible dose.

Détermination du fer

Pendant le traitement avec Dynepo, une déficience absolue ou fonctionnelle en fer peut survenir. C'est la raison la plus fréquente à la réponse incomplète à un traitement par érythropoïétine.

Ainsi, avant et pendant le traitement avec Dynepo, les réserves en fer du patient, y compris le taux de saturation de la transferrine et la ferritine sérique, devront être déterminées. Le taux de saturation de la transferrine devrait être de 20% au moins, et la ferritine devrait être de 100 ng/ml au moins. Si le taux de saturation de la transferrine chute en deçà de 20%, ou si la concentration de ferritine descend en dessous de 100 ng/ml, une supplémentation en fer devra être administrée. Tous les patients requerront, à la longue, une supplémentation ferrique pour augmenter ou maintenir la saturation de la transferrine et la ferritinémie à des taux qui assureront de manière adéquate l'érythropoïèse stimulée par Dynepo.

Chez des patients résistants ou mauvais répondeurs à l'érythropoïétine, présentant un échec à la dose de 20000 UI/ semaine, la présence d'une anémie doit être explorée, en orientant notamment le patient vers un hématologiste.

Chez les patients présentant une réponse inappropriée au traitement par Dynepo malgré un taux de fer normal, les paramètres suivants devront être examinés puis traités, le cas échéant :

- Infection/inflammation
- Sang occulte dans les selles
- Hyperparathyroïdisme/ ostéodystrophie rénale
- Intoxication à l'aluminium
- Hémoglobinopathies telles que thalassémie ou anémie à hématies falciformes
- déficiences en vitamines, comme l'acide folique ou la vitamine B12
- Hémolyse
- Maladies malignes parmi lesquelles myélomes multiples et syndrome myélodysplasique
- Malnutrition

Contrôles biologiques

Il est recommandé d'effectuer régulièrement un hématogramme complet et une numération plaquettaire.

Le taux d'hémoglobine devra être déterminé une fois par semaine jusqu'à ce qu'il se stabilise dans les limites visées et que la dose d'entretien soit établie. Après tout ajustement de la dose, le taux d'hémoglobine devra être déterminé une fois par semaine jusqu'à stabilisation dans les limites visées. Il devra ensuite être contrôlé à intervalles réguliers.

Les valeurs de biochimie sérique, comme la créatinine et le potassium devront être déterminées régulièrement au cours du traitement avec Dynepo.

Autre

En raison de réactions anaphylactoïdes pouvant survenir avec l'érythropoïétine et bien qu'aucune de ces réactions n'ait été observée avec Dynepo, il est recommandé d'administrer la première dose sous surveillance médicale.

L'utilisation de Dynepo chez les patients présentant une néphrosclérose et non encore dialysés devra être définie individuellement, une accélération possible de la progression de l'insuffisance rénale ne pouvant être totalement exclue.

Au cours de l'hémodialyse, les patients traités avec Dynepo peuvent nécessiter une augmentation des traitements anticoagulants pour prévenir toute obturation du shunt artério-veineux.

L'utilisation détournée de l'époïétine par des personnes saines peut conduire à une augmentation excessive de l'hémoglobine et de l'hématocrite. Cet effet peut être associé à des complications cardiovasculaires mettant en jeu le pronostic vital.

4.5 Interaction avec d'autres médicament et autres formes d'interaction

Aucune étude d'interaction n'a été conduite.

Aucune interaction n'a été rapportée pendant le traitement avec Dynepo au cours des essais cliniques.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse : Les études chez l'animal sont insuffisantes en ce qui concerne les effets sur la grossesse (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel pour l'être humain est inconnu. Il faudra agir avec précaution en cas de prescription aux femmes enceintes. En cas d'utilisation pendant la grossesse, une supplémentation en fer doit être envisagée chez la mère.

Allaitement : Le passage dans le lait de Dynepo n'est pas connu. Comme de nombreux composés sont excrétés dans le lait, l'administration de Dynepo chez la femme qui nourrit un enfant au sein doit être faite avec prudence.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Dynepo a peu ou pas d'effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Un effet indésirable peut être attendu chez près de 10 % des patients. Les effets les plus fréquents sont : hypertension, thrombose associée à l'accès vasculaire et céphalées. L'expérience clinique de l'époïétine semble indiquer que le risque d'hypertension et de thrombose peut être réduit par titration de la dose pour maintenir un taux d'hémoglobine compris entre 10 et 12 g/dl.

La fréquence des événements indésirables qui ont été observés pendant le traitement par Dynepo est présentée dans le tableau ci-dessous. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité :

<u>Systèmes</u>	<u>Fréquents</u> <u>(> 1/100, < 1/10)</u>	<u>Peu fréquents</u> <u>(> 1/1.000, < 1/100)</u>	<u>Rares</u> <u>(> 1/10 000,</u> <u>≤ 1/1 000)</u>
Affections hématologiques et du système lymphatique		Polyglobulie, Thrombocytose	
Affections du système nerveux	Céphalées		Convulsions
Affections vasculaires	Hypertension		
Affections gastro-intestinales		Diarrhées Nausées	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Thrombose des voies d'accès	Douleur Réaction au point d'injection (douleur, hémorragie) Syndrome grippal	

On a observé des augmentations des valeurs sériques de la créatinine et du potassium (voir section 4.4).

4.9 Surdosage

La dose maximale d'époïétine delta pouvant être administrée en toute sécurité en dose unique ou répétée n'a pas été déterminée.

Le traitement peut donner lieu à une polyglobulie si le taux d'hémoglobine/l'hématocrite ne sont pas contrôlés avec attention et si la dose n'est pas ajustée de manière adéquate. Si les limites visées sont dépassées, le traitement par époïétine delta devra être temporairement interrompu jusqu'au retour du taux d'hémoglobine/de l'hématocrite dans les limites visées. L'époïétine delta pourra alors être reprise à une dose inférieure (voir section 4.2).

Si une polyglobulie survient, les méthodes conventionnelles (phlébotomie) peuvent être indiquées pour diminuer le taux d'hémoglobine.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antianémique (code ATC)-B03XA.

L'érythropoïétine est une glycoprotéine qui stimule la formation d'érythrocytes à partir des précurseurs du compartiment médullaire des cellules souches. Elle agit comme un facteur stimulant la mitose et une hormone de différenciation.

L'efficacité biologique de l'érythropoïétine a été démontrée après son administration intraveineuse et sous-cutanée chez différents modèles animaux *in vivo* (rats et chiens). Après administration d'époïétine

delta, le nombre d'érythrocytes, le taux d'hémoglobine, le nombre des réticulocytes et le taux d'incorporation ⁵⁹Fe augmentent.

Durant les études cliniques, aucun signe de développement d'anticorps neutralisant l'époïétine delta, basé sur une réponse clinique, n'a été observé chez l'homme.

Lorsque le traitement est suspendu, les paramètres érythropoïétiques tendent à retourner vers les taux de base durant la période de récupération de 1 à 3 mois. L'administration sous-cutanée se traduit par un modèle de stimulation érythropoïétique similaire à celui induit par l'administration intraveineuse.

Patients cancéreux

Dynepo n'est pas indiqué dans la gestion de l'anémie associée au cancer.

L'érythropoïétine est un facteur de croissance qui stimule principalement la production des globules rouges. Les récepteurs à l'érythropoïétine peuvent être exprimés à la surface de toute une série de cellules tumorales.

La survie et la progression tumorale ont été examinées dans le cadre de cinq grandes études contrôlées sur l'époïétine alfa, bêta et la darbépoïétine alfa, et menées sur un total de 2 833 patients ; quatre de ces études étaient menées en double-aveugle et contrôlées contre placebo, et une en ouvert. Deux études ont recruté des patients sous chimiothérapie. La concentration visée d'hémoglobine dans deux des études était >13 g/dL, et comprise entre 12 et 14 g/dL dans les trois autres. L'étude en ouvert n'a mis en relief aucune différence dans la survie globale entre les patients traités par érythropoïétine humaine recombinante et les contrôles. Dans les quatre études contrôlées contre placebo, les taux de risque pour la survie globale étaient compris entre 1.25 et 2.47 en faveur des contrôles. Ces études ont montré une mortalité excessive systématique inexplicée, statistiquement significative, chez les patients atteints d'anémie associée à divers types fréquents de cancers et ayant reçu de l'érythropoïétine humaine recombinante par comparaison avec les contrôles. Les écarts d'incidence de thrombose et de complications s'y rapportant, ne permettent pas d'expliquer de manière satisfaisante, en termes de survie globale lors des essais, les résultats entre les patients recevant de l'érythropoïétine humaine recombinante et ceux du groupe de contrôle

On a également procédé à un examen systématique impliquant plus de 9 000 patients cancéreux participant à 57 essais cliniques. La méta-analyse des données relatives à la survie globale a estimé le taux de risque à 1.08 en faveur des contrôles (95 % IC : 0.99, 1.18 ; 42 essais et 8 167 patients). On a observé un risque relatif plus élevé d'événements thromboemboliques (RR 1.67, 95 % IC : 1.35, 2.06, 35 essais et 6 769 patients) chez les patients traités par érythropoïétine humaine recombinante. On dispose ainsi d'une preuve cohérente pour suggérer que les patients cancéreux traités par érythropoïétine humaine recombinante puissent être exposés à des dommages plus importants. Il n'a pas été clairement établi dans quelle mesure ces résultats s'appliquaient à l'administration de l'érythropoïétine humaine recombinante pour les patients cancéreux, traités par chimiothérapie afin d'atteindre des concentrations d'hémoglobine inférieures à 13 g/dL, dès lors que peu de patients présentant ces caractéristiques avaient été inclus dans les données examinées. Les résultats en termes de survie ainsi que la progression tumorale chez les patients cancéreux traités par Dynepo en raison d'une anémie associée à une insuffisance rénale chronique n'ont pas été étudiés. Il n'a pas été clairement établi dans quelle mesure les résultats observés dans le cadre des études cliniques évoquées précédemment s'appliquaient à cette population de patients, en considérant tout particulièrement le fait que les dosages administrés pour l'indication rénale sont plus faibles que dans le cas d'un cancer.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques de l'érythropoïétine après une administration d'époïétine delta ont été examinées à la fois chez des volontaires sains et des patients atteints d'insuffisance rénale chronique. A la suite d'une administration de doses i.v., le volume de distribution approche le volume sanguin total et se situe entre 0.063 et 0.097 l/kg. La demi-vie se situe entre 4.7 et 13.2 heures chez les patients. La demi-vie est approximativement 50% plus courte chez les sujets sains. Les concentrations d'érythropoïétine sériques mesurées restent constantes pendant au moins 24 heures après

administration de doses entre 50 UI/kg et 300 UI/kg. L'exposition à l'érythropoïétine après une administration d'époïétine delta augmente proportionnellement chez les patients recevant des doses de 50 UI/kg à 300 UI/kg par voie intraveineuse. Aucune accumulation d'époïétine delta n'a été observée après une administration i.v. répétée trois fois par semaine.

Les pics sériques d'époïétine delta administrée en sous-cutanée apparaissent dans les 8 à 36 heures suivant l'injection. La demi-vie de l'époïétine delta administrée en sous-cutanée est prolongée comparée à une administration i.v., et s'étale entre 27 et 33 heures. La biodisponibilité de l'époïétine delta administrée en sous-cutanée est comprise entre 26% et 36%.

5.3 Données de sécurité précliniques

Des études animales conduites avec Dynepo ainsi qu'avec l'époïétine alpha chez des rates et des lapines gestantes n'ont montré aucun effet tératogène, mais ont indiqué des effets réversibles liés à la classe sur la croissance et sur l'hématopoïèse chez la progéniture.

Dans des études non cliniques, des effets ont été observés uniquement à des doses nettement supérieures à la dose maximale chez l'homme, suggérant une faible pertinence clinique chez ce dernier.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Phosphatemonosodique, monohydraté
Phosphatedisodique, heptahydraté
Polysorbate 20
Chlorure de sodium
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre +2 °C et +8 °C). Ne pas congeler. Conserver les seringues dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Les seringues préremplies non ouvertes peuvent être conservées non réfrigérées mais à une température ne dépassant pas 25 °C pendant une période maximum de 5 jours. La date de péremption révisée pour la conservation à une température ne dépassant pas 25 °C ne peut être au-delà de la date de péremption établie conformément à la durée de conservation de 24 mois. Après avoir été conservées à une température ne dépassant pas 25 °C pendant 5 jours, les seringues préremplies doivent être jetées.

6.5 Nature et contenu de l'emballage

Seringues préremplies (verre de Type 1) avec un bouchon (caoutchouc bromobutyl), une aiguille (acier inoxydable) de 27 gauge munie d'un capuchon protecteur (caoutchouc naturel rigide et polystyrène), une tige de piston (polystyrène) et un dispositif de sécurité de l'aiguille. Des boîtes de 6 seringues préremplies sont disponibles.

6.6 Précautions particulières pour l'élimination des médicaments non utilisés ou des déchets provenant de ces médicaments, s'il y a lieu, et autres manipulations du produit

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

En administration sous-cutanée, le site d'injection devra être changé à chaque nouvelle administration.

Inspecter la seringue préremplie avant utilisation. Celle-ci ne doit être utilisée que si la solution est limpide et incolore comme de l'eau et ne contient pas de particules visibles.

Ne pas agiter la seringue. Une agitation vigoureuse prolongée pourrait dénaturer la substance active.

La seringue est pré-assemblée avec un dispositif de sécurité pour protéger l'aiguille et éviter toute blessure par piqûre. Cela gêne pas le fonctionnement normal de la seringue et la seringue peut pivoter dans le dispositif. Administrer la quantité requise. Une fois l'injection administrée, le dispositif de sécurité couvrira l'aiguille pendant la libération du piston. Laisser la seringue remonter jusqu'à ce que toute l'aiguille soit protégée.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd
Hampshire International Business Park
Chineham, Basingstoke
Hampshire RG24 8EP
Royaume-Uni

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/02/211/002

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : le 18 mars 2002

Date de renouvellement de l'autorisation : le 18 mars 2007

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Dynepo 3000 UI/0,3 ml, solution injectable en seringue préremplie.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Une seringue préremplie contient 3000 UI par 0,3 ml (10000 UI/ml) de substance active époïétine delta. L'époïétine delta est produite à partir de cellules humaines (HT-1080) par un procédé technologique appelé activation génique.

Pour la liste complète des excipients, voir 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en seringue préremplie.

Limpide, incolore et aqueuse.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Dynepo est indiqué dans le traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez les patients adultes. Il peut être utilisé chez les patients sous dialyse et chez les patients non encore dialysés.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement avec Dynepo devra être initié par des praticiens expérimentés dans le traitement de l'anémie associée à l'IRC.

La dose de Dynepo doit être adaptée individuellement de manière à maintenir le taux d'hémoglobine dans les limites visées de 10 à 12 g/dL.

Les symptômes et séquelles de l'anémie peuvent varier en fonction de l'âge, du sexe et du poids général de la maladie; il est nécessaire qu'un médecin évalue individuellement l'évolution clinique et l'état d'un patient. Dynepo devra être administré par voie sous-cutanée ou intraveineuse afin de limiter le taux d'hémoglobine à 12 g/dL (7.5 mmol/L). La voie sous-cutanée est préférable chez les patients non hémodialysés, afin d'éviter de ponctionner des veines périphériques.

En raison de la variabilité intra-patient, on peut observer occasionnellement des valeurs individuelles d'hémoglobine pour un patient situées au-delà et en-deçà du taux souhaité. La variabilité du taux d'hémoglobine devra être prise en compte la gestion de la dose, en considérant la limite visée pour l'hémoglobine comprise entre 10 g/dL (6.2 mmol/l) et 12g/dL (7.5 mmol/l). Il convient d'éviter un taux continu d'hémoglobine supérieur à 12 g/dL (7.5 mmol/l) ; des conseils sont fournis ci-dessous (cf. paragraphe Gestion de la dose ci-après) afin d'opérer un ajustement approprié de la dose lorsque les valeurs d'hémoglobine dépassent 12 g/dL (7.5mmol/l).

Il convient d'éviter toute augmentation du taux d'hémoglobine supérieure à 2 g/dL (1.25 mmol/l) sur une période de quatre semaines. Si tel est le cas, il faudra procéder à un ajustement approprié de la dose.

Les patients devront faire l'objet d'une étroite surveillance afin de garantir que la dose adaptée la plus faible de Dynepo est utilisée dans le but de contrôler de manière adéquate les symptômes de l'anémie.

Gestion de la dose

La dose initiale est de 50 UI/kg trois fois par semaine en administration intraveineuse et de 50 UI/kg deux fois par semaine en administration sous-cutanée.

Il n'est pas utile d'utiliser l'érythropoïétine pendant les trois premiers mois suivant la mise en route d'une dialyse péritonéale, en raison de l'augmentation du taux d'hémoglobine qui survient souvent durant cette période.

Il faudra attendre suffisamment longtemps pour pouvoir déterminer la réponse du patient à la dose de Dynepo administrée avant d'ajuster cette dernière. En raison du temps requis pour l'érythropoïèse, un intervalle d'environ 4 semaines peut être nécessaire entre le moment de l'ajustement de la dose (début de traitement, augmentation, diminution ou arrêt) et un changement significatif du taux d'hémoglobine. En conséquence, la fréquence de l'ajustement de la dose ne devra pas dépasser une fois par mois, sauf indication clinique contraire.

La dose devra être diminuée de 25 % - 50 % ou le traitement provisoirement interrompu puis réintroduit à un dosage plus faible si :

- Le taux d'hémoglobine atteint ou dépasse 12 g/dl ou
- L'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl par période de 4 semaines.

La dose devra être augmentée de 25 % - 50 % si :

- Le taux d'hémoglobine descend au dessous de 10 g/dl et
- L'augmentation du taux d'hémoglobine est inférieure à 0.7 g/dl par période de 4 semaines.

Administration

Dynepo peut être administré par voie intraveineuse ou sous-cutanée. Une auto-administration sous-cutanée est possible après avoir reçu une formation par le personnel médical.

La dose hebdomadaire requise administrée en sous-cutané est inférieure à celle administrée en intraveineux.

Pour une injection sous-cutanée, toute la longueur de l'aiguille doit être introduite perpendiculairement dans un pli cutané tenu entre le pouce et l'index pendant toute la durée de l'injection.

Éliminer la seringue après la première et unique utilisation.

Populations spéciales

Dynepo n'est pas indiqué pour la prise en charge de l'anémie associée au cancer.

Aucun ajustement spécial de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés.

Les patients présentant une pathologie à hématies falciformes homozygote et une insuffisance rénale, doivent, autant que possible, être maintenus à une concentration totale d'hémoglobine comprise entre 7 et 9 g/dl.

L'expérience chez les enfants est limitée.

En raison d'expérience clinique limitée, l'efficacité et l'innocuité de Dynepo n'ont pu être évaluées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

Hypertension artérielle non contrôlée.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique, la concentration d'entretien en hémoglobine ne devra pas dépasser la limite supérieure de la concentration en hémoglobine visée et recommandée à la Section 4.2.

Dans le cadre des essais cliniques, un risque accru de décès et d'accidents cardiovasculaires graves a été observé lorsque des agents stimulant l'érythropoïèse (ASE) étaient administrés afin de cibler un taux supérieur à 12 g/dL (7.5 mmol/l).

Les essais cliniques contrôlés n'ont pas montré de bénéfices significatifs attribuables à l'administration d'époïétines lorsque la concentration d'hémoglobine dépassait le niveau nécessaire pour contrôler les symptômes de l'anémie et éviter une transfusion sanguine.

Hypertension

La plupart des patients souffrant d'une insuffisance rénale chronique ont des antécédents d'hypertension. Les patients traités avec Dynepo peuvent présenter une augmentation de la pression artérielle ou une aggravation de l'hypertension existante.

Ainsi, chez les patients traités avec Dynepo, des mesures spéciales de surveillance et de contrôle de la pression artérielle devront être mises en place. La pression artérielle devra être contrôlée de manière adéquate avant et pendant le traitement de manière à éviter des complications graves comme une crise hypertensive avec symptômes à type d'encéphalopathie et les complications qui lui sont liées (crises d'épilepsie, accident vasculaire-cérébral). Si de telles réactions surviennent, elles doivent être suivies immédiatement d'un examen par un médecin et d'un séjour en soins intensifs. Une attention particulière devra être portée aux maux de tête soudains et aigus semblables à des migraines qui devront être considérés comme un signe précurseur possible.

Les augmentations de la pression artérielle peuvent nécessiter un traitement par antihypertenseurs ou l'augmentation de la dose d'une médication antihypertensive existante. Une réduction de la dose de Dynepo administrée doit également être envisagée. Si les valeurs de la pression artérielle restent élevées, une interruption temporaire du traitement par Dynepo peut être nécessaire.

Une fois l'hypertension contrôlée avec un traitement plus adéquate, le traitement par Dynepo pourra être repris à une plus faible dose.

Détermination du fer

Pendant le traitement avec Dynepo, une déficience absolue ou fonctionnelle en fer peut survenir. C'est la raison la plus fréquente à la réponse incomplète à un traitement par érythropoïétine.

Ainsi, avant et pendant le traitement avec Dynepo, les réserves en fer du patient, y compris le taux de saturation de la transferrine et la ferritine sérique, devront être déterminées. Le taux de saturation de la transferrine devrait être de 20% au moins, et la ferritine devrait être de 100 ng/ml au moins. Si le taux de saturation de la transferrine chute en deçà de 20%, ou si la concentration de ferritine descend en dessous de 100 ng/ml, une supplémentation en fer devra être administrée. Tous les patients requerront, à la longue, une supplémentation ferrique pour augmenter ou maintenir la saturation de la transferrine et la ferritinémie à des taux qui assureront de manière adéquate l'érythropoïèse stimulée par Dynepo.

Chez des patients résistants ou mauvais répondeurs à l'érythropoïétine, présentant un échec à la dose de 20000 UI/ semaine, la présence d'une anémie doit être explorée, en orientant notamment le patient vers un hématologiste.

Chez les patients présentant une réponse inappropriée au traitement par Dynepo malgré un taux de fer normal, les paramètres suivants devront être examinés puis traités, le cas échéant :

- Infection/inflammation
- Sang occulte dans les selles
- Hyperparathyroïdisme/ ostéodystrophie rénale
- Intoxication à l'aluminium
- Hémoglobinopathies telles que thalassémie ou anémie à hématies falciformes
- déficiences en vitamines, comme l'acide folique ou la vitamine B12
- Hémolyse
- Maladies malignes parmi lesquelles myélomes multiples et syndrome myélodysplasique
- Malnutrition

Contrôles biologiques

Il est recommandé d'effectuer régulièrement un hématogramme complet et une numération plaquettaire.

Le taux d'hémoglobine devra être déterminé une fois par semaine jusqu'à ce qu'il se stabilise dans les limites visées et que la dose d'entretien soit établie. Après tout ajustement de la dose, le taux d'hémoglobine devra être déterminé une fois par semaine jusqu'à stabilisation dans les limites visées. Il devra ensuite être contrôlé à intervalles réguliers.

Les valeurs de biochimie sérique, comme la créatinine et le potassium devront être déterminées régulièrement au cours du traitement avec Dynepo.

Autre

En raison de réactions anaphylactoïdes pouvant survenir avec l'érythropoïétine et bien qu'aucune de ces réactions n'ait été observée avec Dynepo, il est recommandé d'administrer la première dose sous surveillance médicale.

L'utilisation de Dynepo chez les patients présentant une néphrosclérose et non encore dialysés devra être définie individuellement, une accélération possible de la progression de l'insuffisance rénale ne pouvant être totalement exclue.

Au cours de l'hémodialyse, les patients traités avec Dynepo peuvent nécessiter une augmentation des traitements anticoagulants pour prévenir toute obturation du shunt artério-veineux.

L'utilisation détournée de l'époïétine par des personnes saines peut conduire à une augmentation excessive de l'hémoglobine et de l'hématocrite. Cet effet peut être associé à des complications cardiovasculaires mettant en jeu le pronostic vital.

4.5 Interaction avec d'autres médicament et autres formes d'interaction

Aucune étude d'interaction n'a été conduite.

Aucune interaction n'a été rapportée pendant le traitement avec Dynepo au cours des essais cliniques.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse : Les études chez l'animal sont insuffisantes en ce qui concerne les effets sur la grossesse (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel pour l'être humain est inconnu. Il faudra agir avec précaution en cas de prescription aux femmes enceintes. En cas d'utilisation pendant la grossesse, une supplémentation en fer doit être envisagée chez la mère.

Allaitement : Le passage dans le lait de Dynepo n'est pas connu. Comme de nombreux composés sont excrétés dans le lait, l'administration de Dynepo chez la femme qui nourrit un enfant au sein doit être faite avec prudence.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Dynepo a peu ou pas d'effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Un effet indésirable peut être attendu chez près de 10 % des patients. Les effets les plus fréquents sont : hypertension, thrombose associée à l'accès vasculaire et céphalées. L'expérience clinique de l'époïétine semble indiquer que le risque d'hypertension et de thrombose peut être réduit par titration de la dose pour maintenir un taux d'hémoglobine compris entre 10 et 12 g/dl.

La fréquence des événements indésirables qui ont été observés pendant le traitement par Dynepo est présentée dans le tableau ci-dessous. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité :

<u>Systèmes</u>	<u>Fréquents</u> (> 1/100, < 1/10)	<u>Peu fréquents</u> (> 1/1,000, < 1/100)	<u>Rares</u> (> 1/10 000, < 1/1 000)
Affections hématologiques et du système lymphatique		Polyglobulie, Thrombocytose	
Affections du système nerveux	Céphalées		Convulsions
Affections vasculaires	Hypertension		
Affections gastro-intestinales		Diarrhées Nausées	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Thrombose des voies d'accès	Douleur Réaction au point d'injection (douleur, hémorragie) Syndrome grippal	

On a observé des augmentations des valeurs sériques de la créatinine et du potassium (voir section 4.4).

4.9 Surdosage

La dose maximale d'époïétine delta pouvant être administrée en toute sécurité en dose unique ou répétée n'a pas été déterminée.

Le traitement peut donner lieu à une polyglobulie si le taux d'hémoglobine/l'hématocrite ne sont pas contrôlés avec attention et si la dose n'est pas ajustée de manière adéquate. Si les limites visées sont dépassées, le traitement par époïétine delta devra être temporairement interrompu jusqu'au retour du taux d'hémoglobine/de l'hématocrite dans les limites visées. L'époïétine delta pourra alors être reprise à une dose inférieure (voir section 4.2).

Si une polyglobulie survient, les méthodes conventionnelles (phlébotomie) peuvent être indiquées pour diminuer le taux d'hémoglobine.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antianémique (code ATC)-B03XA.

L'érythropoïétine est une glycoprotéine qui stimule la formation d'érythrocytes à partir des précurseurs du compartiment médullaire des cellules souches. Elle agit comme un facteur stimulant la mitose et une hormone de différenciation.

L'efficacité biologique de l'érythropoïétine a été démontrée après son administration intraveineuse et sous-cutanée chez différents modèles animaux *in vivo* (rats et chiens). Après administration d'époïétine

delta, le nombre d'érythrocytes, le taux d'hémoglobine, le nombre des réticulocytes et le taux d'incorporation ⁵⁹Fe augmentent.

Durant les études cliniques, aucun signe de développement d'anticorps neutralisant l'époïétine delta, basé sur une réponse clinique, n'a été observé chez l'homme.

Lorsque le traitement est suspendu, les paramètres érythropoïétiques tendent à retourner vers les taux de base durant la période de récupération de 1 à 3 mois. L'administration sous-cutanée se traduit par un modèle de stimulation érythropoïétique similaire à celui induit par l'administration intraveineuse.

Patients cancéreux

Dynepo n'est pas indiqué dans la gestion de l'anémie associée au cancer.

L'érythropoïétine est un facteur de croissance qui stimule principalement la production des globules rouges. Les récepteurs à l'érythropoïétine peuvent être exprimés à la surface de toute une série de cellules tumorales.

La survie et la progression tumorale ont été examinées dans le cadre de cinq grandes études contrôlées sur l'époïétine alfa, bêta et la darbépoïétine alfa, et menées sur un total de 2 833 patients ; quatre de ces études étaient menées en double-aveugle et contrôlées contre placebo, et une en ouvert. Deux études ont recruté des patients sous chimiothérapie. La concentration visée d'hémoglobine dans deux des études était >13 g/dL, et comprise entre 12 et 14 g/dL dans les trois autres. L'étude en ouvert n'a mis en relief aucune différence dans la survie globale entre les patients traités par érythropoïétine humaine recombinante et les contrôles. Dans les quatre études contrôlées contre placebo, les taux de risque pour la survie globale étaient compris entre 1.25 et 2.47 en faveur des contrôles. Ces études ont montré une mortalité excessive systématique inexplicée, statistiquement significative, chez les patients atteints d'anémie associée à divers types fréquents de cancers et ayant reçu de l'érythropoïétine humaine recombinante par comparaison avec les contrôles. **Les écarts d'incidence de thrombose et de complications s'y rapportant, ne permettent pas d'expliquer de manière satisfaisante, en termes de survie globale lors des essais, les résultats entre les patients recevant de l'érythropoïétine humaine recombinante et ceux du groupe de contrôle**

On a également procédé à un examen systématique impliquant plus de 9 000 patients cancéreux participant à 57 essais cliniques. La méta-analyse des données relatives à la survie globale a estimé le taux de risque à 1.08 en faveur des contrôles (95 % IC : 0.99, 1.18 ; 42 essais et 8 167 patients). On a observé un risque relatif plus élevé d'événements thromboemboliques (RR 1.67, 95 % IC : 1.35, 2.06, 35 essais et 6 769 patients) chez les patients traités par érythropoïétine humaine recombinante. On dispose ainsi d'une preuve cohérente pour suggérer que les patients cancéreux traités par érythropoïétine humaine recombinante puissent être exposés à des dommages plus importants. Il n'a pas été clairement établi dans quelle mesure ces résultats s'appliquaient à l'administration de l'érythropoïétine humaine recombinante pour les patients cancéreux, traités par chimiothérapie afin d'atteindre des concentrations d'hémoglobine inférieures à 13 g/dL, dès lors que peu de patients présentant ces caractéristiques avaient été inclus dans les données examinées. Les résultats en termes de survie ainsi que la progression tumorale chez les patients cancéreux traités par Dynepo en raison d'une anémie associée à une insuffisance rénale chronique n'ont pas été étudiés. Il n'a pas été clairement établi dans quelle mesure les résultats observés dans le cadre des études cliniques évoquées précédemment s'appliquaient à cette population de patients, en considérant tout particulièrement le fait que les dosages administrés pour l'indication rénale sont plus faibles que dans le cas d'un cancer.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques de l'érythropoïétine après une administration d'époïétine delta ont été examinées à la fois chez des volontaires sains et des patients atteints d'insuffisance rénale chronique. A la suite d'une administration de doses i.v., le volume de distribution approche le volume sanguin total et se situe entre 0.063 et 0.097 l/kg. La demi-vie se situe entre 4.7 et 13.2 heures chez les patients. La demi-vie est approximativement 50% plus courte chez les sujets sains. Les concentrations d'érythropoïétine sériques mesurées restent constantes pendant au moins 24 heures après

administration de doses entre 50 UI/kg et 300 UI/kg. L'exposition à l'érythropoïétine après une administration d'époïétine delta augmente proportionnellement chez les patients recevant des doses de 50 UI/kg à 300 UI/kg par voie intraveineuse. Aucune accumulation d'époïétine delta n'a été observée après une administration i.v. répétée trois fois par semaine.

Les pics sériques d'époïétine delta administrée en sous-cutanée apparaissent dans les 8 à 36 heures suivant l'injection. La demi-vie de l'époïétine delta administrée en sous-cutanée est prolongée comparée à une administration i.v., et s'étale entre 27 et 33 heures. La biodisponibilité de l'époïétine delta administrée en sous-cutanée est comprise entre 26% et 36%.

5.3 Données de sécurité précliniques

Des études animales conduites avec Dynepo ainsi qu'avec l'époïétine alpha chez des rates et des lapines gestantes n'ont montré aucun effet tératogène, mais ont indiqué des effets réversibles liés à la classe sur la croissance et sur l'hématopoïèse chez la progéniture.

Dans des études non cliniques, des effets ont été observés uniquement à des doses nettement supérieures à la dose maximale chez l'homme, suggérant une faible pertinence clinique chez ce dernier.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Phosphatemonosodique, monohydraté
Phosphatedisodique, heptahydraté
Polysorbate 20
Chlorure de sodium
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre +2 °C et +8 °C). Ne pas congeler. Conserver les seringues dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Les seringues préremplies non ouvertes peuvent être conservées non réfrigérées mais à une température ne dépassant pas 25 °C pendant une période maximum de 5 jours. La date de péremption révisée pour la conservation à une température ne dépassant pas 25 °C ne peut être au-delà de la date de péremption établie conformément à la durée de conservation de 24 mois. Après avoir été conservées à une température ne dépassant pas 25 °C pendant 5 jours, les seringues préremplies doivent être jetées.

6.5 Nature et contenu de l'emballage

Seringues préremplies (verre de Type 1) avec un bouchon (caoutchouc bromobutyl), une aiguille (acier inoxydable) de 27 gauge munie d'un capuchon protecteur (caoutchouc naturel rigide et polystyrène), une tige de piston (polystyrène) et un dispositif de sécurité de l'aiguille. Des boîtes de 6 seringues préremplies sont disponibles.

6.6 Précautions particulières pour l'élimination des médicaments non utilisés ou des déchets provenant de ces médicaments, s'il y a lieu, et autres manipulations du produit

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

En administration sous-cutanée, le site d'injection devra être changé à chaque nouvelle administration.

Inspecter la seringue préremplie avant utilisation. Celle-ci ne doit être utilisée que si la solution est limpide et incolore comme de l'eau et ne contient pas de particules visibles.

Ne pas agiter la seringue. Une agitation vigoureuse prolongée pourrait dénaturer la substance active.

La seringue est pré-assemblée avec un dispositif de sécurité pour protéger l'aiguille et éviter toute blessure par piqûre. Cela gêne pas le fonctionnement normal de la seringue et la seringue peut pivoter dans le dispositif. Administrer la quantité requise. Une fois l'injection administrée, le dispositif de sécurité couvrira l'aiguille pendant la libération du piston. Laisser la seringue remonter jusqu'à ce que toute l'aiguille soit protégée.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd
Hampshire International Business Park
Chineham, Basingstoke
Hampshire RG24 8EP
Royaume-Uni

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/02/211/003

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : le 18 mars 2002

Date de renouvellement de l'autorisation : le 18 mars 2007

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Dynepo 4000 UI/0,4 ml, solution injectable en seringue préremplie.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Une seringue préremplie contient 4000 UI par 0,4 ml (10000 UI/ml) de substance active époïétine delta. L'époïétine delta est produite à partir de cellules humaines (HT-1080) par un procédé technologique appelé activation génique.

Pour la liste complète des excipients, voir 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en seringue préremplie.

Limpide, incolore et aqueuse.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Dynepo est indiqué dans le traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez les patients adultes. Il peut être utilisé chez les patients sous dialyse et chez les patients non encore dialysés.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement avec Dynepo devra être initié par des praticiens expérimentés dans le traitement de l'anémie associée à l'IRC.

La dose de Dynepo doit être adaptée individuellement de manière à maintenir le taux d'hémoglobine dans les limites visées de 10 à 12 g/dL.

Les symptômes et séquelles de l'anémie peuvent varier en fonction de l'âge, du sexe et du poids général de la maladie; il est nécessaire qu'un médecin évalue individuellement l'évolution clinique et l'état d'un patient. Dynepo devra être administré par voie sous-cutanée ou intraveineuse afin de limiter le taux d'hémoglobine à 12 g/dL (7.5 mmol/L). La voie sous-cutanée est préférable chez les patients non hémodialysés, afin d'éviter de ponctionner des veines périphériques.

En raison de la variabilité intra-patient, on peut observer occasionnellement des valeurs individuelles d'hémoglobine pour un patient situées au-delà et en-deçà du taux souhaité. La variabilité du taux d'hémoglobine devra être prise en compte la gestion de la dose, en considérant la limite visée pour l'hémoglobine comprise entre 10 g/dL (6.2 mmol/l) et 12g/dL (7.5 mmol/l). Il convient d'éviter un taux continu d'hémoglobine supérieur à 12 g/dL (7.5 mmol/l) ; des conseils sont fournis ci-dessous (cf. paragraphe Gestion de la dose ci-après) afin d'opérer un ajustement approprié de la dose lorsque les valeurs d'hémoglobine dépassent 12 g/dL (7.5mmol/l).

Il convient d'éviter toute augmentation du taux d'hémoglobine supérieure à 2 g/dL (1.25 mmol/l) sur une période de quatre semaines. Si tel est le cas, il faudra procéder à un ajustement approprié de la dose.

Les patients devront faire l'objet d'une étroite surveillance afin de garantir que la dose adaptée la plus faible de Dynepo est utilisée dans le but de contrôler de manière adéquate les symptômes de l'anémie.

Gestion de la dose

La dose initiale est de 50 UI/kg trois fois par semaine en administration intraveineuse et de 50 UI/kg deux fois par semaine en administration sous-cutanée.

Il n'est pas utile d'utiliser l'érythropoïétine pendant les trois premiers mois suivant la mise en route d'une dialyse péritonéale, en raison de l'augmentation du taux d'hémoglobine qui survient souvent durant cette période.

Il faudra attendre suffisamment longtemps pour pouvoir déterminer la réponse du patient à la dose de Dynepo administrée avant d'ajuster cette dernière. En raison du temps requis pour l'érythropoïèse, un intervalle d'environ 4 semaines peut être nécessaire entre le moment de l'ajustement de la dose (début de traitement, augmentation, diminution ou arrêt) et un changement significatif du taux d'hémoglobine. En conséquence, la fréquence de l'ajustement de la dose ne devra pas dépasser une fois par mois, sauf indication clinique contraire.

La dose devra être diminuée de 25 % - 50 % ou le traitement provisoirement interrompu puis réintroduit à un dosage plus faible si :

- Le taux d'hémoglobine atteint ou dépasse 12 g/dl ou
- L'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl par période de 4 semaines.

La dose devra être augmentée de 25 % - 50 % si :

- Le taux d'hémoglobine descend au dessous de 10 g/dl et
- L'augmentation du taux d'hémoglobine est inférieure à 0.7 g/dl par période de 4 semaines.

Administration

Dynepo peut être administré par voie intraveineuse ou sous-cutanée. Une auto-administration sous-cutanée est possible après avoir reçu une formation par le personnel médical.

La dose hebdomadaire requise administrée en sous-cutané est inférieure à celle administrée en intraveineux.

Pour une injection sous-cutanée, toute la longueur de l'aiguille doit être introduite perpendiculairement dans un pli cutané tenu entre le pouce et l'index pendant toute la durée de l'injection.

Éliminer la seringue après la première et unique utilisation.

Populations spéciales

Dynepo n'est pas indiqué pour la prise en charge de l'anémie associée au cancer.

Aucun ajustement spécial de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés.

Les patients présentant une pathologie à hématies falciformes homozygote et une insuffisance rénale, doivent, autant que possible, être maintenus à une concentration totale d'hémoglobine comprise entre 7 et 9 g/dl.

L'expérience chez les enfants est limitée.

En raison d'expérience clinique limitée, l'efficacité et l'innocuité de Dynepo n'ont pu être évaluées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

Hypertension artérielle non contrôlée.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique, la concentration d'entretien en hémoglobine ne devra pas dépasser la limite supérieure de la concentration en hémoglobine visée et recommandée à la Section 4.2.

Dans le cadre des essais cliniques, un risque accru de décès et d'accidents cardiovasculaires graves a été observé lorsque des agents stimulant l'érythropoïèse (ASE) étaient administrés afin de cibler un taux supérieur à 12 g/dL (7.5 mmol/l).

Les essais cliniques contrôlés n'ont pas montré de bénéfices significatifs attribuables à l'administration d'époïétines lorsque la concentration d'hémoglobine dépassait le niveau nécessaire pour contrôler les symptômes de l'anémie et éviter une transfusion sanguine.

Hypertension

La plupart des patients souffrant d'une insuffisance rénale chronique ont des antécédents d'hypertension. Les patients traités avec Dynepo peuvent présenter une augmentation de la pression artérielle ou une aggravation de l'hypertension existante.

Ainsi, chez les patients traités avec Dynepo, des mesures spéciales de surveillance et de contrôle de la pression artérielle devront être mises en place. La pression artérielle devra être contrôlée de manière adéquate avant et pendant le traitement de manière à éviter des complications graves comme une crise hypertensive avec symptômes à type d'encéphalopathie et les complications qui lui sont liées (crises d'épilepsie, accident vasculaire-cérébral). Si de telles réactions surviennent, elles doivent être suivies immédiatement d'un examen par un médecin et d'un séjour en soins intensifs. Une attention particulière devra être portée aux maux de tête soudains et aigus semblables à des migraines qui devront être considérés comme un signe précurseur possible.

Les augmentations de la pression artérielle peuvent nécessiter un traitement par antihypertenseurs ou l'augmentation de la dose d'une médication antihypertensive existante. Une réduction de la dose de Dynepo administrée doit également être envisagée. Si les valeurs de la pression artérielle restent élevées, une interruption temporaire du traitement par Dynepo peut être nécessaire.

Une fois l'hypertension contrôlée avec un traitement plus adéquate, le traitement par Dynepo pourra être repris à une plus faible dose.

Détermination du fer

Pendant le traitement avec Dynepo, une déficience absolue ou fonctionnelle en fer peut survenir. C'est la raison la plus fréquente à la réponse incomplète à un traitement par érythropoïétine.

Ainsi, avant et pendant le traitement avec Dynepo, les réserves en fer du patient, y compris le taux de saturation de la transferrine et la ferritine sérique, devront être déterminées. Le taux de saturation de la transferrine devrait être de 20% au moins, et la ferritine devrait être de 100 ng/ml au moins. Si le taux de saturation de la transferrine chute en deçà de 20%, ou si la concentration de ferritine descend en dessous de 100 ng/ml, une supplémentation en fer devra être administrée. Tous les patients requerront, à la longue, une supplémentation ferrique pour augmenter ou maintenir la saturation de la transferrine et la ferritinémie à des taux qui assureront de manière adéquate l'érythropoïèse stimulée par Dynepo.

Chez des patients résistants ou mauvais répondeurs à l'érythropoïétine, présentant un échec à la dose de 20000 UI/ semaine, la présence d'une anémie doit être explorée, en orientant notamment le patient vers un hématologiste.

Chez les patients présentant une réponse inappropriée au traitement par Dynepo malgré un taux de fer normal, les paramètres suivants devront être examinés puis traités, le cas échéant :

- Infection/inflammation
- Sang occulte dans les selles
- Hyperparathyroïdisme/ ostéodystrophie rénale
- Intoxication à l'aluminium
- Hémoglobinopathies telles que thalassémie ou anémie à hématies falciformes
- déficiences en vitamines, comme l'acide folique ou la vitamine B12
- Hémolyse
- Maladies malignes parmi lesquelles myélomes multiples et syndrome myélodysplasique
- Malnutrition

Contrôles biologiques

Il est recommandé d'effectuer régulièrement un hématogramme complet et une numération plaquettaire.

Le taux d'hémoglobine devra être déterminé une fois par semaine jusqu'à ce qu'il se stabilise dans les limites visées et que la dose d'entretien soit établie. Après tout ajustement de la dose, le taux d'hémoglobine devra être déterminé une fois par semaine jusqu'à stabilisation dans les limites visées. Il devra ensuite être contrôlé à intervalles réguliers.

Les valeurs de biochimie sérique, comme la créatinine et le potassium devront être déterminées régulièrement au cours du traitement avec Dynepo.

Autre

En raison de réactions anaphylactoïdes pouvant survenir avec l'érythropoïétine et bien qu'aucune de ces réactions n'ait été observée avec Dynepo, il est recommandé d'administrer la première dose sous surveillance médicale.

L'utilisation de Dynepo chez les patients présentant une néphrosclérose et non encore dialysés devra être définie individuellement, une accélération possible de la progression de l'insuffisance rénale ne pouvant être totalement exclue.

Au cours de l'hémodialyse, les patients traités avec Dynepo peuvent nécessiter une augmentation des traitements anticoagulants pour prévenir toute obturation du shunt artério-veineux.

L'utilisation détournée de l'époïétine par des personnes saines peut conduire à une augmentation excessive de l'hémoglobine et de l'hématocrite. Cet effet peut être associé à des complications cardiovasculaires mettant en jeu le pronostic vital.

4.5 Interaction avec d'autres médicament et autres formes d'interaction

Aucune étude d'interaction n'a été conduite.

Aucune interaction n'a été rapportée pendant le traitement avec Dynepo au cours des essais cliniques.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse : Les études chez l'animal sont insuffisantes en ce qui concerne les effets sur la grossesse (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel pour l'être humain est inconnu. Il faudra agir avec précaution en cas de prescription aux femmes enceintes. En cas d'utilisation pendant la grossesse, une supplémentation en fer doit être envisagée chez la mère.

Allaitement : Le passage dans le lait de Dynepo n'est pas connu. Comme de nombreux composés sont excrétés dans le lait, l'administration de Dynepo chez la femme qui nourrit un enfant au sein doit être faite avec prudence.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Dynepo a peu ou pas d'effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Un effet indésirable peut être attendu chez près de 10 % des patients. Les effets les plus fréquents sont : hypertension, thrombose associée à l'accès vasculaire et céphalées. L'expérience clinique de l'époïétine semble indiquer que le risque d'hypertension et de thrombose peut être réduit par titration de la dose pour maintenir un taux d'hémoglobine compris entre 10 et 12 g/dl.

La fréquence des événements indésirables qui ont été observés pendant le traitement par Dynepo est présentée dans le tableau ci-dessous. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité :

<u>Systèmes</u>	<u>Fréquents</u> <u>(> 1/100, < 1/10)</u>	<u>Peu fréquents</u> <u>(> 1/1.000, < 1/100)</u>	<u>Rares</u> <u>(> 1/10 000,</u> <u>≤ 1/1 000)</u>
Affections hématologiques et du système lymphatique		Polyglobulie, Thrombocytose	
Affections du système nerveux	Céphalées		Convulsions
Affections vasculaires	Hypertension		
Affections gastro-intestinales		Diarrhées Nausées	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Thrombose des voies d'accès	Douleur Réaction au point d'injection (douleur, hémorragie) Syndrome grippal	

On a observé des augmentations des valeurs sériques de la créatinine et du potassium (voir section 4.4).

4.9 Surdosage

La dose maximale d'époïétine delta pouvant être administrée en toute sécurité en dose unique ou répétée n'a pas été déterminée.

Le traitement peut donner lieu à une polyglobulie si le taux d'hémoglobine/l'hématocrite ne sont pas contrôlés avec attention et si la dose n'est pas ajustée de manière adéquate. Si les limites visées sont dépassées, le traitement par époïétine delta devra être temporairement interrompu jusqu'au retour du taux d'hémoglobine/de l'hématocrite dans les limites visées. L'époïétine delta pourra alors être reprise à une dose inférieure (voir section 4.2).

Si une polyglobulie survient, les méthodes conventionnelles (phlébotomie) peuvent être indiquées pour diminuer le taux d'hémoglobine.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antianémique (code ATC)-B03XA.

L'érythropoïétine est une glycoprotéine qui stimule la formation d'érythrocytes à partir des précurseurs du compartiment médullaire des cellules souches. Elle agit comme un facteur stimulant la mitose et une hormone de différenciation.

L'efficacité biologique de l'érythropoïétine a été démontrée après son administration intraveineuse et sous-cutanée chez différents modèles animaux *in vivo* (rats et chiens). Après administration d'époïétine

delta, le nombre d'érythrocytes, le taux d'hémoglobine, le nombre des réticulocytes et le taux d'incorporation ⁵⁹Fe augmentent.

Durant les études cliniques, aucun signe de développement d'anticorps neutralisant l'époïétine delta, basé sur une réponse clinique, n'a été observé chez l'homme.

Lorsque le traitement est suspendu, les paramètres érythropoïétiques tendent à retourner vers les taux de base durant la période de récupération de 1 à 3 mois. L'administration sous-cutanée se traduit par un modèle de stimulation érythropoïétique similaire à celui induit par l'administration intraveineuse.

Patients cancéreux

Dynepo n'est pas indiqué dans la gestion de l'anémie associée au cancer.

L'érythropoïétine est un facteur de croissance qui stimule principalement la production des globules rouges. Les récepteurs à l'érythropoïétine peuvent être exprimés à la surface de toute une série de cellules tumorales.

La survie et la progression tumorale ont été examinées dans le cadre de cinq grandes études contrôlées sur l'époïétine alfa, bêta et la darbépoïétine alfa, et menées sur un total de 2 833 patients ; quatre de ces études étaient menées en double-aveugle et contrôlées contre placebo, et une en ouvert. Deux études ont recruté des patients sous chimiothérapie. La concentration visée d'hémoglobine dans deux des études était >13 g/dL, et comprise entre 12 et 14 g/dL dans les trois autres. L'étude en ouvert n'a mis en relief aucune différence dans la survie globale entre les patients traités par érythropoïétine humaine recombinante et les contrôles. Dans les quatre études contrôlées contre placebo, les taux de risque pour la survie globale étaient compris entre 1.25 et 2.47 en faveur des contrôles. Ces études ont montré une mortalité excessive systématique inexplicée, statistiquement significative, chez les patients atteints d'anémie associée à divers types fréquents de cancers et ayant reçu de l'érythropoïétine humaine recombinante par comparaison avec les contrôles. **Les écarts d'incidence de thrombose et de complications s'y rapportant, ne permettent pas d'expliquer de manière satisfaisante, en termes de survie globale lors des essais, les résultats entre les patients recevant de l'érythropoïétine humaine recombinante et ceux du groupe de contrôle**

On a également procédé à un examen systématique impliquant plus de 9 000 patients cancéreux participant à 57 essais cliniques. La méta-analyse des données relatives à la survie globale a estimé le taux de risque à 1.08 en faveur des contrôles (95 % IC : 0.99, 1.18 ; 42 essais et 8 167 patients). On a observé un risque relatif plus élevé d'événements thromboemboliques (RR 1.67, 95 % IC : 1.35, 2.06, 35 essais et 6 769 patients) chez les patients traités par érythropoïétine humaine recombinante. On dispose ainsi d'une preuve cohérente pour suggérer que les patients cancéreux traités par érythropoïétine humaine recombinante puissent être exposés à des dommages plus importants. Il n'a pas été clairement établi dans quelle mesure ces résultats s'appliquaient à l'administration de l'érythropoïétine humaine recombinante pour les patients cancéreux, traités par chimiothérapie afin d'atteindre des concentrations d'hémoglobine inférieures à 13 g/dL, dès lors que peu de patients présentant ces caractéristiques avaient été inclus dans les données examinées. Les résultats en termes de survie ainsi que la progression tumorale chez les patients cancéreux traités par Dynepo en raison d'une anémie associée à une insuffisance rénale chronique n'ont pas été étudiés. Il n'a pas été clairement établi dans quelle mesure les résultats observés dans le cadre des études cliniques évoquées précédemment s'appliquaient à cette population de patients, en considérant tout particulièrement le fait que les dosages administrés pour l'indication rénale sont plus faibles que dans le cas d'un cancer.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques de l'érythropoïétine après une administration d'époïétine delta ont été examinées à la fois chez des volontaires sains et des patients atteints d'insuffisance rénale chronique. A la suite d'une administration de doses i.v., le volume de distribution approche le volume sanguin total et se situe entre 0.063 et 0.097 l/kg. La demi-vie se situe entre 4.7 et 13.2 heures chez les patients. La demi-vie est approximativement 50% plus courte chez les sujets sains. Les concentrations d'érythropoïétine sériques mesurées restent constantes pendant au moins 24 heures après

administration de doses entre 50 UI/kg et 300 UI/kg. L'exposition à l'érythropoïétine après une administration d'époïétine delta augmente proportionnellement chez les patients recevant des doses de 50 UI/kg à 300 UI/kg par voie intraveineuse. Aucune accumulation d'époïétine delta n'a été observée après une administration i.v. répétée trois fois par semaine.

Les pics sériques d'époïétine delta administrée en sous-cutanée apparaissent dans les 8 à 36 heures suivant l'injection. La demi-vie de l'époïétine delta administrée en sous-cutanée est prolongée comparée à une administration i.v., et s'étale entre 27 et 33 heures. La biodisponibilité de l'époïétine delta administrée en sous-cutanée est comprise entre 26% et 36%.

5.3 Données de sécurité précliniques

Des études animales conduites avec Dynepo ainsi qu'avec l'époïétine alpha chez des rates et des lapines gestantes n'ont montré aucun effet tératogène, mais ont indiqué des effets réversibles liés à la classe sur la croissance et sur l'hématopoïèse chez la progéniture.

Dans des études non cliniques, des effets ont été observés uniquement à des doses nettement supérieures à la dose maximale chez l'homme, suggérant une faible pertinence clinique chez ce dernier.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Phosphatemonosodique, monohydraté
Phosphatedisodique, heptahydraté
Polysorbate 20
Chlorure de sodium
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre +2 °C et +8 °C). Ne pas congeler. Conserver les seringues dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Les seringues préremplies non ouvertes peuvent être conservées non réfrigérées mais à une température ne dépassant pas 25 °C pendant une période maximum de 5 jours. La date de péremption révisée pour la conservation à une température ne dépassant pas 25 °C ne peut être au-delà de la date de péremption établie conformément à la durée de conservation de 24 mois. Après avoir été conservées à une température ne dépassant pas 25 °C pendant 5 jours, les seringues préremplies doivent être jetées.

6.5 Nature et contenu de l'emballage

Seringues préremplies (verre de Type 1) avec un bouchon (caoutchouc bromobutyl), une aiguille (acier inoxydable) de 27 gauge munie d'un capuchon protecteur (caoutchouc naturel rigide et polystyrène), une tige de piston (polystyrène) et un dispositif de sécurité de l'aiguille. Des boîtes de 6 seringues préremplies sont disponibles.

6.6 Précautions particulières pour l'élimination des médicaments non utilisés ou des déchets provenant de ces médicaments, s'il y a lieu, et autres manipulations du produit

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

En administration sous-cutanée, le site d'injection devra être changé à chaque nouvelle administration.

Inspecter la seringue préremplie avant utilisation. Celle-ci ne doit être utilisée que si la solution est limpide et incolore comme de l'eau et ne contient pas de particules visibles.

Ne pas agiter la seringue. Une agitation vigoureuse prolongée pourrait dénaturer la substance active.

La seringue est pré-assemblée avec un dispositif de sécurité pour protéger l'aiguille et éviter toute blessure par piqûre. Cela gêne pas le fonctionnement normal de la seringue et la seringue peut pivoter dans le dispositif. Administrer la quantité requise. Une fois l'injection administrée, le dispositif de sécurité couvrira l'aiguille pendant la libération du piston. Laisser la seringue remonter jusqu'à ce que toute l'aiguille soit protégée.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd
Hampshire International Business Park
Chineham, Basingstoke
Hampshire RG24 8EP
Royaume-Uni

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/02/211/004

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : le 18 mars 2002

Date de renouvellement de l'autorisation : le 18 mars 2007

11. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Dynepo 5000 UI/0,5 ml, solution injectable en seringue préremplie.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Une seringue préremplie contient 5000 UI par 0,5 ml (10000 UI/ml) de substance active époïétine delta. L'époïétine delta est produite à partir de cellules humaines (HT-1080) par un procédé technologique appelé activation génique.

Pour la liste complète des excipients, voir 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en seringue préremplie.

Limpide, incolore et aqueuse.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Dynepo est indiqué dans le traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez les patients adultes. Il peut être utilisé chez les patients sous dialyse et chez les patients non encore dialysés.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement avec Dynepo devra être initié par des praticiens expérimentés dans le traitement de l'anémie associée à l'IRC.

La dose de Dynepo doit être adaptée individuellement de manière à maintenir le taux d'hémoglobine dans les limites visées de 10 à 12 g/dl.

Les symptômes et séquelles de l'anémie peuvent varier en fonction de l'âge, du sexe et du poids général de la maladie; il est nécessaire qu'un médecin évalue individuellement l'évolution clinique et l'état d'un patient. Dynepo devra être administré par voie sous-cutanée ou intraveineuse afin de limiter le taux d'hémoglobine à 12 g/dL (7.5 mmol/L). La voie sous-cutanée est préférable chez les patients non hémodialysés, afin d'éviter de ponctionner des veines périphériques.

En raison de la variabilité intra-patient, on peut observer occasionnellement des valeurs individuelles d'hémoglobine pour un patient situées au-delà et en-deçà du taux souhaité. La variabilité du taux d'hémoglobine devra être prise en compte la gestion de la dose, en considérant la limite visée pour l'hémoglobine comprise entre 10 g/dL (6.2 mmol/l) et 12g/dL (7.5 mmol/l). Il convient d'éviter un taux continu d'hémoglobine supérieur à 12 g/dL (7.5 mmol/l) ; des conseils sont fournis ci-dessous (cf. paragraphe Gestion de la dose ci-après) afin d'opérer un ajustement approprié de la dose lorsque les valeurs d'hémoglobine dépassent 12 g/dL (7.5mmol/l).

Il convient d'éviter toute augmentation du taux d'hémoglobine supérieure à 2 g/dL (1.25 mmol/l) sur une période de quatre semaines. Si tel est le cas, il faudra procéder à un ajustement approprié de la dose.

Les patients devront faire l'objet d'une étroite surveillance afin de garantir que la dose adaptée la plus faible de Dynepo est utilisée dans le but de contrôler de manière adéquate les symptômes de l'anémie.

Gestion de la dose

La dose initiale est de 50 UI/kg trois fois par semaine en administration intraveineuse et de 50 UI/kg deux fois par semaine en administration sous-cutanée.

Il n'est pas utile d'utiliser l'érythropoïétine pendant les trois premiers mois suivant la mise en route d'une dialyse péritonéale, en raison de l'augmentation du taux d'hémoglobine qui survient souvent durant cette période.

Il faudra attendre suffisamment longtemps pour pouvoir déterminer la réponse du patient à la dose de Dynepo administrée avant d'ajuster cette dernière. En raison du temps requis pour l'érythropoïèse, un intervalle d'environ 4 semaines peut être nécessaire entre le moment de l'ajustement de la dose (début de traitement, augmentation, diminution ou arrêt) et un changement significatif du taux d'hémoglobine. En conséquence, la fréquence de l'ajustement de la dose ne devra pas dépasser une fois par mois, sauf indication clinique contraire.

La dose devra être diminuée de 25 % - 50 % ou le traitement provisoirement interrompu puis réintroduit à un dosage plus faible si :

- Le taux d'hémoglobine atteint ou dépasse 12 g/dl ou
- L'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl par période de 4 semaines.

La dose devra être augmentée de 25 % - 50 % si :

- Le taux d'hémoglobine descend au dessous de 10 g/dl et
- L'augmentation du taux d'hémoglobine est inférieure à 0.7 g/dl par période de 4 semaines.

Administration

Dynepo peut être administré par voie intraveineuse ou sous-cutanée. Une auto-administration sous-cutanée est possible après avoir reçu une formation par le personnel médical.

La dose hebdomadaire requise administrée en sous-cutané est inférieure à celle administrée en intraveineux.

Pour une injection sous-cutanée, toute la longueur de l'aiguille doit être introduite perpendiculairement dans un pli cutané tenu entre le pouce et l'index pendant toute la durée de l'injection.

Éliminer la seringue après la première et unique utilisation.

Populations spéciales

Dynepo n'est pas indiqué pour la prise en charge de l'anémie associée au cancer.

Aucun ajustement spécial de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés.

Les patients présentant une pathologie à hématies falciformes homozygote et une insuffisance rénale, doivent, autant que possible, être maintenus à une concentration totale d'hémoglobine comprise entre 7 et 9 g/dl.

L'expérience chez les enfants est limitée.

En raison d'expérience clinique limitée, l'efficacité et l'innocuité de Dynepo n'ont pu être évaluées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

Hypertension artérielle non contrôlée.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique, la concentration d'entretien en hémoglobine ne devra pas dépasser la limite supérieure de la concentration en hémoglobine visée et recommandée à la Section 4.2.

Dans le cadre des essais cliniques, un risque accru de décès et d'accidents cardiovasculaires graves a été observé lorsque des agents stimulant l'érythropoïèse (ASE) étaient administrés afin de cibler un taux supérieur à 12 g/dL (7.5 mmol/l).

Les essais cliniques contrôlés n'ont pas montré de bénéfices significatifs attribuables à l'administration d'époïétines lorsque la concentration d'hémoglobine dépassait le niveau nécessaire pour contrôler les symptômes de l'anémie et éviter une transfusion sanguine.

Hypertension

La plupart des patients souffrant d'une insuffisance rénale chronique ont des antécédents d'hypertension. Les patients traités avec Dynepo peuvent présenter une augmentation de la pression artérielle ou une aggravation de l'hypertension existante.

Ainsi, chez les patients traités avec Dynepo, des mesures spéciales de surveillance et de contrôle de la pression artérielle devront être mises en place. La pression artérielle devra être contrôlée de manière adéquate avant et pendant le traitement de manière à éviter des complications graves comme une crise hypertensive avec symptômes à type d'encéphalopathie et les complications qui lui sont liées (crises d'épilepsie, accident vasculaire-cérébral). Si de telles réactions surviennent, elles doivent être suivies immédiatement d'un examen par un médecin et d'un séjour en soins intensifs. Une attention particulière devra être portée aux maux de tête soudains et aigus semblables à des migraines qui devront être considérés comme un signe précurseur possible.

Les augmentations de la pression artérielle peuvent nécessiter un traitement par antihypertenseurs ou l'augmentation de la dose d'une médication antihypertensive existante. Une réduction de la dose de Dynepo administrée doit également être envisagée. Si les valeurs de la pression artérielle restent élevées, une interruption temporaire du traitement par Dynepo peut être nécessaire.

Une fois l'hypertension contrôlée avec un traitement plus adéquate, le traitement par Dynepo pourra être repris à une plus faible dose.

Détermination du fer

Pendant le traitement avec Dynepo, une déficience absolue ou fonctionnelle en fer peut survenir. C'est la raison la plus fréquente à la réponse incomplète à un traitement par érythropoïétine.

Ainsi, avant et pendant le traitement avec Dynepo, les réserves en fer du patient, y compris le taux de saturation de la transferrine et la ferritine sérique, devront être déterminées. Le taux de saturation de la transferrine devrait être de 20% au moins, et la ferritine devrait être de 100 ng/ml au moins. Si le taux de saturation de la transferrine chute en deçà de 20%, ou si la concentration de ferritine descend en dessous de 100 ng/ml, une supplémentation en fer devra être administrée. Tous les patients requerront, à la longue, une supplémentation ferrique pour augmenter ou maintenir la saturation de la transferrine et la ferritinémie à des taux qui assureront de manière adéquate l'érythropoïèse stimulée par Dynepo.

Chez des patients résistants ou mauvais répondeurs à l'érythropoïétine, présentant un échec à la dose de 20000 UI/ semaine, la présence d'une anémie doit être explorée, en orientant notamment le patient vers un hématologiste.

Chez les patients présentant une réponse inappropriée au traitement par Dynepo malgré un taux de fer normal, les paramètres suivants devront être examinés puis traités, le cas échéant :

- Infection/inflammation
- Sang occulte dans les selles
- Hyperparathyroïdisme/ ostéodystrophie rénale
- Intoxication à l'aluminium
- Hémoglobinopathies telles que thalassémie ou anémie à hématies falciformes
- déficiences en vitamines, comme l'acide folique ou la vitamine B12
- Hémolyse
- Maladies malignes parmi lesquelles myélomes multiples et syndrome myélodysplasique
- Malnutrition

Contrôles biologiques

Il est recommandé d'effectuer régulièrement un hémogramme complet et une numération plaquettaire.

Le taux d'hémoglobine devra être déterminé une fois par semaine jusqu'à ce qu'il se stabilise dans les limites visées et que la dose d'entretien soit établie. Après tout ajustement de la dose, le taux d'hémoglobine devra être déterminé une fois par semaine jusqu'à stabilisation dans les limites visées. Il devra ensuite être contrôlé à intervalles réguliers.

Les valeurs de biochimie sérique, comme la créatinine et le potassium devront être déterminées régulièrement au cours du traitement avec Dynepo.

Autre

En raison de réactions anaphylactoïdes pouvant survenir avec l'érythropoïétine et bien qu'aucune de ces réactions n'ait été observée avec Dynepo, il est recommandé d'administrer la première dose sous surveillance médicale.

L'utilisation de Dynepo chez les patients présentant une néphrosclérose et non encore dialysés devra être définie individuellement, une accélération possible de la progression de l'insuffisance rénale ne pouvant être totalement exclue.

Au cours de l'hémodialyse, les patients traités avec Dynepo peuvent nécessiter une augmentation des traitements anticoagulants pour prévenir toute obturation du shunt artério-veineux.

L'utilisation détournée de l'époïétine par des personnes saines peut conduire à une augmentation excessive de l'hémoglobine et de l'hématocrite. Cet effet peut être associé à des complications cardiovasculaires mettant en jeu le pronostic vital.

4.5 Interaction avec d'autres médicament et autres formes d'interaction

Aucune étude d'interaction n'a été conduite.

Aucune interaction n'a été rapportée pendant le traitement avec Dynepo au cours des essais cliniques.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse : Les études chez l'animal sont insuffisantes en ce qui concerne les effets sur la grossesse (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel pour l'être humain est inconnu. Il faudra agir avec précaution en cas de prescription aux femmes enceintes. En cas d'utilisation pendant la grossesse, une supplémentation en fer doit être envisagée chez la mère.

Allaitement : Le passage dans le lait de Dynepo n'est pas connu. Comme de nombreux composés sont excrétés dans le lait, l'administration de Dynepo chez la femme qui nourrit un enfant au sein doit être faite avec prudence.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Dynepo a peu ou pas d'effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Un effet indésirable peut être attendu chez près de 10 % des patients. Les effets les plus fréquents sont : hypertension, thrombose associée à l'accès vasculaire et céphalées. L'expérience clinique de l'époïétine semble indiquer que le risque d'hypertension et de thrombose peut être réduit par titration de la dose pour maintenir un taux d'hémoglobine compris entre 10 et 12 g/dl.

La fréquence des événements indésirables qui ont été observés pendant le traitement par Dynepo est présentée dans le tableau ci-dessous. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité :

<u>Systèmes</u>	<u>Fréquents</u> <u>(> 1/100, < 1/10)</u>	<u>Peu fréquents</u> <u>(> 1/1.000, < 1/100)</u>	<u>Rares</u> <u>(> 1/10 000,</u> <u>≤ 1/1 000)</u>
Affections hématologiques et du système lymphatique		Polyglobulie, Thrombocytose	
Affections du système nerveux	Céphalées		Convulsions
Affections vasculaires	Hypertension		
Affections gastro-intestinales		Diarrhées Nausées	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Thrombose des voies d'accès	Douleur Réaction au point d'injection (douleur, hémorragie) Syndrome grippal	

On a observé des augmentations des valeurs sériques de la créatinine et du potassium (voir section 4.4).

4.9 Surdosage

La dose maximale d'époïétine delta pouvant être administrée en toute sécurité en dose unique ou répétée n'a pas été déterminée.

Le traitement peut donner lieu à une polyglobulie si le taux d'hémoglobine/l'hématocrite ne sont pas contrôlés avec attention et si la dose n'est pas ajustée de manière adéquate. Si les limites visées sont dépassées, le traitement par époïétine delta devra être temporairement interrompu jusqu'au retour du taux d'hémoglobine/de l'hématocrite dans les limites visées. L'époïétine delta pourra alors être reprise à une dose inférieure (voir section 4.2).

Si une polyglobulie survient, les méthodes conventionnelles (phlébotomie) peuvent être indiquées pour diminuer le taux d'hémoglobine.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antianémique (code ATC)-B03XA.

L'érythropoïétine est une glycoprotéine qui stimule la formation d'érythrocytes à partir des précurseurs du compartiment médullaire des cellules souches. Elle agit comme un facteur stimulant la mitose et une hormone de différenciation.

L'efficacité biologique de l'érythropoïétine a été démontrée après son administration intraveineuse et sous-cutanée chez différents modèles animaux *in vivo* (rats et chiens). Après administration d'époïétine

delta, le nombre d'érythrocytes, le taux d'hémoglobine, le nombre des réticulocytes et le taux d'incorporation ⁵⁹Fe augmentent.

Durant les études cliniques, aucun signe de développement d'anticorps neutralisant l'époïétine delta, basé sur une réponse clinique, n'a été observé chez l'homme.

Lorsque le traitement est suspendu, les paramètres érythropoïétiques tendent à retourner vers les taux de base durant la période de récupération de 1 à 3 mois. L'administration sous-cutanée se traduit par un modèle de stimulation érythropoïétique similaire à celui induit par l'administration intraveineuse.

Patients cancéreux

Dynepo n'est pas indiqué dans la gestion de l'anémie associée au cancer.

L'érythropoïétine est un facteur de croissance qui stimule principalement la production des globules rouges. Les récepteurs à l'érythropoïétine peuvent être exprimés à la surface de toute une série de cellules tumorales.

La survie et la progression tumorale ont été examinées dans le cadre de cinq grandes études contrôlées sur l'époïétine alfa, bêta et la darbépoïétine alfa, et menées sur un total de 2 833 patients ; quatre de ces études étaient menées en double-aveugle et contrôlées contre placebo, et une en ouvert. Deux études ont recruté des patients sous chimiothérapie. La concentration visée d'hémoglobine dans deux des études était >13 g/dL, et comprise entre 12 et 14 g/dL dans les trois autres. L'étude en ouvert n'a mis en relief aucune différence dans la survie globale entre les patients traités par érythropoïétine humaine recombinante et les contrôles. Dans les quatre études contrôlées contre placebo, les taux de risque pour la survie globale étaient compris entre 1.25 et 2.47 en faveur des contrôles. Ces études ont montré une mortalité excessive systématique inexplicée, statistiquement significative, chez les patients atteints d'anémie associée à divers types fréquents de cancers et ayant reçu de l'érythropoïétine humaine recombinante par comparaison avec les contrôles. Les écarts d'incidence de thrombose et de complications s'y rapportant, ne permettent pas d'expliquer de manière satisfaisante, en termes de survie globale lors des essais, les résultats entre les patients recevant de l'érythropoïétine humaine recombinante et ceux du groupe de contrôle

On a également procédé à un examen systématique impliquant plus de 9 000 patients cancéreux participant à 57 essais cliniques. La méta-analyse des données relatives à la survie globale a estimé le taux de risque à 1.08 en faveur des contrôles (95 % IC : 0.99, 1.18 ; 42 essais et 8 167 patients). On a observé un risque relatif plus élevé d'événements thromboemboliques (RR 1.67, 95 % IC : 1.35, 2.06, 35 essais et 6 769 patients) chez les patients traités par érythropoïétine humaine recombinante. On dispose ainsi d'une preuve cohérente pour suggérer que les patients cancéreux traités par érythropoïétine humaine recombinante puissent être exposés à des dommages plus importants. Il n'a pas été clairement établi dans quelle mesure ces résultats s'appliquaient à l'administration de l'érythropoïétine humaine recombinante pour les patients cancéreux, traités par chimiothérapie afin d'atteindre des concentrations d'hémoglobine inférieures à 13 g/dL, dès lors que peu de patients présentant ces caractéristiques avaient été inclus dans les données examinées. Les résultats en termes de survie ainsi que la progression tumorale chez les patients cancéreux traités par Dynepo en raison d'une anémie associée à une insuffisance rénale chronique n'ont pas été étudiés. Il n'a pas été clairement établi dans quelle mesure les résultats observés dans le cadre des études cliniques évoquées précédemment s'appliquaient à cette population de patients, en considérant tout particulièrement le fait que les dosages administrés pour l'indication rénale sont plus faibles que dans le cas d'un cancer.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques de l'érythropoïétine après une administration d'époïétine delta ont été examinées à la fois chez des volontaires sains et des patients atteints d'insuffisance rénale chronique. A la suite d'une administration de doses i.v., le volume de distribution approche le volume sanguin total et se situe entre 0.063 et 0.097 l/kg. La demi-vie se situe entre 4.7 et 13.2 heures chez les patients. La demi-vie est approximativement 50% plus courte chez les sujets sains. Les concentrations d'érythropoïétine sériques mesurées restent constantes pendant au moins 24 heures après

administration de doses entre 50 UI/kg et 300 UI/kg. L'exposition à l'érythropoïétine après une administration d'époïétine delta augmente proportionnellement chez les patients recevant des doses de 50 UI/kg à 300 UI/kg par voie intraveineuse. Aucune accumulation d'époïétine delta n'a été observée après une administration i.v. répétée trois fois par semaine.

Les pics sériques d'époïétine delta administrée en sous-cutanée apparaissent dans les 8 à 36 heures suivant l'injection. La demi-vie de l'époïétine delta administrée en sous-cutanée est prolongée comparée à une administration i.v., et s'étale entre 27 et 33 heures. La biodisponibilité de l'époïétine delta administrée en sous-cutanée est comprise entre 26% et 36%.

5.3 Données de sécurité précliniques

Des études animales conduites avec Dynepo ainsi qu'avec l'époïétine alpha chez des rates et des lapines gestantes n'ont montré aucun effet tératogène, mais ont indiqué des effets réversibles liés à la classe sur la croissance et sur l'hématopoïèse chez la progéniture.

Dans des études non cliniques, des effets ont été observés uniquement à des doses nettement supérieures à la dose maximale chez l'homme, suggérant une faible pertinence clinique chez ce dernier.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Phosphatemonosodique, monohydraté
Phosphatedisodique, heptahydraté
Polysorbate 20
Chlorure de sodium
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre +2 °C et +8 °C). Ne pas congeler. Conserver les seringues dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Les seringues préremplies non ouvertes peuvent être conservées non réfrigérées mais à une température ne dépassant pas 25 °C pendant une période maximum de 5 jours. La date de péremption révisée pour la conservation à une température ne dépassant pas 25 °C ne peut être au-delà de la date de péremption établie conformément à la durée de conservation de 24 mois. Après avoir été conservées à une température ne dépassant pas 25 °C pendant 5 jours, les seringues préremplies doivent être jetées.

6.5 Nature et contenu de l'emballage

Seringues préremplies (verre de Type 1) avec un bouchon (caoutchouc bromobutyl), une aiguille (acier inoxydable) de 27 gauge munie d'un capuchon protecteur (caoutchouc naturel rigide et polystyrène), une tige de piston (polystyrène) et un dispositif de sécurité de l'aiguille. Des boîtes de 6 seringues préremplies sont disponibles.

6.6 Précautions particulières pour l'élimination des médicaments non utilisés ou des déchets provenant de ces médicaments, s'il y a lieu, et autres manipulations du produit

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

En administration sous-cutanée, le site d'injection devra être changé à chaque nouvelle administration.

Inspecter la seringue préremplie avant utilisation. Celle-ci ne doit être utilisée que si la solution est limpide et incolore comme de l'eau et ne contient pas de particules visibles.

Ne pas agiter la seringue. Une agitation vigoureuse prolongée pourrait dénaturer la substance active.

La seringue est pré-assemblée avec un dispositif de sécurité pour protéger l'aiguille et éviter toute blessure par piqûre. Cela gêne pas le fonctionnement normal de la seringue et la seringue peut pivoter dans le dispositif. Administrer la quantité requise. Une fois l'injection administrée, le dispositif de sécurité couvrira l'aiguille pendant la libération du piston. Laisser la seringue remonter jusqu'à ce que toute l'aiguille soit protégée.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd
Hampshire International Business Park
Chineham, Basingstoke
Hampshire RG24 8EP
Royaume-Uni

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/02/211/010

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : le 18 mars 2002

Date de renouvellement de l'autorisation : le 18 mars 2007

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Dynepo 6000 UI/0,3 ml, solution injectable en seringue préremplie.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Une seringue préremplie contient 6000 UI par 0,3 ml (20000 UI/ml) de substance active époïétine delta. L'époïétine delta est produite à partir de cellules humaines (HT-1080) par un procédé technologique appelé activation génique.

Pour la liste complète des excipients, voir 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en seringue préremplie.

Limpide, incolore et aqueuse.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Dynepo est indiqué dans le traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez les patients adultes. Il peut être utilisé chez les patients sous dialyse et chez les patients non encore dialysés.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement avec Dynepo devra être initié par des praticiens expérimentés dans le traitement de l'anémie associée à l'IRC.

La dose de Dynepo doit être adaptée individuellement de manière à maintenir le taux d'hémoglobine dans les limites visées de 10 à 12 g/dl.

Les symptômes et séquelles de l'anémie peuvent varier en fonction de l'âge, du sexe et du poids général de la maladie; il est nécessaire qu'un médecin évalue individuellement l'évolution clinique et l'état d'un patient. Dynepo devra être administré par voie sous-cutanée ou intraveineuse afin de limiter le taux d'hémoglobine à 12 g/dL (7.5 mmol/L). La voie sous-cutanée est préférable chez les patients non hémodialysés, afin d'éviter de ponctionner des veines périphériques.

En raison de la variabilité intra-patient, on peut observer occasionnellement des valeurs individuelles d'hémoglobine pour un patient situées au-delà et en-deçà du taux souhaité. La variabilité du taux d'hémoglobine devra être prise en compte la gestion de la dose, en considérant la limite visée pour l'hémoglobine comprise entre 10 g/dL (6.2 mmol/l) et 12g/dL (7.5 mmol/l). Il convient d'éviter un taux continu d'hémoglobine supérieur à 12 g/dL (7.5 mmol/l) ; des conseils sont fournis ci-dessous (cf. paragraphe Gestion de la dose ci-après) afin d'opérer un ajustement approprié de la dose lorsque les valeurs d'hémoglobine dépassent 12 g/dL (7.5mmol/l).

Il convient d'éviter toute augmentation du taux d'hémoglobine supérieure à 2 g/dL (1.25 mmol/l) sur une période de quatre semaines. Si tel est le cas, il faudra procéder à un ajustement approprié de la dose.

Les patients devront faire l'objet d'une étroite surveillance afin de garantir que la dose adaptée la plus faible de Dynepo est utilisée dans le but de contrôler de manière adéquate les symptômes de l'anémie.

Gestion de la dose

La dose initiale est de 50 UI/kg trois fois par semaine en administration intraveineuse et de 50 UI/kg deux fois par semaine en administration sous-cutanée.

Il n'est pas utile d'utiliser l'érythropoïétine pendant les trois premiers mois suivant la mise en route d'une dialyse péritonéale, en raison de l'augmentation du taux d'hémoglobine qui survient souvent durant cette période.

Il faudra attendre suffisamment longtemps pour pouvoir déterminer la réponse du patient à la dose de Dynepo administrée avant d'ajuster cette dernière. En raison du temps requis pour l'érythropoïèse, un intervalle d'environ 4 semaines peut être nécessaire entre le moment de l'ajustement de la dose (début de traitement, augmentation, diminution ou arrêt) et un changement significatif du taux d'hémoglobine. En conséquence, la fréquence de l'ajustement de la dose ne devra pas dépasser une fois par mois, sauf indication clinique contraire.

La dose devra être diminuée de 25 % - 50 % ou le traitement provisoirement interrompu puis réintroduit à un dosage plus faible si :

- Le taux d'hémoglobine atteint ou dépasse 12 g/dl ou
- L'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl par période de 4 semaines.

La dose devra être augmentée de 25 % - 50 % si :

- Le taux d'hémoglobine descend au dessous de 10 g/dl et
- L'augmentation du taux d'hémoglobine est inférieure à 0.7 g/dl par période de 4 semaines.

Administration

Dynepo peut être administré par voie intraveineuse ou sous-cutanée. Une auto-administration sous-cutanée est possible après avoir reçu une formation par le personnel médical.

La dose hebdomadaire requise administrée en sous-cutané est inférieure à celle administrée en intraveineux.

Pour une injection sous-cutanée, toute la longueur de l'aiguille doit être introduite perpendiculairement dans un pli cutané tenu entre le pouce et l'index pendant toute la durée de l'injection.

Éliminer la seringue après la première et unique utilisation.

Populations spéciales

Dynepo n'est pas indiqué pour la prise en charge de l'anémie associée au cancer.

Aucun ajustement spécial de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés.

Les patients présentant une pathologie à hématies falciformes homozygote et une insuffisance rénale, doivent, autant que possible, être maintenus à une concentration totale d'hémoglobine comprise entre 7 et 9 g/dl.

L'expérience chez les enfants est limitée.

En raison d'expérience clinique limitée, l'efficacité et l'innocuité de Dynepo n'ont pu être évaluées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

Hypertension artérielle non contrôlée.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique, la concentration d'entretien en hémoglobine ne devra pas dépasser la limite supérieure de la concentration en hémoglobine visée et recommandée à la Section 4.2.

Dans le cadre des essais cliniques, un risque accru de décès et d'accidents cardiovasculaires graves a été observé lorsque des agents stimulant l'érythropoïèse (ASE) étaient administrés afin de cibler un taux supérieur à 12 g/dL (7.5 mmol/l).

Les essais cliniques contrôlés n'ont pas montré de bénéfices significatifs attribuables à l'administration d'époïétines lorsque la concentration d'hémoglobine dépassait le niveau nécessaire pour contrôler les symptômes de l'anémie et éviter une transfusion sanguine.

Hypertension

La plupart des patients souffrant d'une insuffisance rénale chronique ont des antécédents d'hypertension. Les patients traités avec Dynepo peuvent présenter une augmentation de la pression artérielle ou une aggravation de l'hypertension existante.

Ainsi, chez les patients traités avec Dynepo, des mesures spéciales de surveillance et de contrôle de la pression artérielle devront être mises en place. La pression artérielle devra être contrôlée de manière adéquate avant et pendant le traitement de manière à éviter des complications graves comme une crise hypertensive avec symptômes à type d'encéphalopathie et les complications qui lui sont liées (crises d'épilepsie, accident vasculaire-cérébral). Si de telles réactions surviennent, elles doivent être suivies immédiatement d'un examen par un médecin et d'un séjour en soins intensifs. Une attention particulière devra être portée aux maux de tête soudains et aigus semblables à des migraines qui devront être considérés comme un signe précurseur possible.

Les augmentations de la pression artérielle peuvent nécessiter un traitement par antihypertenseurs ou l'augmentation de la dose d'une médication antihypertensive existante. Une réduction de la dose de Dynepo administrée doit également être envisagée. Si les valeurs de la pression artérielle restent élevées, une interruption temporaire du traitement par Dynepo peut être nécessaire.

Une fois l'hypertension contrôlée avec un traitement plus adéquate, le traitement par Dynepo pourra être repris à une plus faible dose.

Détermination du fer

Pendant le traitement avec Dynepo, une déficience absolue ou fonctionnelle en fer peut survenir. C'est la raison la plus fréquente à la réponse incomplète à un traitement par érythropoïétine.

Ainsi, avant et pendant le traitement avec Dynepo, les réserves en fer du patient, y compris le taux de saturation de la transferrine et la ferritine sérique, devront être déterminées. Le taux de saturation de la transferrine devrait être de 20% au moins, et la ferritine devrait être de 100 ng/ml au moins. Si le taux de saturation de la transferrine chute en deçà de 20%, ou si la concentration de ferritine descend en dessous de 100 ng/ml, une supplémentation en fer devra être administrée. Tous les patients requerront, à la longue, une supplémentation ferrique pour augmenter ou maintenir la saturation de la transferrine et la ferritinémie à des taux qui assureront de manière adéquate l'érythropoïèse stimulée par Dynepo.

Chez des patients résistants ou mauvais répondeurs à l'érythropoïétine, présentant un échec à la dose de 20000 UI/ semaine, la présence d'une anémie doit être explorée, en orientant notamment le patient vers un hématologiste.

Chez les patients présentant une réponse inappropriée au traitement par Dynepo malgré un taux de fer normal, les paramètres suivants devront être examinés puis traités, le cas échéant :

- Infection/inflammation
- Sang occulte dans les selles
- Hyperparathyroïdisme/ ostéodystrophie rénale
- Intoxication à l'aluminium
- Hémoglobinopathies telles que thalassémie ou anémie à hématies falciformes
- déficiences en vitamines, comme l'acide folique ou la vitamine B12
- Hémolyse
- Maladies malignes parmi lesquelles myélomes multiples et syndrome myélodysplastique

- Malnutrition

Contrôles biologiques

Il est recommandé d'effectuer régulièrement un hémogramme complet et une numération plaquettaire.

Le taux d'hémoglobine devra être déterminé une fois par semaine jusqu'à ce qu'il se stabilise dans les limites visées et que la dose d'entretien soit établie. Après tout ajustement de la dose, le taux d'hémoglobine devra être déterminé une fois par semaine jusqu'à stabilisation dans les limites visées. Il devra ensuite être contrôlé à intervalles réguliers.

Les valeurs de biochimie sérique, comme la créatinine et le potassium devront être déterminées régulièrement au cours du traitement avec Dynepo.

Autre

En raison de réactions anaphylactoïdes pouvant survenir avec l'érythropoïétine et bien qu'aucune de ces réactions n'ait été observée avec Dynepo, il est recommandé d'administrer la première dose sous surveillance médicale.

L'utilisation de Dynepo chez les patients présentant une néphrosclérose et non encore dialysés devra être définie individuellement, une accélération possible de la progression de l'insuffisance rénale ne pouvant être totalement exclue.

Au cours de l'hémodialyse, les patients traités avec Dynepo peuvent nécessiter une augmentation des traitements anticoagulants pour prévenir toute obturation du shunt artério-veineux.

L'utilisation détournée de l'époïétine par des personnes saines peut conduire à une augmentation excessive de l'hémoglobine et de l'hématocrite. Cet effet peut être associé à des complications cardiovasculaires mettant en jeu le pronostic vital.

4.5 Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Aucune étude d'interaction n'a été conduite.

Aucune interaction n'a été rapportée pendant le traitement avec Dynepo au cours des essais cliniques.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse : Les études chez l'animal sont insuffisantes en ce qui concerne les effets sur la grossesse (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel pour l'être humain est inconnu. Il faudra agir avec précaution en cas de prescription aux femmes enceintes. En cas d'utilisation pendant la grossesse, une supplémentation en fer doit être envisagée chez la mère.

Allaitement : Le passage dans le lait de Dynepo n'est pas connu. Comme de nombreux composés sont excrétés dans le lait, l'administration de Dynepo chez la femme qui nourrit un enfant au sein doit être faite avec prudence.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Dynepo a peu ou pas d'effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Un effet indésirable peut être attendu chez près de 10 % des patients. Les effets les plus fréquents sont : hypertension, thrombose associée à l'accès vasculaire et céphalées. L'expérience clinique de l'époïétine semble indiquer que le risque d'hypertension et de thrombose peut être réduit par titration de la dose pour maintenir un taux d'hémoglobine compris entre 10 et 12 g/dl.

La fréquence des événements indésirables qui ont été observés pendant le traitement par Dynepo est présentée dans le tableau ci-dessous. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité :

<u>Systèmes</u>	<u>Fréquents</u> (> 1/100, < 1/10)	<u>Peu fréquents</u> (> 1/1.000, < 1/100)	<u>Rares</u> (> 1/10 000, < 1/1 000)
Affections hématologiques et du système lymphatique		Polyglobulie, Thrombocytose	
Affections du système nerveux	Céphalées		Convulsions
Affections vasculaires	Hypertension		
Affections gastro-intestinales		Diarrhées Nausées	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Thrombose des voies d'accès	Douleur Réaction au point d'injection (douleur, hémorragie) Syndrome grippal	

On a observé des augmentations des valeurs sériques de la créatinine et du potassium (voir section 4.4).

4.9 Surdosage

La dose maximale d'époïétine delta pouvant être administrée en toute sécurité en dose unique ou répétée n'a pas été déterminée.

Le traitement peut donner lieu à une polyglobulie si le taux d'hémoglobine/l'hématocrite ne sont pas contrôlés avec attention et si la dose n'est pas ajustée de manière adéquate. Si les limites visées sont dépassées, le traitement par époïétine delta devra être temporairement interrompu jusqu'au retour du taux d'hémoglobine/de l'hématocrite dans les limites visées. L'époïétine delta pourra alors être reprise à une dose inférieure (voir section 4.2).

Si une polyglobulie survient, les méthodes conventionnelles (phlébotomie) peuvent être indiquées pour diminuer le taux d'hémoglobine.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antianémique (code ATC)-B03XA.

L'érythropoïétine est une glycoprotéine qui stimule la formation d'érythrocytes à partir des précurseurs du compartiment médullaire des cellules souches. Elle agit comme un facteur stimulant la mitose et une hormone de différenciation.

L'efficacité biologique de l'érythropoïétine a été démontrée après son administration intraveineuse et sous-cutanée chez différents modèles animaux in vivo (rats et chiens). Après administration

d'époïétine delta, le nombre d'érythrocytes, le taux d'hémoglobine, le nombre des réticulocytes et le taux d'incorporation ^{59}Fe augmentent.

Durant les études cliniques, aucun signe de développement d'anticorps neutralisant l'époïétine delta, basé sur une réponse clinique, n'a été observé chez l'homme.

Lorsque le traitement est suspendu, les paramètres érythropoïétiques tendent à retourner vers les taux de base durant la période de récupération de 1 à 3 mois. L'administration sous-cutanée se traduit par un modèle de stimulation érythropoïétique similaire à celui induit par l'administration intraveineuse.

Patients cancéreux

Dynepo n'est pas indiqué dans la gestion de l'anémie associée au cancer.

L'érythropoïétine est un facteur de croissance qui stimule principalement la production des globules rouges. Les récepteurs à l'érythropoïétine peuvent être exprimés à la surface de toute une série de cellules tumorales.

La survie et la progression tumorale ont été examinées dans le cadre de cinq grandes études contrôlées sur l'époïétine alfa, bêta et la darbépoïétine alfa, et menées sur un total de 2 833 patients ; quatre de ces études étaient menées en double-aveugle et contrôlées contre placebo, et une en ouvert. Deux études ont recruté des patients sous chimiothérapie. La concentration visée d'hémoglobine dans deux des études était >13 g/dL, et comprise entre 12 et 14 g/dL dans les trois autres. L'étude en ouvert n'a mis en relief aucune différence dans la survie globale entre les patients traités par érythropoïétine humaine recombinante et les contrôles. Dans les quatre études contrôlées contre placebo, les taux de risque pour la survie globale étaient compris entre 1.25 et 2.47 en faveur des contrôles. Ces études ont montré une mortalité excessive systématique inexplicée, statistiquement significative, chez les patients atteints d'anémie associée à divers types fréquents de cancers et ayant reçu de l'érythropoïétine humaine recombinante par comparaison avec les contrôles. Les écarts d'incidence de thrombose et de complications s'y rapportant, ne permettent pas d'expliquer de manière satisfaisante, en termes de survie globale lors des essais, les résultats entre les patients recevant de l'érythropoïétine humaine recombinante et ceux du groupe de contrôle

On a également procédé à un examen systématique impliquant plus de 9 000 patients cancéreux participant à 57 essais cliniques. La méta-analyse des données relatives à la survie globale a estimé le taux de risque à 1.08 en faveur des contrôles (95 % IC : 0.99, 1.18 ; 42 essais et 8 167 patients). On a observé un risque relatif plus élevé d'événements thromboemboliques (RR 1.67, 95 % IC : 1.35, 2.06, 35 essais et 6 769 patients) chez les patients traités par érythropoïétine humaine recombinante. On dispose ainsi d'une preuve cohérente pour suggérer que les patients cancéreux traités par érythropoïétine humaine recombinante puissent être exposés à des dommages plus importants. Il n'a pas été clairement établi dans quelle mesure ces résultats s'appliquaient à l'administration de l'érythropoïétine humaine recombinante pour les patients cancéreux, traités par chimiothérapie afin d'atteindre des concentrations d'hémoglobine inférieures à 13 g/dL, dès lors que peu de patients présentant ces caractéristiques avaient été inclus dans les données examinées. Les résultats en termes de survie ainsi que la progression tumorale chez les patients cancéreux traités par Dynepo en raison d'une anémie associée à une insuffisance rénale chronique n'ont pas été étudiés. Il n'a pas été clairement établi dans quelle mesure les résultats observés dans le cadre des études cliniques évoquées précédemment s'appliquaient à cette population de patients, en considérant tout particulièrement le fait que les dosages administrés pour l'indication rénale sont plus faibles que dans le cas d'un cancer.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques de l'érythropoïétine après une administration d'époïétine delta ont été examinées à la fois chez des volontaires sains et des patients atteints d'insuffisance rénale chronique. A la suite d'une administration de doses i.v., le volume de distribution approche le volume sanguin total et se situe entre 0.063 et 0.097 l/kg. La demi-vie se situe entre 4.7 et 13.2 heures chez les patients. La demi-vie est approximativement 50% plus courte chez les sujets sains. Les concentrations d'érythropoïétine sériques mesurées restent constantes pendant au moins 24 heures après

administration de doses entre 50 UI/kg et 300 UI/kg. L'exposition à l'érythropoïétine après une administration d'époïétine delta augmente proportionnellement chez les patients recevant des doses de 50 UI/kg à 300 UI/kg par voie intraveineuse. Aucune accumulation d'époïétine delta n'a été observée après une administration i.v. répétée trois fois par semaine.

Les pics sériques d'époïétine delta administrée en sous-cutanée apparaissent dans les 8 à 36 heures suivant l'injection. La demi-vie de l'époïétine delta administrée en sous-cutanée est prolongée comparée à une administration i.v., et s'étale entre 27 et 33 heures. La biodisponibilité de l'époïétine delta administrée en sous-cutanée est comprise entre 26% et 36%.

5.3 Données de sécurité précliniques

Des études animales conduites avec Dynepo ainsi qu'avec l'époïétine alpha chez des rates et des lapines gestantes n'ont montré aucun effet tératogène, mais ont indiqué des effets réversibles liés à la classe sur la croissance et sur l'hématopoïèse chez la progéniture.

Dans des études non cliniques, des effets ont été observés uniquement à des doses nettement supérieures à la dose maximale chez l'homme, suggérant une faible pertinence clinique chez ce dernier.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Phosphatemonosodique, monohydraté
Phosphatedisodique, heptahydraté
Polysorbate 20
Chlorure de sodium
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre +2 °C et +8 °C). Ne pas congeler. Conserver les seringues dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Les seringues préremplies non ouvertes peuvent être conservées non réfrigérées mais à une température ne dépassant pas 25 °C pendant une période maximum de 5 jours. La date de péremption révisée pour la conservation à une température ne dépassant pas 25 °C ne peut être au-delà de la date de péremption établie conformément à la durée de conservation de 24 mois. Après avoir été conservées à une température ne dépassant pas 25 °C pendant 5 jours, les seringues préremplies doivent être jetées.

6.5 Nature et contenu de l'emballage

Seringues préremplies (verre de Type 1) avec un bouchon (caoutchouc bromobutyl), une aiguille (acier inoxydable) de 27 gauge munie d'un capuchon protecteur (caoutchouc naturel rigide et polystyrène), une tige de piston (polystyrène) et un dispositif de sécurité de l'aiguille. Des boîtes de 6 seringues préremplies sont disponibles.

6.6 Précautions particulières pour l'élimination des médicaments non utilisés ou des déchets provenant de ces médicaments, s'il y a lieu, et autres manipulations du produit

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

En administration sous-cutanée, le site d'injection devra être changé à chaque nouvelle administration.

Inspecter la seringue préremplie avant utilisation. Celle-ci ne doit être utilisée que si la solution est limpide et incolore comme de l'eau et ne contient pas de particules visibles.

Ne pas agiter la seringue. Une agitation vigoureuse prolongée pourrait dénaturer la substance active.

La seringue est pré-assemblée avec un dispositif de sécurité pour protéger l'aiguille et éviter toute blessure par piqûre. Cela gêne pas le fonctionnement normal de la seringue et la seringue peut pivoter dans le dispositif. Administrer la quantité requise. Une fois l'injection administrée, le dispositif de sécurité couvrira l'aiguille pendant la libération du piston. Laisser la seringue remonter jusqu'à ce que toute l'aiguille soit protégée.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd
Hampshire International Business Park
Chineham, Basingstoke
Hampshire RG24 8EP
Royaume-Uni

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/02/211/011

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : le 18 mars 2002

Date de renouvellement de l'autorisation : le 18 mars 2007

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Dynepo 8000 UI/0,4 ml, solution injectable en seringue préremplie.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Une seringue préremplie contient 8000 UI par 0,4 ml (10000 UI/ml) de substance active époïétine delta. L'époïétine delta est produite à partir de cellules humaines (HT-1080) par un procédé technologique appelé activation génique.

Pour la liste complète des excipients, voir 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en seringue préremplie.

Limpide, incolore et aqueuse.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Dynepo est indiqué dans le traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez les patients adultes. Il peut être utilisé chez les patients sous dialyse et chez les patients non encore dialysés.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement avec Dynepo devra être initié par des praticiens expérimentés dans le traitement de l'anémie associée à l'IRC.

La dose de Dynepo doit être adaptée individuellement de manière à maintenir le taux d'hémoglobine dans les limites visées de 10 à 12 g/dl.

Les symptômes et séquelles de l'anémie peuvent varier en fonction de l'âge, du sexe et du poids général de la maladie; il est nécessaire qu'un médecin évalue individuellement l'évolution clinique et l'état d'un patient. Dynepo devra être administré par voie sous-cutanée ou intraveineuse afin de limiter le taux d'hémoglobine à 12 g/dL (7.5 mmol/L). La voie sous-cutanée est préférable chez les patients non hémodialysés, afin d'éviter de ponctionner des veines périphériques.

En raison de la variabilité intra-patient, on peut observer occasionnellement des valeurs individuelles d'hémoglobine pour un patient situées au-delà et en-deçà du taux souhaité. La variabilité du taux d'hémoglobine devra être prise en compte la gestion de la dose, en considérant la limite visée pour l'hémoglobine comprise entre 10 g/dL (6.2 mmol/l) et 12g/dL (7.5 mmol/l). Il convient d'éviter un taux continu d'hémoglobine supérieur à 12 g/dL (7.5 mmol/l) ; des conseils sont fournis ci-dessous (cf. paragraphe Gestion de la dose ci-après) afin d'opérer un ajustement approprié de la dose lorsque les valeurs d'hémoglobine dépassent 12 g/dL (7.5mmol/l).

Il convient d'éviter toute augmentation du taux d'hémoglobine supérieure à 2 g/dL (1.25 mmol/l) sur une période de quatre semaines. Si tel est le cas, il faudra procéder à un ajustement approprié de la dose.

Les patients devront faire l'objet d'une étroite surveillance afin de garantir que la dose adaptée la plus faible de Dynepo est utilisée dans le but de contrôler de manière adéquate les symptômes de l'anémie.

Gestion de la dose

La dose initiale est de 50 UI/kg trois fois par semaine en administration intraveineuse et de 50 UI/kg deux fois par semaine en administration sous-cutanée.

Il n'est pas utile d'utiliser l'érythropoïétine pendant les trois premiers mois suivant la mise en route d'une dialyse péritonéale, en raison de l'augmentation du taux d'hémoglobine qui survient souvent durant cette période.

Il faudra attendre suffisamment longtemps pour pouvoir déterminer la réponse du patient à la dose de Dynepo administrée avant d'ajuster cette dernière. En raison du temps requis pour l'érythropoïèse, un intervalle d'environ 4 semaines peut être nécessaire entre le moment de l'ajustement de la dose (début de traitement, augmentation, diminution ou arrêt) et un changement significatif du taux d'hémoglobine. En conséquence, la fréquence de l'ajustement de la dose ne devra pas dépasser une fois par mois, sauf indication clinique contraire.

La dose devra être diminuée de 25 % - 50 % ou le traitement provisoirement interrompu puis réintroduit à un dosage plus faible si :

- Le taux d'hémoglobine atteint ou dépasse 12 g/dl ou
- L'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl par période de 4 semaines.

La dose devra être augmentée de 25 % - 50 % si :

- Le taux d'hémoglobine descend au dessous de 10 g/dl et
- L'augmentation du taux d'hémoglobine est inférieure à 0.7 g/dl par période de 4 semaines.

Administration

Dynepo peut être administré par voie intraveineuse ou sous-cutanée. Une auto-administration sous-cutanée est possible après avoir reçu une formation par le personnel médical.

La dose hebdomadaire requise administrée en sous-cutané est inférieure à celle administrée en intraveineux.

Pour une injection sous-cutanée, toute la longueur de l'aiguille doit être introduite perpendiculairement dans un pli cutané tenu entre le pouce et l'index pendant toute la durée de l'injection.

Éliminer la seringue après la première et unique utilisation.

Populations spéciales

Dynepo n'est pas indiqué pour la prise en charge de l'anémie associée au cancer.

Aucun ajustement spécial de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés.

Les patients présentant une pathologie à hématies falciformes homozygote et une insuffisance rénale, doivent, autant que possible, être maintenus à une concentration totale d'hémoglobine comprise entre 7 et 9 g/dl.

L'expérience chez les enfants est limitée.

En raison d'expérience clinique limitée, l'efficacité et l'innocuité de Dynepo n'ont pu être évaluées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
Hypertension artérielle non contrôlée.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique, la concentration d'entretien en hémoglobine ne devra pas dépasser la limite supérieure de la concentration en hémoglobine visée et recommandée à la Section 4.2.

Dans le cadre des essais cliniques, un risque accru de décès et d'accidents cardiovasculaires graves a été observé lorsque des agents stimulant l'érythropoïèse (ASE) étaient administrés afin de cibler un taux supérieur à 12 g/dL (7.5 mmol/l).

Les essais cliniques contrôlés n'ont pas montré de bénéfices significatifs attribuables à l'administration d'époïétines lorsque la concentration d'hémoglobine dépassait le niveau nécessaire pour contrôler les symptômes de l'anémie et éviter une transfusion sanguine.

Hypertension

La plupart des patients souffrant d'une insuffisance rénale chronique ont des antécédents d'hypertension. Les patients traités avec Dynepo peuvent présenter une augmentation de la pression artérielle ou une aggravation de l'hypertension existante.

Ainsi, chez les patients traités avec Dynepo, des mesures spéciales de surveillance et de contrôle de la pression artérielle devront être mises en place. La pression artérielle devra être contrôlée de manière adéquate avant et pendant le traitement de manière à éviter des complications graves comme une crise hypertensive avec symptômes à type d'encéphalopathie et les complications qui lui sont liées (crises d'épilepsie, accident vasculaire-cérébral). Si de telles réactions surviennent, elles doivent être suivies immédiatement d'un examen par un médecin et d'un séjour en soins intensifs. Une attention particulière devra être portée aux maux de tête soudains et aigus semblables à des migraines qui devront être considérés comme un signe précurseur possible.

Les augmentations de la pression artérielle peuvent nécessiter un traitement par antihypertenseurs ou l'augmentation de la dose d'une médication antihypertensive existante. Une réduction de la dose de Dynepo administrée doit également être envisagée. Si les valeurs de la pression artérielle restent élevées, une interruption temporaire du traitement par Dynepo peut être nécessaire.

Une fois l'hypertension contrôlée avec un traitement plus adéquate, le traitement par Dynepo pourra être repris à une plus faible dose.

Détermination du fer

Pendant le traitement avec Dynepo, une déficience absolue ou fonctionnelle en fer peut survenir. C'est la raison la plus fréquente à la réponse incomplète à un traitement par érythropoïétine.

Ainsi, avant et pendant le traitement avec Dynepo, les réserves en fer du patient, y compris le taux de saturation de la transferrine et la ferritine sérique, devront être déterminées. Le taux de saturation de la transferrine devrait être de 20% au moins, et la ferritine devrait être de 100 ng/ml au moins. Si le taux de saturation de la transferrine chute en deçà de 20%, ou si la concentration de ferritine descend en dessous de 100 ng/ml, une supplémentation en fer devra être administrée. Tous les patients requerront, à la longue, une supplémentation ferrique pour augmenter ou maintenir la saturation de la transferrine et la ferritinémie à des taux qui assureront de manière adéquate l'érythropoïèse stimulée par Dynepo.

Chez des patients résistants ou mauvais répondeurs à l'érythropoïétine, présentant un échec à la dose de 20000 UI/ semaine, la présence d'une anémie doit être explorée, en orientant notamment le patient vers un hématologiste.

Chez les patients présentant une réponse inappropriée au traitement par Dynepo malgré un taux de fer normal, les paramètres suivants devront être examinés puis traités, le cas échéant :

- Infection/inflammation
- Sang occulte dans les selles
- Hyperparathyroïdisme/ ostéodystrophie rénale
- Intoxication à l'aluminium
- Hémoglobinopathies telles que thalassémie ou anémie à hématies falciformes
- déficiences en vitamines, comme l'acide folique ou la vitamine B12
- Hémolyse
- Maladies malignes parmi lesquelles myélomes multiples et syndrome myélodysplasique
- Malnutrition

Contrôles biologiques

Il est recommandé d'effectuer régulièrement un hématogramme complet et une numération plaquettaire.

Le taux d'hémoglobine devra être déterminé une fois par semaine jusqu'à ce qu'il se stabilise dans les limites visées et que la dose d'entretien soit établie. Après tout ajustement de la dose, le taux d'hémoglobine devra être déterminé une fois par semaine jusqu'à stabilisation dans les limites visées. Il devra ensuite être contrôlé à intervalles réguliers.

Les valeurs de biochimie sérique, comme la créatinine et le potassium devront être déterminées régulièrement au cours du traitement avec Dynepo.

Autre

En raison de réactions anaphylactoïdes pouvant survenir avec l'érythropoïétine et bien qu'aucune de ces réactions n'ait été observée avec Dynepo, il est recommandé d'administrer la première dose sous surveillance médicale.

L'utilisation de Dynepo chez les patients présentant une néphrosclérose et non encore dialysés devra être définie individuellement, une accélération possible de la progression de l'insuffisance rénale ne pouvant être totalement exclue.

Au cours de l'hémodialyse, les patients traités avec Dynepo peuvent nécessiter une augmentation des traitements anticoagulants pour prévenir toute obturation du shunt artério-veineux.

L'utilisation détournée de l'époïétine par des personnes saines peut conduire à une augmentation excessive de l'hémoglobine et de l'hématocrite. Cet effet peut être associé à des complications cardiovasculaires mettant en jeu le pronostic vital.

4.5 Interaction avec d'autres médicament et autres formes d'interaction

Aucune étude d'interaction n'a été conduite.

Aucune interaction n'a été rapportée pendant le traitement avec Dynepo au cours des essais cliniques.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse : Les études chez l'animal sont insuffisantes en ce qui concerne les effets sur la grossesse (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel pour l'être humain est inconnu. Il faudra agir avec précaution en cas de prescription aux femmes enceintes. En cas d'utilisation pendant la grossesse, une supplémentation en fer doit être envisagée chez la mère.

Allaitement : Le passage dans le lait de Dynepo n'est pas connu. Comme de nombreux composés sont excrétés dans le lait, l'administration de Dynepo chez la femme qui nourrit un enfant au sein doit être faite avec prudence.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Dynepo a peu ou pas d'effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Un effet indésirable peut être attendu chez près de 10 % des patients. Les effets les plus fréquents sont : hypertension, thrombose associée à l'accès vasculaire et céphalées. L'expérience clinique de l'époïétine semble indiquer que le risque d'hypertension et de thrombose peut être réduit par titration de la dose pour maintenir un taux d'hémoglobine compris entre 10 et 12 g/dl.

La fréquence des événements indésirables qui ont été observés pendant le traitement par Dynepo est présentée dans le tableau ci-dessous. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité :

<u>Systèmes</u>	<u>Fréquents</u> <u>(> 1/100, < 1/10)</u>	<u>Peu fréquents</u> <u>(> 1/1.000, < 1/100)</u>	<u>Rares</u> <u>(> 1/10 000,</u> <u>≤ 1/1 000)</u>
Affections hématologiques et du système lymphatique		Polyglobulie, Thrombocytose	
Affections du système nerveux	Céphalées		Convulsions
Affections vasculaires	Hypertension		
Affections gastro-intestinales		Diarrhées Nausées	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Thrombose des voies d'accès	Douleur Réaction au point d'injection (douleur, hémorragie) Syndrome grippal	

On a observé des augmentations des valeurs sériques de la créatinine et du potassium (voir section 4.4).

4.9 Surdosage

La dose maximale d'époïétine delta pouvant être administrée en toute sécurité en dose unique ou répétée n'a pas été déterminée.

Le traitement peut donner lieu à une polyglobulie si le taux d'hémoglobine/l'hématocrite ne sont pas contrôlés avec attention et si la dose n'est pas ajustée de manière adéquate. Si les limites visées sont dépassées, le traitement par époïétine delta devra être temporairement interrompu jusqu'au retour du taux d'hémoglobine/de l'hématocrite dans les limites visées. L'époïétine delta pourra alors être reprise à une dose inférieure (voir section 4.2).

Si une polyglobulie survient, les méthodes conventionnelles (phlébotomie) peuvent être indiquées pour diminuer le taux d'hémoglobine.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antianémique (code ATC)-B03XA.

L'érythropoïétine est une glycoprotéine qui stimule la formation d'érythrocytes à partir des précurseurs du compartiment médullaire des cellules souches. Elle agit comme un facteur stimulant la mitose et une hormone de différenciation.

L'efficacité biologique de l'érythropoïétine a été démontrée après son administration intraveineuse et sous-cutanée chez différents modèles animaux *in vivo* (rats et chiens). Après administration d'époïétine

delta, le nombre d'érythrocytes, le taux d'hémoglobine, le nombre des réticulocytes et le taux d'incorporation ⁵⁹Fe augmentent.

Durant les études cliniques, aucun signe de développement d'anticorps neutralisant l'époïétine delta, basé sur une réponse clinique, n'a été observé chez l'homme.

Lorsque le traitement est suspendu, les paramètres érythropoïétiques tendent à retourner vers les taux de base durant la période de récupération de 1 à 3 mois. L'administration sous-cutanée se traduit par un modèle de stimulation érythropoïétique similaire à celui induit par l'administration intraveineuse.

Patients cancéreux

Dynepo n'est pas indiqué dans la gestion de l'anémie associée au cancer.

L'érythropoïétine est un facteur de croissance qui stimule principalement la production des globules rouges. Les récepteurs à l'érythropoïétine peuvent être exprimés à la surface de toute une série de cellules tumorales.

La survie et la progression tumorale ont été examinées dans le cadre de cinq grandes études contrôlées sur l'époïétine alfa, bêta et la darbépoïétine alfa, et menées sur un total de 2 833 patients ; quatre de ces études étaient menées en double-aveugle et contrôlées contre placebo, et une en ouvert. Deux études ont recruté des patients sous chimiothérapie. La concentration visée d'hémoglobine dans deux des études était >13 g/dL, et comprise entre 12 et 14 g/dL dans les trois autres. L'étude en ouvert n'a mis en relief aucune différence dans la survie globale entre les patients traités par érythropoïétine humaine recombinante et les contrôles. Dans les quatre études contrôlées contre placebo, les taux de risque pour la survie globale étaient compris entre 1.25 et 2.47 en faveur des contrôles. Ces études ont montré une mortalité excessive systématique inexplicée, statistiquement significative, chez les patients atteints d'anémie associée à divers types fréquents de cancers et ayant reçu de l'érythropoïétine humaine recombinante par comparaison avec les contrôles. Les écarts d'incidence de thrombose et de complications s'y rapportant, ne permettent pas d'expliquer de manière satisfaisante, en termes de survie globale lors des essais, les résultats entre les patients recevant de l'érythropoïétine humaine recombinante et ceux du groupe de contrôle

On a également procédé à un examen systématique impliquant plus de 9 000 patients cancéreux participant à 57 essais cliniques. La méta-analyse des données relatives à la survie globale a estimé le taux de risque à 1.08 en faveur des contrôles (95 % IC : 0.99, 1.18 ; 42 essais et 8 167 patients). On a observé un risque relatif plus élevé d'événements thromboemboliques (RR 1.67, 95 % IC : 1.35, 2.06, 35 essais et 6 769 patients) chez les patients traités par érythropoïétine humaine recombinante. On dispose ainsi d'une preuve cohérente pour suggérer que les patients cancéreux traités par érythropoïétine humaine recombinante puissent être exposés à des dommages plus importants. Il n'a pas été clairement établi dans quelle mesure ces résultats s'appliquaient à l'administration de l'érythropoïétine humaine recombinante pour les patients cancéreux, traités par chimiothérapie afin d'atteindre des concentrations d'hémoglobine inférieures à 13 g/dL, dès lors que peu de patients présentant ces caractéristiques avaient été inclus dans les données examinées. Les résultats en termes de survie ainsi que la progression tumorale chez les patients cancéreux traités par Dynepo en raison d'une anémie associée à une insuffisance rénale chronique n'ont pas été étudiés. Il n'a pas été clairement établi dans quelle mesure les résultats observés dans le cadre des études cliniques évoquées précédemment s'appliquaient à cette population de patients, en considérant tout particulièrement le fait que les dosages administrés pour l'indication rénale sont plus faibles que dans le cas d'un cancer.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques de l'érythropoïétine après une administration d'époïétine delta ont été examinées à la fois chez des volontaires sains et des patients atteints d'insuffisance rénale chronique. A la suite d'une administration de doses i.v., le volume de distribution approche le volume sanguin total et se situe entre 0.063 et 0.097 l/kg. La demi-vie se situe entre 4.7 et 13.2 heures chez les patients. La demi-vie est approximativement 50% plus courte chez les sujets sains. Les concentrations d'érythropoïétine sériques mesurées restent constantes pendant au moins 24 heures après

administration de doses entre 50 UI/kg et 300 UI/kg. L'exposition à l'érythropoïétine après une administration d'époïétine delta augmente proportionnellement chez les patients recevant des doses de 50 UI/kg à 300 UI/kg par voie intraveineuse. Aucune accumulation d'époïétine delta n'a été observée après une administration i.v. répétée trois fois par semaine.

Les pics sériques d'époïétine delta administrée en sous-cutanée apparaissent dans les 8 à 36 heures suivant l'injection. La demi-vie de l'époïétine delta administrée en sous-cutanée est prolongée comparée à une administration i.v., et s'étale entre 27 et 33 heures. La biodisponibilité de l'époïétine delta administrée en sous-cutanée est comprise entre 26% et 36%.

5.3 Données de sécurité précliniques

Des études animales conduites avec Dynepo ainsi qu'avec l'époïétine alpha chez des rates et des lapines gestantes n'ont montré aucun effet tératogène, mais ont indiqué des effets réversibles liés à la classe sur la croissance et sur l'hématopoïèse chez la progéniture.

Dans des études non cliniques, des effets ont été observés uniquement à des doses nettement supérieures à la dose maximale chez l'homme, suggérant une faible pertinence clinique chez ce dernier.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Phosphatemonosodique, monohydraté
Phosphatedisodique, heptahydraté
Polysorbate 20
Chlorure de sodium
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre +2 °C et +8 °C). Ne pas congeler. Conserver les seringues dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Les seringues préremplies non ouvertes peuvent être conservées non réfrigérées mais à une température ne dépassant pas 25 °C pendant une période maximum de 5 jours. La date de péremption révisée pour la conservation à une température ne dépassant pas 25 °C ne peut être au-delà de la date de péremption établie conformément à la durée de conservation de 24 mois. Après avoir été conservées à une température ne dépassant pas 25 °C pendant 5 jours, les seringues préremplies doivent être jetées.

6.5 Nature et contenu de l'emballage

Seringues préremplies (verre de Type 1) avec un bouchon (caoutchouc bromobutyl), une aiguille (acier inoxydable) de 27 gauge munie d'un capuchon protecteur (caoutchouc naturel rigide et polystyrène), une tige de piston (polystyrène) et un dispositif de sécurité de l'aiguille. Des boîtes de 6 seringues préremplies sont disponibles.

6.6 Précautions particulières pour l'élimination des médicaments non utilisés ou des déchets provenant de ces médicaments, s'il y a lieu, et autres manipulations du produit

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

En administration sous-cutanée, le site d'injection devra être changé à chaque nouvelle administration.

Inspecter la seringue préremplie avant utilisation. Celle-ci ne doit être utilisée que si la solution est limpide et incolore comme de l'eau et ne contient pas de particules visibles.

Ne pas agiter la seringue. Une agitation vigoureuse prolongée pourrait dénaturer la substance active.

La seringue est pré-assemblée avec un dispositif de sécurité pour protéger l'aiguille et éviter toute blessure par piqûre. Cela gêne pas le fonctionnement normal de la seringue et la seringue peut pivoter dans le dispositif. Administrer la quantité requise. Une fois l'injection administrée, le dispositif de sécurité couvrira l'aiguille pendant la libération du piston. Laisser la seringue remonter jusqu'à ce que toute l'aiguille soit protégée.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd
Hampshire International Business Park
Chineham, Basingstoke
Hampshire RG24 8EP
Royaume-Uni

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/02/211/012

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : le 18 mars 2002

Date de renouvellement de l'autorisation : le 18 mars 2007

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Dynepo 10000 UI/0,5 ml, solution injectable en seringue préremplie.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Une seringue préremplie contient 10000 UI par 0,5 ml (20000 UI/ml) de substance active époïétine delta. L'époïétine delta est produite à partir de cellules humaines (HT-1080) par un procédé technologique appelé activation génique.

Pour la liste complète des excipients, voir 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en seringue préremplie.

Limpide, incolore et aqueuse.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Dynepo est indiqué dans le traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez les patients adultes. Il peut être utilisé chez les patients sous dialyse et chez les patients non encore dialysés.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement avec Dynepo devra être initié par des praticiens expérimentés dans le traitement de l'anémie associée à l'IRC.

La dose de Dynepo doit être adaptée individuellement de manière à maintenir le taux d'hémoglobine dans les limites visées de 10 à 12 g/dL.

Les symptômes et séquelles de l'anémie peuvent varier en fonction de l'âge, du sexe et du poids général de la maladie; il est nécessaire qu'un médecin évalue individuellement l'évolution clinique et l'état d'un patient. Dynepo devra être administré par voie sous-cutanée ou intraveineuse afin de limiter le taux d'hémoglobine à 12 g/dL (7.5 mmol/L). La voie sous-cutanée est préférable chez les patients non hémodialysés, afin d'éviter de ponctionner des veines périphériques.

En raison de la variabilité intra-patient, on peut observer occasionnellement des valeurs individuelles d'hémoglobine pour un patient situées au-delà et en-deçà du taux souhaité. La variabilité du taux d'hémoglobine devra être prise en compte la gestion de la dose, en considérant la limite visée pour l'hémoglobine comprise entre 10 g/dL (6.2 mmol/l) et 12g/dL (7.5 mmol/l). Il convient d'éviter un taux continu d'hémoglobine supérieur à 12 g/dL (7.5 mmol/l) ; des conseils sont fournis ci-dessous (cf. paragraphe Gestion de la dose ci-après) afin d'opérer un ajustement approprié de la dose lorsque les valeurs d'hémoglobine dépassent 12 g/dL (7.5mmol/l).

Il convient d'éviter toute augmentation du taux d'hémoglobine supérieure à 2 g/dL (1.25 mmol/l) sur une période de quatre semaines. Si tel est le cas, il faudra procéder à un ajustement approprié de la dose.

Les patients devront faire l'objet d'une étroite surveillance afin de garantir que la dose adaptée la plus faible de Dynepo est utilisée dans le but de contrôler de manière adéquate les symptômes de l'anémie.

Gestion de la dose

La dose initiale est de 50 UI/kg trois fois par semaine en administration intraveineuse et de 50 UI/kg deux fois par semaine en administration sous-cutanée.

Il n'est pas utile d'utiliser l'érythropoïétine pendant les trois premiers mois suivant la mise en route d'une dialyse péritonéale, en raison de l'augmentation du taux d'hémoglobine qui survient souvent durant cette période.

Il faudra attendre suffisamment longtemps pour pouvoir déterminer la réponse du patient à la dose de Dynepo administrée avant d'ajuster cette dernière. En raison du temps requis pour l'érythropoïèse, un intervalle d'environ 4 semaines peut être nécessaire entre le moment de l'ajustement de la dose (début de traitement, augmentation, diminution ou arrêt) et un changement significatif du taux d'hémoglobine. En conséquence, la fréquence de l'ajustement de la dose ne devra pas dépasser une fois par mois, sauf indication clinique contraire.

La dose devra être diminuée de 25 % - 50 % ou le traitement provisoirement interrompu puis réintroduit à un dosage plus faible si :

- Le taux d'hémoglobine atteint ou dépasse 12 g/dl ou
- L'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl par période de 4 semaines.

La dose devra être augmentée de 25 % - 50 % si :

- Le taux d'hémoglobine descend au dessous de 10 g/dl et
- L'augmentation du taux d'hémoglobine est inférieure à 0.7 g/dl par période de 4 semaines.

Administration

Dynepo peut être administré par voie intraveineuse ou sous-cutanée. Une auto-administration sous-cutanée est possible après avoir reçu une formation par le personnel médical.

La dose hebdomadaire requise administrée en sous-cutané est inférieure à celle administrée en intraveineux.

Pour une injection sous-cutanée, toute la longueur de l'aiguille doit être introduite perpendiculairement dans un pli cutané tenu entre le pouce et l'index pendant toute la durée de l'injection.

Éliminer la seringue après la première et unique utilisation.

Populations spéciales

Dynepo n'est pas indiqué pour la prise en charge de l'anémie associée au cancer.

Aucun ajustement spécial de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés.

Les patients présentant une pathologie à hématies falciformes homozygote et une insuffisance rénale, doivent, autant que possible, être maintenus à une concentration totale d'hémoglobine comprise entre 7 et 9 g/dl.

L'expérience chez les enfants est limitée.

En raison d'expérience clinique limitée, l'efficacité et l'innocuité de Dynepo n'ont pu être évaluées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
Hypertension artérielle non contrôlée.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique, la concentration d'entretien en hémoglobine ne devra pas dépasser la limite supérieure de la concentration en hémoglobine visée et recommandée à la Section 4.2.

Dans le cadre des essais cliniques, un risque accru de décès et d'accidents cardiovasculaires graves a été observé lorsque des agents stimulant l'érythropoïèse (ASE) étaient administrés afin de cibler un taux supérieur à 12 g/dL (7.5 mmol/l).

Les essais cliniques contrôlés n'ont pas montré de bénéfices significatifs attribuables à l'administration d'époïétines lorsque la concentration d'hémoglobine dépassait le niveau nécessaire pour contrôler les symptômes de l'anémie et éviter une transfusion sanguine.

Hypertension

La plupart des patients souffrant d'une insuffisance rénale chronique ont des antécédents d'hypertension. Les patients traités avec Dynepo peuvent présenter une augmentation de la pression artérielle ou une aggravation de l'hypertension existante.

Ainsi, chez les patients traités avec Dynepo, des mesures spéciales de surveillance et de contrôle de la pression artérielle devront être mises en place. La pression artérielle devra être contrôlée de manière adéquate avant et pendant le traitement de manière à éviter des complications graves comme une crise hypertensive avec symptômes à type d'encéphalopathie et les complications qui lui sont liées (crises d'épilepsie, accident vasculaire-cérébral). Si de telles réactions surviennent, elles doivent être suivies immédiatement d'un examen par un médecin et d'un séjour en soins intensifs. Une attention particulière devra être portée aux maux de tête soudains et aigus semblables à des migraines qui devront être considérés comme un signe précurseur possible.

Les augmentations de la pression artérielle peuvent nécessiter un traitement par antihypertenseurs ou l'augmentation de la dose d'une médication antihypertensive existante. Une réduction de la dose de Dynepo administrée doit également être envisagée. Si les valeurs de la pression artérielle restent élevées, une interruption temporaire du traitement par Dynepo peut être nécessaire.

Une fois l'hypertension contrôlée avec un traitement plus adéquate, le traitement par Dynepo pourra être repris à une plus faible dose.

Détermination du fer

Pendant le traitement avec Dynepo, une déficience absolue ou fonctionnelle en fer peut survenir. C'est la raison la plus fréquente à la réponse incomplète à un traitement par érythropoïétine.

Ainsi, avant et pendant le traitement avec Dynepo, les réserves en fer du patient, y compris le taux de saturation de la transferrine et la ferritine sérique, devront être déterminées. Le taux de saturation de la transferrine devrait être de 20% au moins, et la ferritine devrait être de 100 ng/ml au moins. Si le taux de saturation de la transferrine chute en deçà de 20%, ou si la concentration de ferritine descend en dessous de 100 ng/ml, une supplémentation en fer devra être administrée. Tous les patients requerront, à la longue, une supplémentation ferrique pour augmenter ou maintenir la saturation de la transferrine et la ferritinémie à des taux qui assureront de manière adéquate l'érythropoïèse stimulée par Dynepo.

Chez des patients résistants ou mauvais répondeurs à l'érythropoïétine, présentant un échec à la dose de 20000 UI/ semaine, la présence d'une anémie doit être explorée, en orientant notamment le patient vers un hématologiste.

Chez les patients présentant une réponse inappropriée au traitement par Dynepo malgré un taux de fer normal, les paramètres suivants devront être examinés puis traités, le cas échéant :

- Infection/inflammation
- Sang occulte dans les selles
- Hyperparathyroïdisme/ ostéodystrophie rénale
- Intoxication à l'aluminium
- Hémoglobinopathies telles que thalassémie ou anémie à hématies falciformes
- déficiences en vitamines, comme l'acide folique ou la vitamine B12
- Hémolyse
- Maladies malignes parmi lesquelles myélomes multiples et syndrome myélodysplasique
- Malnutrition

Contrôles biologiques

Il est recommandé d'effectuer régulièrement un hématogramme complet et une numération plaquettaire.

Le taux d'hémoglobine devra être déterminé une fois par semaine jusqu'à ce qu'il se stabilise dans les limites visées et que la dose d'entretien soit établie. Après tout ajustement de la dose, le taux d'hémoglobine devra être déterminé une fois par semaine jusqu'à stabilisation dans les limites visées. Il devra ensuite être contrôlé à intervalles réguliers.

Les valeurs de biochimie sérique, comme la créatinine et le potassium devront être déterminées régulièrement au cours du traitement avec Dynepo.

Autre

En raison de réactions anaphylactoïdes pouvant survenir avec l'érythropoïétine et bien qu'aucune de ces réactions n'ait été observée avec Dynepo, il est recommandé d'administrer la première dose sous surveillance médicale.

L'utilisation de Dynepo chez les patients présentant une néphrosclérose et non encore dialysés devra être définie individuellement, une accélération possible de la progression de l'insuffisance rénale ne pouvant être totalement exclue.

Au cours de l'hémodialyse, les patients traités avec Dynepo peuvent nécessiter une augmentation des traitements anticoagulants pour prévenir toute obturation du shunt artério-veineux.

L'utilisation détournée de l'époïétine par des personnes saines peut conduire à une augmentation excessive de l'hémoglobine et de l'hématocrite. Cet effet peut être associé à des complications cardiovasculaires mettant en jeu le pronostic vital.

4.5 Interaction avec d'autres médicament et autres formes d'interaction

Aucune étude d'interaction n'a été conduite.

Aucune interaction n'a été rapportée pendant le traitement avec Dynepo au cours des essais cliniques.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse : Les études chez l'animal sont insuffisantes en ce qui concerne les effets sur la grossesse (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel pour l'être humain est inconnu. Il faudra agir avec précaution en cas de prescription aux femmes enceintes. En cas d'utilisation pendant la grossesse, une supplémentation en fer doit être envisagée chez la mère.

Allaitement : Le passage dans le lait de Dynepo n'est pas connu. Comme de nombreux composés sont excrétés dans le lait, l'administration de Dynepo chez la femme qui nourrit un enfant au sein doit être faite avec prudence.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Dynepo a peu ou pas d'effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Un effet indésirable peut être attendu chez près de 10 % des patients. Les effets les plus fréquents sont : hypertension, thrombose associée à l'accès vasculaire et céphalées. L'expérience clinique de l'époïétine semble indiquer que le risque d'hypertension et de thrombose peut être réduit par titration de la dose pour maintenir un taux d'hémoglobine compris entre 10 et 12 g/dl.

La fréquence des événements indésirables qui ont été observés pendant le traitement par Dynepo est présentée dans le tableau ci-dessous. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité :

<u>Systèmes</u>	<u>Fréquents</u> <u>(> 1/100, < 1/10)</u>	<u>Peu fréquents</u> <u>(> 1/1.000, < 1/100)</u>	<u>Rares</u> <u>(> 1/10 000,</u> <u>≤ 1/1 000)</u>
Affections hématologiques et du système lymphatique		Polyglobulie, Thrombocytose	
Affections du système nerveux	Céphalées		Convulsions
Affections vasculaires	Hypertension		
Affections gastro-intestinales		Diarrhées Nausées	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Thrombose des voies d'accès	Douleur Réaction au point d'injection (douleur, hémorragie) Syndrome grippal	

On a observé des augmentations des valeurs sériques de la créatinine et du potassium (voir section 4.4).

4.9 Surdosage

La dose maximale d'époïétine delta pouvant être administrée en toute sécurité en dose unique ou répétée n'a pas été déterminée.

Le traitement peut donner lieu à une polyglobulie si le taux d'hémoglobine/l'hématocrite ne sont pas contrôlés avec attention et si la dose n'est pas ajustée de manière adéquate. Si les limites visées sont dépassées, le traitement par époïétine delta devra être temporairement interrompu jusqu'au retour du taux d'hémoglobine/de l'hématocrite dans les limites visées. L'époïétine delta pourra alors être reprise à une dose inférieure (voir section 4.2).

Si une polyglobulie survient, les méthodes conventionnelles (phlébotomie) peuvent être indiquées pour diminuer le taux d'hémoglobine.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antianémique (code ATC)-B03XA.

L'érythropoïétine est une glycoprotéine qui stimule la formation d'érythrocytes à partir des précurseurs du compartiment médullaire des cellules souches. Elle agit comme un facteur stimulant la mitose et une hormone de différenciation.

L'efficacité biologique de l'érythropoïétine a été démontrée après son administration intraveineuse et sous-cutanée chez différents modèles animaux *in vivo* (rats et chiens). Après administration d'époïétine

delta, le nombre d'érythrocytes, le taux d'hémoglobine, le nombre des réticulocytes et le taux d'incorporation ⁵⁹Fe augmentent.

Durant les études cliniques, aucun signe de développement d'anticorps neutralisant l'époïétine delta, basé sur une réponse clinique, n'a été observé chez l'homme.

Lorsque le traitement est suspendu, les paramètres érythropoïétiques tendent à retourner vers les taux de base durant la période de récupération de 1 à 3 mois. L'administration sous-cutanée se traduit par un modèle de stimulation érythropoïétique similaire à celui induit par l'administration intraveineuse.

Patients cancéreux

Dynepo n'est pas indiqué dans la gestion de l'anémie associée au cancer.

L'érythropoïétine est un facteur de croissance qui stimule principalement la production des globules rouges. Les récepteurs à l'érythropoïétine peuvent être exprimés à la surface de toute une série de cellules tumorales.

La survie et la progression tumorale ont été examinées dans le cadre de cinq grandes études contrôlées sur l'époïétine alfa, bêta et la darbépoïétine alfa, et menées sur un total de 2 833 patients ; quatre de ces études étaient menées en double-aveugle et contrôlées contre placebo, et une en ouvert. Deux études ont recruté des patients sous chimiothérapie. La concentration visée d'hémoglobine dans deux des études était >13 g/dL, et comprise entre 12 et 14 g/dL dans les trois autres. L'étude en ouvert n'a mis en relief aucune différence dans la survie globale entre les patients traités par érythropoïétine humaine recombinante et les contrôles. Dans les quatre études contrôlées contre placebo, les taux de risque pour la survie globale étaient compris entre 1.25 et 2.47 en faveur des contrôles. Ces études ont montré une mortalité excessive systématique inexplicée, statistiquement significative, chez les patients atteints d'anémie associée à divers types fréquents de cancers et ayant reçu de l'érythropoïétine humaine recombinante par comparaison avec les contrôles. Les écarts d'incidence de thrombose et de complications s'y rapportant, ne permettent pas d'expliquer de manière satisfaisante, en termes de survie globale lors des essais, les résultats entre les patients recevant de l'érythropoïétine humaine recombinante et ceux du groupe de contrôle

On a également procédé à un examen systématique impliquant plus de 9 000 patients cancéreux participant à 57 essais cliniques. La méta-analyse des données relatives à la survie globale a estimé le taux de risque à 1.08 en faveur des contrôles (95 % IC : 0.99, 1.18 ; 42 essais et 8 167 patients). On a observé un risque relatif plus élevé d'événements thromboemboliques (RR 1.67, 95 % IC : 1.35, 2.06, 35 essais et 6 769 patients) chez les patients traités par érythropoïétine humaine recombinante. On dispose ainsi d'une preuve cohérente pour suggérer que les patients cancéreux traités par érythropoïétine humaine recombinante puissent être exposés à des dommages plus importants. Il n'a pas été clairement établi dans quelle mesure ces résultats s'appliquaient à l'administration de l'érythropoïétine humaine recombinante pour les patients cancéreux, traités par chimiothérapie afin d'atteindre des concentrations d'hémoglobine inférieures à 13 g/dL, dès lors que peu de patients présentant ces caractéristiques avaient été inclus dans les données examinées. Les résultats en termes de survie ainsi que la progression tumorale chez les patients cancéreux traités par Dynepo en raison d'une anémie associée à une insuffisance rénale chronique n'ont pas été étudiés. Il n'a pas été clairement établi dans quelle mesure les résultats observés dans le cadre des études cliniques évoquées précédemment s'appliquaient à cette population de patients, en considérant tout particulièrement le fait que les dosages administrés pour l'indication rénale sont plus faibles que dans le cas d'un cancer.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques de l'érythropoïétine après une administration d'époïétine delta ont été examinées à la fois chez des volontaires sains et des patients atteints d'insuffisance rénale chronique. A la suite d'une administration de doses i.v., le volume de distribution approche le volume sanguin total et se situe entre 0.063 et 0.097 l/kg. La demi-vie se situe entre 4.7 et 13.2 heures chez les patients. La demi-vie est approximativement 50% plus courte chez les sujets sains. Les concentrations d'érythropoïétine sériques mesurées restent constantes pendant au moins 24 heures après

administration de doses entre 50 UI/kg et 300 UI/kg. L'exposition à l'érythropoïétine après une administration d'époïétine delta augmente proportionnellement chez les patients recevant des doses de 50 UI/kg à 300 UI/kg par voie intraveineuse. Aucune accumulation d'époïétine delta n'a été observée après une administration i.v. répétée trois fois par semaine.

Les pics sériques d'époïétine delta administrée en sous-cutanée apparaissent dans les 8 à 36 heures suivant l'injection. La demi-vie de l'époïétine delta administrée en sous-cutanée est prolongée comparée à une administration i.v., et s'étale entre 27 et 33 heures. La biodisponibilité de l'époïétine delta administrée en sous-cutanée est comprise entre 26% et 36%.

5.3 Données de sécurité précliniques

Des études animales conduites avec Dynepo ainsi qu'avec l'époïétine alpha chez des rates et des lapines gestantes n'ont montré aucun effet tératogène, mais ont indiqué des effets réversibles liés à la classe sur la croissance et sur l'hématopoïèse chez la progéniture.

Dans des études non cliniques, des effets ont été observés uniquement à des doses nettement supérieures à la dose maximale chez l'homme, suggérant une faible pertinence clinique chez ce dernier.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Phosphatemonosodique, monohydraté
Phosphatedisodique, heptahydraté
Polysorbate 20
Chlorure de sodium
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre +2 °C et +8 °C). Ne pas congeler. Conserver les seringues dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Les seringues préremplies non ouvertes peuvent être conservées non réfrigérées mais à une température ne dépassant pas 25 °C pendant une période maximum de 5 jours. La date de péremption révisée pour la conservation à une température ne dépassant pas 25 °C ne peut être au-delà de la date de péremption établie conformément à la durée de conservation de 24 mois. Après avoir été conservées à une température ne dépassant pas 25 °C pendant 5 jours, les seringues préremplies doivent être jetées.

6.5 Nature et contenu de l'emballage

Seringues préremplies (verre de Type 1) avec un bouchon (caoutchouc bromobutyl), une aiguille (acier inoxydable) de 27 gauge munie d'un capuchon protecteur (caoutchouc naturel rigide et polystyrène), une tige de piston (polystyrène) et un dispositif de sécurité de l'aiguille. Des boîtes de 6 seringues préremplies sont disponibles.

6.6 Précautions particulières pour l'élimination des médicaments non utilisés ou des déchets provenant de ces médicaments, s'il y a lieu, et autres manipulations du produit

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

En administration sous-cutanée, le site d'injection devra être changé à chaque nouvelle administration.

Inspecter la seringue préremplie avant utilisation. Celle-ci ne doit être utilisée que si la solution est limpide et incolore comme de l'eau et ne contient pas de particules visibles.

Ne pas agiter la seringue. Une agitation vigoureuse prolongée pourrait dénaturer la substance active.

La seringue est pré-assemblée avec un dispositif de sécurité pour protéger l'aiguille et éviter toute blessure par piqûre. Cela gêne pas le fonctionnement normal de la seringue et la seringue peut pivoter dans le dispositif. Administrer la quantité requise. Une fois l'injection administrée, le dispositif de sécurité couvrira l'aiguille pendant la libération du piston. Laisser la seringue remonter jusqu'à ce que toute l'aiguille soit protégée.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd
Hampshire International Business Park
Chineham, Basingstoke
Hampshire RG24 8EP
Royaume-Uni

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/02/211/005

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : le 18 mars 2002

Date de renouvellement de l'autorisation : le 18 mars 2007

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT DU PRINCIPE ACTIF D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS RELATIVES À L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

A. FABRICANT DU PRINCIPE ACTIF D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant du principe actif d'origine biologique

Lonza Biologics, plc
228 Bath Road
Slough
Berkshire SL1 4DX
Royaume-Uni

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS RELATIVES À L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSÉES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

- **CONDITIONS OU RESTRICTIONS CONCERNANT L'UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

Sans objet

- **AUTRES CONDITIONS**

Le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché s'engage à mener le programme d'études et les activités supplémentaires de pharmacovigilance détaillées dans le Programme de Pharmacovigilance Plan.

Un plan de gestion de risque actualisé devrait être présenté conformément à la directive du Comité des Médicaments à Usage Humain (CHMP) portant sur les systèmes de gestion de risque pour des médicaments à usage humain. Toutefois, des actualisations de routine du plan de gestion de risque devraient être présentées chaque année jusqu'au début du cycle PSUR qui aura une durée de trois ans.

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Dynepo 1000 UI/ 0,5 ml
solution injectable en seringue préremplie
Epoïétine delta

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Une seringue préremplie contient 1000 UI par 0,5 ml (2000 UI/ml) de substance active époïétine delta.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients: phosphate monosodique monohydraté, phosphate disodique heptahydraté, chlorure de sodium, polysorbate 20 et eau pour préparation injectable.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable en seringue préremplie de 0,5 ml d'époïétine delta : boîte de 6.

5. MODE ET, SI NECESSAIRE, VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse ou sous-cutanée.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS.

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S)

Utiliser exclusivement des solutions limpides et incolores. Lire la notice avant utilisation.

8. DATE D'EXPIRATION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (entre +2 °C et +8 °C).
Ne pas congeler. Conserver les seringues dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Usage unique. Ne pas utiliser le liquide restant.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd
Hampshire International Business Park
Chineham, Basingstoke
Hampshire RG24 8EP
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/02/211/001

13. NUMERO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS THERAPEUTIQUES**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Dynepo 1000

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

PLAQUETTES THERMOFORMEES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Dynepo 1000 UI/0,5ml
Injection
Epoïétine delta

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

3. DATE D'EXPIRATION

EXP

4. NUMÉRO DE LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES.

ETIQUETTE SERINGUE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET, SI NECESSAIRE, VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Dynepo 1000 UI/ 0,5 ml
Injectable
Epoïétine delta
I.V/S.C.

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE D'EXPIRATION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE(S)

0,5 ml (2000 UI/ml)

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Dynepo 2000 UI/ 0,5 ml
solution injectable en seringue préremplie
Epoïétine delta

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Une seringue préremplie contient 2000 UI par 0,5 ml (4000 UI/ml) de substance active époïétine delta.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients: phosphate monosodique monohydraté, phosphate disodique heptahydraté, chlorure de sodium, polysorbate 20 et eau pour préparation injectable.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable en seringue préremplie de 0,5 ml d'époïétine delta : boîte de 6.

5. MODE ET, SI NECESSAIRE, VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse ou sous-cutanée.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS.

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S)

Utiliser exclusivement des solutions limpides et incolores. Lire attentivement la notice avant utilisation.

8. DATE D'EXPIRATION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (entre +2 °C et +8 °C).
Ne pas congeler. Conserver les seringues dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Usage unique seulement. Ne pas réutiliser le liquide restant.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd
Hampshire International Business Park
Chineham, Basingstoke
Hampshire RG24 8EP
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/02/211/002

13. NUMERO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS THERAPEUTIQUES

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Dynepo 2000

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

PLAQUETTES THERMOFORMEES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Dynepo 2000 UI/0,5ml
Injection
Epoïétine delta

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

3. DATE D'EXPIRATION

EXP

4. NUMÉRO DE LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES.

ETIQUETTE SERINGUE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET, SI NECESSAIRE, VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Dynepo 2000 UI/ 0,5 ml
Injectable
Epoïétine delta
I.V/S.C.

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE D'EXPIRATION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE(S)

0,5 ml (4000 UI/ml)

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Dynepo 3000 UI/ 0,3 ml
solution injectable en seringue préremplie
Epoïétine delta

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Une seringue préremplie contient 3000 UI par 0,3 ml (10000 UI/ml) de substance active époïétine delta.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients: phosphate monosodique monohydraté, phosphate disodique heptahydraté, chlorure de sodium, polysorbate 20 et eau pour préparation injectable.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable en seringue préremplie de 0,3 ml d'époïétine delta : boîte de 6.

5. MODE ET, SI NECESSAIRE, VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse ou sous-cutanée.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS.

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S)

Utiliser exclusivement des solutions limpides et incolores. Lire attentivement la notice avant utilisation.

8. DATE D'EXPIRATION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (entre +2 C et +8 C).
Ne pas congeler. Conserver les seringues dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Usage unique seulement. Ne pas réutiliser le liquide restant.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd
Hampshire International Business Park
Chineham, Basingstoke
Hampshire RG24 8EP
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/02/211/003

13. NUMERO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS THERAPEUTIQUES

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Dynepo 3000

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

PLAQUETTES THERMOFORMEES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Dynepo 3000 UI/0,3ml
Injection
Epoïétine delta

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

3. DATE D'EXPIRATION

EXP

4. NUMÉRO DE LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES.

ETIQUETTE SERINGUE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET, SI NECESSAIRE, VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Dynepo 3000 UI/ 0,3 ml
Injectable
Epoïétine delta
I.V/S.C.

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE D'EXPIRATION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE(S)

0,3 ml (10000 UI/ml)

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Dynepo 4000 UI/ 0,4 ml
solution injectable en seringue préremplie
Epoïétine delta

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Une seringue préremplie contient 4000 UI par 0,4 ml (10000 UI/ml) de substance active époïétine delta.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients: phosphate monosodique monohydraté, phosphate disodique heptahydraté, chlorure de sodium, polysorbate 20 et eau pour préparation injectable.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable en seringue préremplie de 0,4 ml d'époïétine delta : boîte de 6.

5. MODE ET, SI NECESSAIRE, VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse ou sous-cutanée.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS.

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S)

Utiliser exclusivement des solutions limpides et incolores. Lire attentivement la notice avant utilisation.

8. DATE D'EXPIRATION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (entre +2 °C et +8 °C).
Ne pas congeler. Conserver les seringues dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Usage unique seulement. Ne pas réutiliser le liquide restant.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd
Hampshire International Business Park
Chineham, Basingstoke
Hampshire RG24 8EP
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/02/211/004

13. NUMERO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS THERAPEUTIQUES**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Dynepo 4000

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

PLAQUETTES THERMOFORMEES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Dynepo 4000 UI/0,4ml
Injection
Epoïétine delta

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

3. DATE D'EXPIRATION

EXP

4. NUMÉRO DE LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES.

ETIQUETTE SERINGUE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET, SI NECESSAIRE, VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Dynepo 4000 UI/ 0,4 ml
Injectable
Epoïétine delta
I.V/S.C.

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE D'EXPIRATION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE(S)

0,4 ml (10000 UI/ml)

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Dynepo 5000 UI/ 0,5 ml
solution injectable en seringue préremplie
Epoïétine delta

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Une seringue préremplie contient 5000 UI par 0,5 ml (10000 UI/ml) de substance active époïétine delta.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients: phosphate monosodique monohydraté, phosphate disodique heptahydraté, chlorure de sodium, polysorbate 20 et eau pour préparation injectable.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable en seringue préremplie de 0,5 ml d'époïétine delta : boîte de 6.

5. MODE ET, SI NECESSAIRE, VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse ou sous-cutanée.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS.

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S)

Utiliser exclusivement des solutions limpides et incolores. Lire attentivement la notice avant utilisation.

8. DATE D'EXPIRATION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (entre +2 °C et +8 °C).
Ne pas congeler. Conserver les seringues dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Usage unique seulement. Ne pas réutiliser le liquide restant.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd
Hampshire International Business Park
Chineham, Basingstoke
Hampshire RG24 8EP
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/02/211/010

13. NUMERO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS THERAPEUTIQUES**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Dynepo 5000

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

PLAQUETTES THERMOFORMEES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Dynepo 5000 UI/0,5ml
Injection
Epoïétine delta

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

3. DATE D'EXPIRATION

EXP

4. NUMÉRO DE LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES.

ETIQUETTE SERINGUE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET, SI NECESSAIRE, VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Dynepo 5000 UI/ 0,5 ml
Injectable
Epoïétine delta
I.V/S.C.

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE D'EXPIRATION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE(S)

0,5 ml (10000 UI/ml)

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Dynepo 6000 UI/ 0,3 ml
solution injectable en seringue préremplie
Epoïétine delta

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Une seringue préremplie contient 6000 UI par 0,3 ml (20000 UI/ml) de substance active époïétine delta.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients: phosphate monosodique monohydraté, phosphate disodique heptahydraté, chlorure de sodium, polysorbate 20 et eau pour préparation injectable.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable en seringue préremplie de 0,3 ml d'époïétine delta : boîte de 6.

5. MODE ET, SI NECESSAIRE, VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse ou sous-cutanée.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS.

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S)

Utiliser exclusivement des solutions limpides et incolores. Lire attentivement la notice avant utilisation.

8. DATE D'EXPIRATION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (entre +2 °C et +8 °C).
Ne pas congeler. Conserver les seringues dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Usage unique seulement. Ne pas réutiliser le liquide restant.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd
Hampshire International Business Park
Chineham, Basingstoke
Hampshire RG24 8EP
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/02/211/011

13. NUMERO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS THERAPEUTIQUES**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Dynepo 6000

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUCES**

PLAQUETTES THERMOFORMEES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Dynepo 6000 UI/0,3ml
Injection
Epoïétine delta

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

3. DATE D'EXPIRATION

EXP

4. NUMÉRO DE LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES.

ETIQUETTE SERINGUE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET, SI NECESSAIRE, VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Dynepo 6000 UI/ 0,3 ml
Injectable
Epoïétine delta
I.V/S.C.

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE D'EXPIRATION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE(S)

0,3 ml (20000 UI/ml)

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Dynepo 8000 UI/ 0,4 ml
solution injectable en seringue préremplie
Epoïétine delta

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Une seringue préremplie contient 8000 UI par 0,4 ml (20000 UI/ml) de substance active époïétine delta.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients: phosphate monosodique monohydraté, phosphate disodique heptahydraté, chlorure de sodium, polysorbate 20 et eau pour préparation injectable.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable en seringue préremplie de 0,4 ml d'époïétine delta : boîte de 6.

5. MODE ET, SI NECESSAIRE, VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse ou sous-cutanée.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS.

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S)

Utiliser exclusivement des solutions limpides et incolores. Lire attentivement la notice avant utilisation.

8. DATE D'EXPIRATION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (entre +2 °C et +8 °C).
Ne pas congeler. Conserver les seringues dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Usage unique seulement. Ne pas réutiliser le liquide restant.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd
Hampshire International Business Park
Chineham, Basingstoke
Hampshire RG24 8EP
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/02/211/012

13. NUMERO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS THERAPEUTIQUES**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Dynepo 8000

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

PLAQUETTES THERMOFORMEES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Dynepo 8000 UI/0,4ml
Injection
Epoïétine delta

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

3. DATE D'EXPIRATION

EXP

4. NUMÉRO DE LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES.

ETIQUETTE SERINGUE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET, SI NECESSAIRE, VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Dynepo 8000 UI/ 0,4 ml
Injectable
Epoïétine delta
I.V/S.C.

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE D'EXPIRATION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE(S)

0,4 ml (20000 UI/ml)

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**EMBALLAGE EXTERIEUR****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Dynepo 10000 UI/ 0,5 ml
solution injectable en seringue préremplie
Epoïétine delta

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Une seringue préremplie contient 10000 UI par 0,5 ml (20000 UI/ml) de substance active époïétine delta.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients: phosphate monosodique monohydraté, phosphate disodique heptahydraté, chlorure de sodium, polysorbate 20 et eau pour préparation injectable.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable en seringue préremplie de 0,5 ml d'époïétine delta : boîte de 6.

5. MODE ET, SI NECESSAIRE, VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse ou sous-cutanée.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS.

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S)

Utiliser exclusivement des solutions limpides et incolores. Lire attentivement la notice avant utilisation.

8. DATE D'EXPIRATION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (entre +2 °C et +8 °C).
Ne pas congeler. Conserver les seringues dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Usage unique seulement. Ne pas réutiliser le liquide restant.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd
Hampshire International Business Park
Chineham, Basingstoke
Hampshire RG24 8EP
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/02/211/005

13. NUMERO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS THERAPEUTIQUES

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Dynepo 10000

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

PLAQUETTES THERMOFORMEES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Dynepo 10000 UI/0,5ml
Injection
Epoïétine delta

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

3. DATE D'EXPIRATION

EXP

4. NUMÉRO DE LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES.

ETIQUETTE SERINGUE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET, SI NECESSAIRE, VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Dynepo 10000 UI/ 0,5 ml
Injectable
Epoïétine delta
I.V/S.C.

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE D'EXPIRATION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE(S)

0,5 ml (20000 UI/ml)

6. AUTRE

Ce médicament n'est plus autorisé

B. NOTICE

NOTICE – INFORMATIONS POUR L'UTILISATEUR

Dynepo 1000 UI/0,5 ml solution injectable en seringue préremplie
Dynepo 2000 UI/0,5 ml solution injectable en seringue préremplie
Dynepo 3000 UI/0,3 ml solution injectable en seringue préremplie
Dynepo 4000 UI/0,4 ml solution injectable en seringue préremplie
Dynepo 5000 UI/0,5 ml solution injectable en seringue préremplie
Dynepo 6000 UI/0,3 ml solution injectable en seringue préremplie
Dynepo 8000 UI/0,4 ml solution injectable en seringue préremplie
Dynepo 10000 UI/0,5 ml solution injectable en seringue préremplie
Epoïétine delta

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la lire à nouveau.
- Si vous avez d'autres questions, adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- En cas d'aggravation d'un effet secondaire quelconque, ou si vous remarquez des effets secondaires non mentionnés dans cette notice, veuillez le signaler à votre médecin ou à votre pharmacien.

Dans cette notice:

1. Qu'est-ce que Dynepo et dans quel cas l'utiliser ?
2. Informations nécessaires avant de prendre Dynepo
3. Comment prendre Dynepo ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Dynepo ?
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE DYNEPO ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ ?

L'époïétine delta est une érythropoïétine humaine fabriquée par un procédé technologique appelé activation génique, appliqué à des cultures de cellules humaines.

L'époïétine delta est une hormone qui stimule la production des globules rouges dans la moelle osseuse. Les globules rouges sont très importants car ils contiennent l'hémoglobine, une protéine responsable de la distribution de l'oxygène dans votre corps.

Dynepo est utilisé dans le traitement des symptômes de l'anémie (incluant fatigue, sensation de faiblesse et souffle insuffisant) associée à l'insuffisance rénale chronique chez les patients adultes ; l'anémie est un désordre du sang caractérisé par une diminution du taux des globules rouges. Dynepo peut être utilisé chez ces patients, qu'ils soient sous dialyse (une technique d'épuration du sang) ou non.

2. INFORMATIONS NECESSAIRES AVANT DE PRENDRE DYNEPO

Ne pas prendre Dynepo

- Si vous êtes allergique (hypersensible) à l'époïétine delta ou à tout autre composant de Dynepo.
- Si votre pression artérielle est difficile à contrôler.

Prendre des précautions particulières avec Dynepo

Votre médecin surveillera de près votre concentration d'hémoglobine afin d'en maintenir le taux dans les limites visées (10 à 12 g/dl) et il pourra de ce fait procéder, si besoin, à un changement de votre dosage de Dynepo en conséquence. Occasionnellement, vos valeurs d'hémoglobine pourront se situer au-delà ou en deçà de ce taux visé recommandé. Votre médecin gèrera votre dosage de manière à ce

que les concentrations d'hémoglobine ne soient pas systématiquement supérieures à 12 g/dl, car cette valeur pourrait entraîner un risque accru d'événement cardiovasculaire (p.ex. un infarctus).
Votre pression artérielle doit être mesurée régulièrement avant et pendant le traitement avec Dynepo. Si votre pression artérielle augmente, votre médecin pourra vous prescrire des médicaments pour la réduire ou augmenter la dose de votre traitement antihypertenseur le cas échéant. Il peut également être nécessaire de réduire la dose de Dynepo ou d'arrêter le traitement pour une courte durée.

Si vous souffrez de maux de tête sévères, de maux de tête semblables à des migraines ou de crise d'épilepsie, consultez votre médecin immédiatement. Cela pourrait être la conséquence d'une élévation marquée de votre pression artérielle.

Votre médecin contrôlera votre taux de fer sanguin au cours du traitement avec Dynepo et vous prescrira des suppléments ferriques si nécessaire.

Votre médecin surveillera les concentrations des différents éléments de votre sang, parmi lesquels la créatinine et le potassium.

Au cours de la dialyse, une augmentation de la dose d'anticoagulant est souvent requise, l'augmentation du nombre de globules rouges pouvant provoquer une obturation des tubes de l'appareil de dialyse.

Dynepo ne convient pas aux patients de moins de 18 ans, ou aux patients présentant des problèmes rénaux ou hépatiques.

Dynepo ne devra pas être administré à des personnes saines. Des réactions sévères, voire fatales, impliquant le cœur et les vaisseaux peuvent survenir.

L'utilisation de Dynepo n'est pas approuvée chez les patients cancéreux.

Prise d'autres médicaments

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments, y compris ceux qui ne vous ont pas été prescrits.

Toutefois, à ce jour, aucune interaction avec d'autres médicaments n'a été rapportée pendant le traitement avec Dynepo.

Prise de Dynepo avec de la nourriture et des boissons

La nourriture et les boissons n'ont aucune influence sur Dynepo.

Grossesse et allaitement

Informez votre médecin si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, ou si vous pensez être enceinte.

Votre médecin envisagera alors le traitement le plus adapté à votre cas pendant votre grossesse.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucun effet sur l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines n'a été observé.

3. COMMENT PRENDRE DYNEPO

Votre médecin aura l'expérience nécessaire dans le traitement de l'insuffisance rénale et l'utilisation d'érythropoïétine. Votre première dose vous sera administrée sous surveillance médicale, une réaction de type allergique pouvant survenir dans de rares cas.

Dynepo peut être administré par voie intraveineuse (dans une veine) ou sous-cutanée (sous la peau). Chez les patients n'étant pas sous hémodialyse et dont les veines sont difficilement accessibles, Dynepo est généralement administré par voie sous-cutanée.

En cas d'administration sous-cutanée, le site d'injection devra être changé à chaque nouvelle injection.

Votre dose de Dynepo sera déterminée par votre médecin qui l'ajustera individuellement selon vos propres besoins.

Votre médecin devra maintenir votre taux d'hémoglobine dans la limite visée (10 à 12 g/dl). Occasionnellement, vos valeurs d'hémoglobine pourront se situer au-delà ou en deçà de ce taux visé recommandé, mais ne devront pas systématiquement dépasser 12 g/dl. Vous ferez l'objet d'une étroite surveillance afin de garantir que la dose la plus faible de Dynepo est utilisée dans le but de contrôler de manière adéquate les symptômes de l'anémie.

Prenez toujours Dynepo de la manière exacte indiquée par votre médecin. Il est impératif que vous vérifiez auprès de votre médecin ou de votre pharmacien en cas de doute.

La dose initiale habituelle est de 50 UI/kg trois fois par semaine en administration intraveineuse ou de 50 UI/kg deux fois par semaine en administration sous-cutanée.

La dose d'entretien sera ensuite déterminée par votre médecin de manière à maintenir le niveau d'hémoglobine dans les limites visées.

Principalement en raison du temps requis pour produire de nouveaux globules rouges, un intervalle approximatif de 4 semaines peut être nécessaire entre l'administration et une amélioration de votre anémie. Votre médecin ne modifiera votre dose probablement pas plus d'une fois par mois. Après tout changement de la dose, vous serez soumis à des tests sanguins fréquents (une fois par semaine) jusqu'à ce que votre taux d'hémoglobine atteigne les limites visées. Celui-ci devra alors être contrôlé à intervalles réguliers.

Le traitement avec Dynepo est généralement un traitement à long terme.

Si vous prenez trop de Dynepo

Dynepo peut être administré à des doses très différentes. Toutefois, si vous prenez accidentellement une dose trop forte, prévenez votre médecin. Il pourra alors être nécessaire d'effectuer un contrôle sanguin.

Si vous oubliez Dynepo

Ne prenez pas de double dose pour compenser une dose simple que vous avez oublié de prendre. Prenez la dose suivante à l'heure prévue.

Si vous arrêtez Dynepo

N'interrompez pas votre traitement avec Dynepo avant d'avoir discuté des conséquences avec votre médecin ou avec votre pharmacien.

Auto-administration de Dynepo

Votre médecin pourra décider s'il est dans votre intérêt de vous auto-administrer Dynepo. Votre médecin ou votre infirmier(ère) vous montrera comment procéder. N'essayez pas de vous injecter vous-même si personne ne vous a montré comment procéder.

Pour des informations sur la manière de pratiquer vous-même une injection de Dynepo, veuillez lire les instructions à la fin de cette notice.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES POSSIBLES

Comme tous les médicaments, Dynepo est susceptible de produire des effets secondaires, bien que ceux-ci n'affectent que certaines personnes.

En cas d'aggravation de l'un quelconque des effets secondaires, ou si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou pharmacien.

Les effets indésirables les plus fréquents observés (chez 1 % à 10 % des patients) avec Dynepo sont :

- une augmentation de la pression artérielle. Chez les patients présentant une pression artérielle normale, une augmentation marquée de celle-ci peut survenir, et chez les patients atteints d'hypertension artérielle, une aggravation de cette hypertension peut être observée (voir section 2. Avant de prendre Dynepo).
- si vous êtes sous hémodialyse, il se peut que les tubes de l'appareil de dialyse se bouchent lors de l'amélioration de votre anémie (augmentation du taux de globules rouges). Une augmentation de la dose d'anticoagulants est fréquemment requise pour prévenir ce genre d'obturation.
- maux de tête.

D'autres effets indésirables sont observés moins fréquemment (chez 0,1 % à 1 % des patients) : démangeaisons, douleur, réactions au point d'injection (telles que douleur et saignement), syndrome grippal, diarrhées, nausées.

De rares cas de convulsion ont été rapportés (moins de 1 patient sur 1 000).

Dynepo peut également entraîner des modifications dans la composition du sang. Il s'agit d'une augmentation du nombre des globules rouges et du nombre des plaquettes.

Il peut également exister des modifications des paramètres chimiques de votre sang, comme une augmentation de la créatinine et du potassium.

5. COMMENT CONSERVER DYNEPO ?

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser Dynepo après la date de péremption mentionnée sur l'emballage et l'étiquette de la seringue après la mention « EXP. ». La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

A conserver au réfrigérateur (entre +2 °C et +8 °C). Conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière. Ne pas congeler.

Les seringues préremplies non ouvertes peuvent être conservées non réfrigérées mais à une température ne dépassant pas 25 °C pendant une période maximum de 5 jours. La période de 5 jours doit prendre fin avant la date de péremption mentionnée sur l'emballage et l'étiquette de la seringue après « EXP ». Après les 5 jours de conservation à une température ne dépassant pas 25 °C, les seringues préremplies doivent être jetées.

La solution n'est pas limpide, incolore, aqueuse et aucune particule n'est visible. Ne pas utiliser si la solution est trouble ou présente des particules visibles. Ne pas agiter la seringue préremplie avant utilisation.

Jeter la seringue après la première utilisation à usage unique.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien que faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. AUTRES INFORMATIONS

Composition de Dynepo

- La substance active est de l'époïétine delta ; 0,5 ml de la solution contiennent 1000 UI (Unités Internationales) (2000 UI/ml), 0,5 ml de la solution contiennent 2000 UI (4000 UI/ml), 0,3 ml de la solution contiennent 3000 UI (10000 UI/ml), 0,4 ml de la solution contiennent 4000 UI (10000 UI/ml), 0,5 ml de la solution contiennent 5000 UI (10000 UI/ml), 0,3 ml de la solution contiennent 6000 UI (20000 UI/ml), 0,4 ml de la solution contiennent 8000 UI (20000 UI/ml), ou 0,5 ml de la solution contiennent 10000 UI (20000 UI/ml) d'époïétine delta.
- Les autres composants de Dynepo sont du phosphate monosodique (monohydrate), du phosphate

disodique (heptahydrate), du polysorbate 20, du chlorure de sodium et de l'eau pour injections.

Dynepo contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, le produit est donc pratiquement « sans sodium ».

Aspect physique de Dynepo et contenu des boîtes

Solution injectable en seringue préremplie.

Le dosage de la solution est :

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

Disponibles en boîtes de 6 seringues préremplies.

Dynepo est une solution injectable limpide, incolore, et aqueuse contenant de l'époïétine delta

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de Dynepo est Shire Pharmaceutical Contracts Ltd, Hampshire International Business Park, Chineham, Basingstoke, Hampshire, RG24 8EP, Royaume Uni.

Le fabricant est Shire Human Genetic Therapies AB, Åldermansgatan 2, P.O. Box 1117, SE-221 04 Lund, Suède.

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

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

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

**България/ Česká Republika/ Danmark/ Eesti/
Ελλάδα/ Ireland/ Ísland/ Κύπρος/ Latvija/
Lietuva/ Magyarorszag/ Malta/ Nederland/
Norge/ Österreich/ Polska/ România/
Slovenija/ Slovenská Republika/ Suomi/
Sverige/United Kingdom**

France
Shire France S.A.
88, rue du Dome
92514 Boulogne-Billancourt Cedex
Tel.: +33 (1) 46 10 90 00

Shire Pharmaceuticals Ltd
Hampshire International Business Park,
Chineham, Basingstoke
Hampshire, RG24 8EP,
Великобритания/Velká
Británie/Storbritannien/Ühendkuningriik/
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

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

Informations relatives à l'auto-administration

Ce paragraphe contient des informations sur la manière de pratiquer une auto injection de Dynepo. Il est important que vous n'essayiez pas de pratiquer cette injection si vous n'avez pas reçu une formation spéciale de la part de votre médecin ou de votre infirmier(ère). Dynepo est fourni avec un dispositif de sécurité pour vous protéger et votre médecin ou votre infirmier(ère) vous montrera comment utiliser celui-ci. En cas de doute sur la manière d'effectuer l'injection ou si vous avez des questions, veuillez vous adresser à votre médecin ou à votre infirmier(ère) et il/elle vous aidera.

Comment m'injecter Dynepo moi-même ?

Vous devrez vous faire une injection dans le tissu situé sous la peau, c'est-à-dire une injection sous-cutanée. Votre dose de Dynepo peut varier en fonction de votre poids et de votre réponse au traitement. Votre médecin ou votre infirmier(ère) vous dira quelle est la dose de Dynepo dont vous avez besoin et la fréquence à laquelle vous devrez vous l'injecter.

Equipement dont vous aurez besoin

Pour vous faire vous-même une injection sous-cutanée, vous aurez besoin :

- d'une seringue de Dynepo préremplie neuve avec un dispositif de sécurité.

Que dois-je faire avant de m'auto-administrer une injection sous-cutanée de Dynepo ?

1. Sortez votre seringue préremplie de Dynepo du réfrigérateur.
2. N'agitez pas la seringue préremplie.
3. Vérifiez que la dose correspond bien à la dose correcte prescrite par votre médecin.
4. Vérifiez la date de péremption figurant sur l'étiquette de la seringue préremplie (EXP :). N'utilisez pas celle-ci si la date a dépassé le dernier jour du mois indiqué sur l'étiquette.
5. Vérifiez l'aspect de Dynepo. Le produit doit être limpide. S'il est trouble ou s'il comporte des particules en suspension, vous ne devez pas l'utiliser.
6. Pour une injection plus confortable, laissez reposer la seringue préremplie pendant 30 minutes pour qu'elle atteigne la température ambiante, ou tenez la seringue préremplie dans votre main sans la serrer pendant quelques minutes. **N'utilisez aucune autre méthode** pour réchauffer Dynepo (ne faites pas réchauffer la seringue au micro-ondes ou dans de l'eau chaude, par exemple).
7. **Ne retirez pas** le bouchon de la seringue avant d'être prêt(e) à pratiquer l'injection.
8. **Lavez-vous soigneusement les mains.**

Trouvez un endroit confortable et bien éclairé, et placez la seringue préremplie Dynepo à portée de la main.

Comment faire pour préparer mon injection de Dynepo ?

Avant d'injecter Dynepo, vous devez faire les choses suivantes :

1. En tenant l'ensemble seringue par les côtés du dispositif, retirez doucement le bouchon en plastique et le capuchon de protection en caoutchouc de l'aiguille sans effectuer un mouvement de torsion. Tirez tout droit. Ne touchez pas l'aiguille et n'appuyez pas sur le piston.
2. Il se peut que vous remarquiez une petite bulle d'air dans la seringue préremplie. Il n'est pas nécessaire d'éliminer cette bulle d'air avant l'injection. Le fait d'injecter la solution avec la bulle d'air ne présente aucun danger.
3. Vous pouvez à présent utiliser la seringue préremplie.

Où dois-je effectuer mon injection ?

Les endroits les plus appropriés pour vous auto-administrer cette injection sont :

- Le haut de vos cuisses ; et
- L'abdomen, à l'exception de la zone autour du nombril.

Changez de site d'injection à chaque fois, de manière à ne pas endolorir une zone particulière. Si quelqu'un d'autre administre l'injection à votre place, il ou elle peut aussi utiliser le dos de vos bras.

Comment administrer mon injection ?

1. Nettoyez votre peau puis pincez la peau entre votre pouce et votre index, sans la serrer trop fort.
2. Insérez l'aiguille dans la peau comme vous l'a montré votre infirmier(ère) ou votre médecin.
3. Tirez légèrement sur le piston pour vérifier que vous n'avez pas percé un vaisseau sanguin. Si vous voyez du sang dans la seringue, retirez l'aiguille et insérez-la ailleurs.
4. Poussez lentement et régulièrement sur le piston en tenant le corps de la seringue, tout en pinçant toujours votre peau.
5. Veillez à n'injecter que la quantité indiquée par votre médecin ou par votre infirmier(ère).
6. Après avoir injecté le liquide, retirez l'aiguille et relâchez votre peau.
7. Libérez le piston en laissant la seringue remonter dans le dispositif jusqu'à ce que toute l'aiguille soit protégée.
8. N'utilisez chaque seringue que pour une seule injection.

N'oubliez pas

En cas de problème, n'hésitez pas à demander de l'aide et des conseils à votre médecin ou à votre infirmier(ère).

Elimination des seringues usagées

Votre seringue Dynepo est fournie avec un dispositif de sécurité pour éviter de se blesser en se piquant avec l'aiguille après usage, par conséquent, aucune précaution spéciale d'élimination n'est requise.