

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dynepo 1 000 IU/0,5 ml, injektionsvätska, lösning i förfylld spruta.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Förfylld spruta innehållande 1 000 IU per 0,5 ml dos (2 000 IU/ml) av den aktiva substansen epoetin delta. Epoetin delta framställs i humana celler (HT-1080) med genaktiveringsteknik. För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta.

Klar, färglös och vattenliknande.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Dynepo är indicerat för behandling av symtomatisk anemi associerad med kronisk njursvikt hos vuxna patienter. Det kan användas för patienter som genomgår dialys samt för patienter som inte genomgår dialys.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Dynepo skall påbörjas av läkare med erfarenhet av behandling av anemi associerad med kronisk njursvikt..

Doseringen av Dynepo måste justeras individuellt för att bibehålla hemoglobinnivån inom intervallet 10-12 g/dl.

Anemisyntom och sequelae kan variera med ålder, kön och total sjukdomsbörda. En läkarbedömning av den enskilda patientens kliniska förlopp och tillstånd är nödvändig. Dynepo ska administreras antingen subkutant eller intravenöst för att öka hemoglobinhalten till högst 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutan användning är att föredra till patienter som inte får hemodialys för att undvika att sticka hål på perifera vener.

På grund av intrapatientvariabilitet kan individuella hemoglobinvärden för en patient tillfälligt över- och underskrida den önskade hemoglobinnivån. Hemoglobinvariabilitet bör åtgärdas med dosanpassning och bör eftersträva en hemoglobinhalt mellan 10 g/dl (6,2 mmol/dl) och 12 g/dl (7,5 mmol/l). En hemoglobinnivå som förblir över 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska undvikas. Riktlinjer för lämplig dosjustering när hemoglobinvärden överskridande 12 g/dl (7,5 mmol/l) observeras, beskrivs nedan (se avsnittet Dosanpassning nedan).

En hemoglobinökning över 2 g/dl (1,25 mmol/l) över en fyraveckorsperiod ska undvikas. Om detta inträffar ska lämplig dosjustering göras enligt medföljande information.

Patienter bör övervakas noggrant för att säkerställa att den lägsta godkända dosen av Dynepo används för att ge fullgod kontroll av symtom på anemi.

Dosanpassning

Begynnelsesdosen är 50 IU/kg tre gånger i veckan vid intravenös administrering. 50 IU/kg två gånger i veckan vid subkutan administrering.

Under de tre första månaderna efter påbörjad peritoneal dialys inträffar ofta en ökning av hemoglobin. Det är då eventuellt inte nödvändigt att använda erythropoetin.

Innan justering av dosen görs skall det gå tillräckligt lång tid för att bestämma patientens svar på en dos av Dynepo. På grund av tiden som krävs för erytropoes, kan ett intervall om cirka 4 veckor gå mellan dosjustering (initiering, ökning, minskning eller avslutande) och en signifikant ändring av hemoglobin. Som en följd av detta skall dosjusteringar inte göras oftare än en gång per månad såvida det inte är kliniskt indicerat.

Dosen ska minskas med 25-50 % eller tillfälligt sättas ut och sedan återinsättas med en lägre dos om:

- hemoglobinnivån når ≥ 12 g/dl, eller
- ökningstakten av hemoglobinnivån är större än 2 g/dl under en period av 4 veckor.

Dosen ska ökas med 25-50 % om:

- hemoglobinnivån ligger under < 10 g/dl och
- ökningstakten av hemoglobinnivån är mindre än 0,7 g/dl under en period av 4 veckor.

Administrering

Dynepo kan administreras intravenöst eller subkutant. Subkutan självadministrering kan användas efter utbildning av hälsovårdspersonal.

Den veckodos som behövs av Dynepo är lägre när Dynepo administreras subkutant jämfört med om det administreras intravenöst.

För subkutana injektioner bör kanylens hela längd föras in vinkelrätt i ett hudveck som hålls mellan tumme och pekfinger, hudveckets bör hållas under hela injektionen.

Kassera sprutan efter användning.

Särskilda populationer

Dynepo är inte indicerat för hanteringen av anemi i samband med cancer.

Ingen dosjustering är nödvändig för äldre patienter.

Patienter med homozygot sicklecellsanemi och nedsatt njurfunktion skall när så är möjligt hålla en total hemoglobinkoncentration mellan 7 och 9 g/dl.

Erfarenhet hos barn är begränsad.

På grund av begränsad erfarenhet har inte effekt och säkerhet för Dynepo utvärderats hos patienter med försämrad leverfunktion.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

Okontrollerad hypertension.

4.4 Varningar och försiktighet

Hos patienter med kronisk njursvikt bör underhållskoncentrationer av hemoglobin inte överskrida den övre gränsen för målkoncentrationer av hemoglobin som rekommenderas i avsnitt 4.2.

I kliniska prövningar observerades en ökad risk för dödsfall och allvarliga kardiovaskulära händelser när erytropoesstimulerande ämnen (erythropoiesis stimulating agents (ESAs)) administrerades för att uppnå en hemoglobinhalt över 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrollerade kliniska prövningar har inte visat signifikanta fördelar som kan hänföras till administrering av epoetiner när hemoglobinkoncentrationer ökar bortom den nivå som krävs för att kontrollera symtom på anemi och för att undvika blodtransfusion.

Hypertension

De flesta patienter med kronisk njursvikt har hypertension i anamnesen. Patienter som behandlas med Dynepo kan därför få ökat blodtryck eller en försämring av existerande hypertension. Därför skall patienter som behandlas med Dynepo följas noggrant och blodtrycket kontrolleras väl. Blodtrycket skall kontrolleras innan och under behandling för att undvika akuta komplikationer såsom hypertensiv encefalopati och relaterade komplikationer (krampanfall, stroke). Om dessa reaktioner inträffar kräver de omedelbar läkarhjälp och intensivvård. Särskild uppmärksamhet skall ges plötslig, skarp migränliknande huvudvärk som är en eventuell varningssignal.

Ökning av blodtrycket kan kräva behandling med antihypertensiva läkemedel. Dessutom bör en minskning av dosen Dynepo övervägas. Om blodtrycket förblir högt, kan ett tillfälligt avbrytande av behandlingen krävas.

När hypertensionen är under kontroll med en mer intensiv behandling kan behandling med Dynepo åter påbörjas med en reducerad dos.

Järnutvärdering

Under behandling med Dynepo kan absolut eller funktionell järnbrist utvecklas. Detta är den vanligaste orsaken till ett icke fullständigt svar på erythropoetin-behandlingen. Därför skall patientens järndepå, inkluderande transferrinmättnad och serumferritin, utvärderas innan och under behandling. Transferrinmättnaden skall vara minst 20% och ferritin minst 100 ng/ml. Om transferrinmättnaden faller under 20%, eller om ferritin faller under 100 ng/ml, skall järn ges. I stort sett alla patienter kommer att behöva järntillskott för att öka eller bibehålla transferrinmättnad och ferritin till nivåer som stödjer erythropoesen stimulerad av Dynepo.

Anemi hos epoetin-resistenta eller hyporesponsiva patienter som inte svarar på 20 000 IU/vecka ska undersökas samt remitteras till hematolog.

Hos patienter utan järnbrist med otillräckligt svar på Dynepo-behandling skall följande förhållanden utredas och behandlas, om lämpligt:

- Infektion/inflammation
- Ockult blodförlust
- Hyperparathyroidism/osteitis fibrosa cystica
- Aluminiumförgiftning
- Hemoglobinopati såsom thalassemi eller sicklecellsanemi
- Vitaminbrist, såsom folsyra- eller vitamin B12-brist
- Hemolys
- Maligna sjukdomar inklusive multipelt myelom och myelodysplastiskt syndrom
- Malnutrition.

Laboratoriekontroll

Det rekommenderas att en blodstatus/differentialräkning görs regelbundet.

Hemoglobinnivån skall bestämmas en gång i veckan tills dess att den stabiliserats inom det föreslagna intervallet och underhållningsdosen fastställts. Även efter varje dosjustering skall hemoglobinnivån bestämmas en gång i veckan tills dess att den stabiliserats inom målintervallet. Hemoglobinnivån skall därefter kontrolleras med regelbundna intervall.

Serumprover av kreatinin och kalium skall kontrolleras regelbundet under behandling med Dynepo.

Övrigt

Trots att det inte har observerats med Dynepo men då anafylaktiska reaktioner kan inträffa med erythropoetin rekommenderas att den första dosen administreras under medicinsk övervakning.

Användning av Dynepo hos nefrosklerotiska patienter som ännu inte genomgår dialys skall bestämmas individuellt eftersom en påskyndning av progressen av njursvikt inte säkert kan uteslutas.

Under hemodialys kan patienter behandlade med Dynepo kräva ökad antikoagulationsbehandling för att förhindra trombosbildning i den arteriovenösa shunten.

Felanvändning av epoetin på friska personer kan leda till överdriven ökning av hemoglobin och hematokrit. Detta kan leda till livshotande kardiovaskulära komplikationer.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Inga interaktioner har rapporterats under behandling med Dynepo i samband med kliniska studier.

4.6 Graviditet och amning

Graviditet: Djurstudier är ofullständiga vad gäller effekter på graviditet (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. Förskrivning till gravida kvinnor skall ske med försiktighet. Vid användning under graviditet bör samtidig järnsubstitution till modern övervägas.

Amning: Det är okänt om Dynepo utsöndras i modersmjölk. Då många substanser utsöndras i modersmjölk ska försiktighet iakttas när Dynepo ges till ammande mödrar.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Dynepo har inga eller obetydliga effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Ungefär 10 % av patienterna kan förväntas uppleva biverkningar. De mest vanliga är hypertoni, accessrelaterad trombos och huvudvärk. Klinisk erfarenhet med epoetiner tyder på att risken för hypertoni och trombos kan sänkas genom att titrera dosen för att upprätthålla hemoglobinnivåer mellan 10 och 12 g/dl.

Biverkningarna som upplevdes under behandling med Dynepo ordnas efter frekvens i tabellen nedan. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensgrupp efter fallande allvarlighetsgrad.

<u>Kroppssystem</u>	<u>Vanlig</u> ($>1/100, <1/10$)	<u>Mindre vanlig</u> ($>1/1,000, <1/100$)	<u>Sällsynt</u> ($>1/10,000, <1/1000$)
Blodet och lymfsystemet:		Polycytemi Trombocytos	
Centrala och perifera nervsystemet:	Huvudvärk		Konvulsioner
Blodkärl:	Hypertoni		
Magtarmkanalen:		Diarré Illamående	
Hud och subkutan vävnad:		Pruritus	
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället:	Accessrelaterad trombos	Smärta Reaktion vid injektionsstället (t.ex. smärta, blödning) influensaliknande syndrom	

Förhöjda serumvärden av kreatinin och kalium har observerats (se avsnitt 4.4).

4.9 Överdoser

Den maximala dosen epoetin delta som säkert kan administreras i enstaka eller multipla doser har inte fastställts.

Behandling kan resultera i polycytemi om hemoglobin/hematokrit inte följs noggrant och dosen justeras. Om det föreslagna målintervallat överskrids skall behandling med epoetin delta tillfälligt avbrytas tills dess att hemoglobin/hematokrit återgår till det föreslagna målintervallat. Epoetin delta kan sedan återinsättas med en lägre dos (se avsnitt 4.2).

Om allvarlig polycytemi inträffar, kan konventionella metoder (flebotomi) vara nödvändiga för att minska hemoglobinnivåerna.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid anemier, ATC-kod: B03XA.

Erytropoetin är ett glykoprotein som stimulerar bildning av erythrocyter från prekursorer från stamceller i benmärgen. Det fungerar som mitos-stimulerande faktor och differentieringshormon.

Den biologiska effekten av erytropoetin har visats vid intravenös och subkutan administrering i flera djurmodeller *in vivo* (råtta och hund). Vid administration av epoetin delta ökar antalet erythrocyter, Hb-värden och retikulocytantal liksom ⁵⁹Fe-inkorporeringshastigheten.

Under de kliniska studierna var det inget i det kliniska svaret som tydde på utveckling av neutraliserande antikroppar mot epoetin delta hos människa.

När administrationen stoppas, återvänder de erytropoetiska parametrarna till basnivån inom återhämningsperioden på 1-3 månader. Subkutan administration resulterar i ett mönster av erytropoetisk stimulering liknande det vid intravenös administration.

Patienter med cancer

Dynepo är inte indicerat för behandling av anemi i samband med cancer

Epoetiner är tillväxtfaktorer som främst stimulerar produktionen av röda blodkroppar. Erytropoetin-receptorer kan uttryckas på ytan av flera olika typer av tumörceller.

Överlevnad och tumörprogression har undersökts i fem stora kontrollerade studier med epoetin alfa, beta och darbepoetin alfa där 2 833 patienter deltog, av vilka fyra var dubbelblinda, placebo-kontrollerade studier och en var en öppen studie. Två av studierna rekryterade patienter som behandlades med kemoterapi. I två studier var målkoncentrationerna för hemoglobin >13 g/dl; i de återstående tre studierna var de 12-14 g/dl. I den öppna studien förelåg ingen skillnad på total överlevnad mellan patienter behandlade med rekombinant humant erytropoetin och kontroller. I de fyra placebokontrollerade studierna låg riskkvoten för total överlevnad mellan 1,25 och 2,47 till förmån för kontroller. Dessa studier har visat en konsekvent, oförklarad, statistiskt signifikant överskottsmortalitet hos patienter med anemi i samband med olika vanliga cancer och som har fått rekombinant humant erytropoetin jämfört med kontroller. Totalt överlevnadsutfall i prövningarna kan inte tillfredsställande förklaras med skillnader i förekomst av trombos och relaterade komplikationer mellan de som fått rekombinant humant erytropoetin och de i kontrollgruppen.

En systematisk granskning av mer än 9 000 cancerpatienter som deltog i 57 kliniska prövningar, har också utförts. Metaanalys av total överlevnadsdata gav en uppskattad riskkvot på 1,08 till förmån för kontroller (95 % KI: 0,99; 1,18; 42 prövningar och 8 167 patienter). En ökad, relativ risk för

tromboemboliska händelser (RR 1,67; 95 % KI: 1,35; 2,06; 35 prövningar och 6 769 patienter) observerades hos patienter behandlade med rekombinant humant erythropoetin. Det finns därmed konsekventa belägg för att en avsevärd fara föreligger för patienter med cancer som behandlas med rekombinant humant erythropoetin. Det är oklart i vilken utsträckning resultatet är av betydelse för administrering av rekombinant humant erythropoetin till patienter med cancer, behandlade med kemoterapi för att uppnå hemoglobinkoncentrationer lägre än 13 g/dl, eftersom få patienter med dessa egenskaper ingick i granskade data. Överlevnadsutfall och tumörprogression hos cancerpatienter som behandlas med Dynepo för anemi i samband med kronisk njursvikt har ej undersökts. Det är oklart i vilken utsträckning resultatet som observerades i ovannämnda kliniska prövningar gäller denna patientgrupp, särskilt med tanke på att doserna som administreras vid njurindikationen är lägre än vid cancerindikationen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för erythropoetin efter administration av epoetin delta har studerats hos både friska frivilliga samt hos patienter med kronisk njursvikt. Efter intravenösa doser liknar distributionsvolymen den totala blodvolymen och varierar från 0,0063 till 0,097 l/kg. Halveringstiden varierar från 4,7 till 13,2 timmar hos patienter. Halveringstiden är ca 50% kortare hos friska personer. Mätbara koncentrationer av erythropoetin bibehålls i serum i åtminstone 24 timmar efter doser från cirka 50 IU/kg till 300 IU/kg. Exponering av erythropoetin efter administration av epoetin delta ökar proportionerligt hos patienter som fått intravenösa doser om 50 IU/kg till 300 IU/kg. Ingen ackumulering av epoetin delta observerades efter upprepad intravenös administration tre gånger i veckan.

Peak serumkoncentrationerna för subkutant administrerat epoetin delta inträffar mellan 8 och 36 timmar efter injektion. Halveringstiden för subkutant administrerat epoetin delta är förlängd jämfört med intravenös administration och varierar mellan 27 till 33 timmar hos patienter. Biotillgängligheten för subkutant administrerat epoetin delta ligger mellan 26% och 36%.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Djurstudier som utfördes både med Dynepo och erythropoetin alfa på dräktiga råttor och kaniner visade inte någon teratogen effekt, men indikerade klassrelaterade reversibla effekter på tillväxt och hematopoes hos avkomman.

Effekterna i icke-kliniska studier observerades endast vid exponeringar som ansågs vara tillräckligt mycket högre än den maximala humana exponeringen, vilket indikerar föga relevans för klinisk användning.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumdivätefosfatmonohydrat
Dinatriumfosfatheptahydrat
Polysorbat 20
Natriumklorid
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 C–8 C). Får ej frysas. Förvara sprutorna i ytterkartongen för att skydda mot ljus.

Öppnade förfyllda sprutor kan förvaras utanför kylskåp men vid högst 25°C under maximalt 5 dagar. Den reviderade utgångsdagen för förvaring vid högst 25°C får inte överskrida utgångsdagen som angetts i enlighet med hållbarheten på 24 månader. Efter 5 dagars förvaring vid högst 25°C måste de förfyllda sprutorna kastas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förfylld typ 1 glasspruta med bromobutylgummipropp, 27 G (gauge) nål av rostfritt stål med hårt kanylskydd av naturgummi och polystyren, polystyrenkolvstav och kanylsäkerhetsskydd.
Förpackningar om 6 förfyllda sprutor finns tillgängliga.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

Vid subkutan administrering skall injektionsstället ändras från gång till gång.

Kontrollera den förfyllda sprutan före användning. Använd inte Dynepo, om lösningen inte är klar, färglös och vattenliknande, eller om den innehåller synliga fasta partiklar. Skaka inte sprutan. Längre kraftig skakning kan denaturera den aktiva substansen.

Sprutan är förmonterad med ett kanylsäkerhetsskydd för att förhindra kanylstickskador. Detta påverkar inte sprutans normala funktion och sprutan kan roteras i apparaten. Administrera erforderlig dos. När injektionen har administrerats kommer kanylsäkerhetsskyddet att skydda kanylen när kolven släpps. Låt sprutan förflytta sig uppåt tills hela kanylen är skyddad.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/02/211/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 18 mars 2002
Datum för förnyat godkännande: 18 mars 2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Utförlig information om detta läkemedel finns tillgänglig på EMEAs hemsida
<http://www.emea.europa.eu>

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dynepo 2 000 IU/0,5 ml, injektionsvätska, lösning i förfylld spruta.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Förfylld spruta innehållande 2 000 IU per 0,5 ml dos (4 000 IU/ml) av den aktiva substansen epoetin delta. Epoetin delta framställs i humana celler (HT-1080) med genaktiveringsteknik. För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta.

Klar, färglös och vattenliknande.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Dynepo är indicerat för behandling av symtomatisk anemi associerad med kronisk njursvikt hos vuxna patienter. Det kan användas för patienter som genomgår dialys samt för patienter som inte genomgår dialys.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Dynepo skall påbörjas av läkare med erfarenhet av behandling av anemi associerad med kronisk njursvikt..

Doseringen av Dynepo måste justeras individuellt för att bibehålla hemoglobinnivån inom intervallet 10-12 g/dl.

Anemisyntom och sequelae kan variera med ålder, kön och total sjukdomsbörda. En läkarbedömning av den enskilda patientens kliniska förlopp och tillstånd är nödvändig. Dynepo ska administreras antingen subkutant eller intravenöst för att öka hemoglobinhalten till högst 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutan användning är att föredra till patienter som inte får hemodialys för att undvika att sticka hål på perifera vener.

På grund av intrapatientvariabilitet kan individuella hemoglobinvärden för en patient tillfälligt över- och underskrida den önskade hemoglobinnivån. Hemoglobinvariabilitet bör åtgärdas med dosanpassning och bör eftersträva en hemoglobinhalt mellan 10 g/dl (6,2 mmol/dl) och 12 g/dl (7,5 mmol/l). En hemoglobinnivå som förblir över 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska undvikas. Riktlinjer för lämplig dosjustering när hemoglobinvärden överskridande 12 g/dl (7,5 mmol/l) observeras, beskrivs nedan (se avsnittet Dosanpassning nedan).

En hemoglobinökning över 2 g/dl (1,25 mmol/l) över en fyraveckorsperiod ska undvikas. Om detta inträffar ska lämplig dosjustering göras enligt medföljande information.

Patienter bör övervakas noggrant för att säkerställa att den lägsta godkända dosen av Dynepo används för att ge fullgod kontroll av symtom på anemi.

Dosanpassning

Begynneldosen är 50 IU/kg tre gånger i veckan vid intravenös administrering. 50 IU/kg två gånger i veckan vid subkutan administrering.

Under de tre första månaderna efter påbörjad peritoneal dialys inträffar ofta en ökning av hemoglobin. Det är då eventuellt inte nödvändigt att använda erythropoetin.

Innan justering av dosen görs skall det gå tillräckligt lång tid för att bestämma patientens svar på en dos av Dynepo. På grund av tiden som krävs för erythropoes, kan ett intervall om cirka 4 veckor gå mellan dosjustering (initiering, ökning, minskning eller avslutande) och en signifikant ändring av hemoglobin. Som en följd av detta skall dosjusteringar inte göras oftare än en gång per månad såvida det inte är kliniskt indicerat.

Dosen ska minskas med 25-50 % eller tillfälligt sättas ut och sedan återinsättas med en lägre dos om:

- hemoglobinnivån når ≥ 12 g/dl, eller
- ökningstakten av hemoglobinnivån är större än 2 g/dl under en period av 4 veckor.

Dosen ska ökas med 25-50 % om:

- hemoglobinnivån ligger under < 10 g/dl och
- ökningstakten av hemoglobinnivån är mindre än 0,7 g/dl under en period av 4 veckor.

Administrering

Dynepo kan administreras intravenöst eller subkutant. Subkutan självadministrering kan användas efter utbildning av hälsovårdspersonal.

Den veckodos som behövs av Dynepo är lägre när Dynepo administreras subkutant jämfört med om det administreras intravenöst.

För subkutana injektioner bör kanylens hela längd föras in vinkelrätt i ett hudveck som hålls mellan tumme och pekfinger, hudveckets bör hållas under hela injektionen.

Kassera sprutan efter användning.

Särskilda populationer

Dynepo är inte indicerat för hanteringen av anemi i samband med cancer.

Ingen dosjustering är nödvändig för äldre patienter.

Patienter med homozygot sicklecellsanemi och nedsatt njurfunktion skall när så är möjligt hålla en total hemoglobinkoncentration mellan 7 och 9 g/dl.

Erfarenhet hos barn är begränsad.

På grund av begränsad erfarenhet har inte effekt och säkerhet för Dynepo utvärderats hos patienter med försämrad leverfunktion.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

Okontrollerad hypertension.

4.4 Varningar och försiktighet

Hos patienter med kronisk njursvikt bör underhållskoncentrationer av hemoglobin inte överskrida den övre gränsen för målkoncentrationer av hemoglobin som rekommenderas i avsnitt 4.2.

I kliniska prövningar observerades en ökad risk för dödsfall och allvarliga kardiovaskulära händelser när erythropoesstimulerande ämnen (erythropoiesis stimulating agents (ESAs)) administrerades för att uppnå en hemoglobinhalt över 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrollerade kliniska prövningar har inte visat signifikanta fördelar som kan hänföras till administrering av epoetiner när hemoglobinkoncentrationer ökar bortom den nivå som krävs för att kontrollera symtom på anemi och för att undvika blodtransfusion.

Hypertension

De flesta patienter med kronisk njursvikt har hypertension i anamnesen. Patienter som behandlas med Dynepo kan därför få ökat blodtryck eller en försämring av existerande hypertension. Därför skall patienter som behandlas med Dynepo följas noggrant och blodtrycket kontrolleras väl. Blodtrycket skall kontrolleras innan och under behandling för att undvika akuta komplikationer såsom hypertensiv encefalopati och relaterade komplikationer (krampanfall, stroke). Om dessa reaktioner inträffar kräver de omedelbar läkarhjälp och intensivvård. Särskild uppmärksamhet skall ges plötslig, skarp migränliknande huvudvärk som är en eventuell varningssignal.

Ökning av blodtrycket kan kräva behandling med antihypertensiva läkemedel. Dessutom bör en minskning av dosen Dynepo övervägas. Om blodtrycket förblir högt, kan ett tillfälligt avbrytande av behandlingen krävas.

När hypertensionen är under kontroll med en mer intensiv behandling kan behandling med Dynepo åter påbörjas med en reducerad dos.

Järnutvärdering

Under behandling med Dynepo kan absolut eller funktionell järnbrist utvecklas. Detta är den vanligaste orsaken till ett icke fullständigt svar på erythropoetin-behandlingen. Därför skall patientens järndepå, inkluderande transferrinmättnad och serumferritin, utvärderas innan och under behandling. Transferrinmättnaden skall vara minst 20% och ferritin minst 100 ng/ml. Om transferrinmättnaden faller under 20%, eller om ferritin faller under 100 ng/ml, skall järn ges. I stort sett alla patienter kommer att behöva järntillskott för att öka eller bibehålla transferrinmättnad och ferritin till nivåer som stödjer erythropoesen stimulerad av Dynepo.

Anemi hos epoetin-resistenta eller hyporesponsiva patienter som inte svarar på 20 000 IU/vecka ska undersökas samt remitteras till hematolog.

Hos patienter utan järnbrist med otillräckligt svar på Dynepo-behandling skall följande förhållanden utredas och behandlas, om lämpligt:

- Infektion/inflammation
- Ockult blodförlust
- Hyperparathyroidism/osteitis fibrosa cystica
- Aluminiumförgiftning
- Hemoglobinopati såsom thalassemi eller sicklecellsanemi
- Vitaminbrist, såsom folsyra- eller vitamin B12-brist
- Hemolys
- Maligna sjukdomar inklusive multipelt myelom och myelodysplastiskt syndrom
- Malnutrition.

Laboratoriekontroll

Det rekommenderas att en blodstatus/differentialräkning görs regelbundet.

Hemoglobinnivån skall bestämmas en gång i veckan tills dess att den stabiliserats inom det föreslagna intervallet och underhållningsdosen fastställts. Även efter varje dosjustering skall hemoglobinnivån bestämmas en gång i veckan tills dess att den stabiliserats inom målintervallet. Hemoglobinnivån skall därefter kontrolleras med regelbundna intervall.

Serumprover av kreatinin och kalium skall kontrolleras regelbundet under behandling med Dynepo.

Övrigt

Trots att det inte har observerats med Dynepo men då anafylaktiska reaktioner kan inträffa med erythropoetin rekommenderas att den första dosen administreras under medicinsk övervakning.

Användning av Dynepo hos nefrosklerotiska patienter som ännu inte genomgår dialys skall bestämmas individuellt eftersom en påskyndning av progressen av njursvikt inte säkert kan uteslutas.

Under hemodialys kan patienter behandlade med Dynepo kräva ökad antikoagulationsbehandling för att förhindra trombosbildning i den arteriovenösa shunten.

Felanvändning av epoetin på friska personer kan leda till överdriven ökning av hemoglobin och hematokrit. Detta kan leda till livshotande kardiovaskulära komplikationer.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Inga interaktioner har rapporterats under behandling med Dynepo i samband med kliniska studier.

4.6 Graviditet och amning

Graviditet: Djurstudier är ofullständiga vad gäller effekter på graviditet (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. Förskrivning till gravida kvinnor skall ske med försiktighet. Vid användning under graviditet bör samtidig järnsubstitution till modern övervägas.

Amning: Det är okänt om Dynepo utsöndras i modersmjölk. Då många substanser utsöndras i modersmjölk ska försiktighet iakttas när Dynepo ges till ammande mödrar.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Dynepo har inga eller obetydliga effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Ungefär 10 % av patienterna kan förväntas uppleva biverkningar. De mest vanliga är hypertoni, accessrelaterad trombos och huvudvärk. Klinisk erfarenhet med epoetiner tyder på att risken för hypertoni och trombos kan sänkas genom att titrera dosen för att upprätthålla hemoglobinnivåer mellan 10 och 12 g/dl.

Biverkningarna som upplevdes under behandling med Dynepo ordnas efter frekvens i tabellen nedan. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensgrupp efter fallande allvarlighetsgrad.

<u>Kroppssystem</u>	<u>Vanlig</u> (>1/100, <1/10)	<u>Mindre vanlig</u> (>1/1,000, <1/100)	<u>Sällsynt</u> (>1/10,000, <1/1000)
Blodet och lymfsystemet:		Polycytemi Trombocytos	
Centrala och perifera nervsystemet:	Huvudvärk		Konvulsioner
Blodkärl:	Hypertoni		
Magtarmkanalen:		Diarré Illamående	
Hud och subkutan vävnad:		Pruritus	
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället:	Accessrelaterad trombos	Smärta Reaktion vid injektionsstället (t.ex. smärta, blödning) influensaliknande syndrom	

Förhöjda serumvärden av kreatinin och kalium har observerats (se avsnitt 4.4).

4.9 Överdoser

Den maximala dosen epoetin delta som säkert kan administreras i enstaka eller multipla doser har inte fastställts.

Behandling kan resultera i polycytemi om hemoglobin/hematokrit inte följs noggrant och dosen justeras. Om det föreslagna målintervallat överskrids skall behandling med epoetin delta tillfälligt avbrytas tills dess att hemoglobin/hematokrit återgår till det föreslagna målintervallat. Epoetin delta kan sedan återinsättas med en lägre dos (se avsnitt 4.2).

Om allvarlig polycytemi inträffar, kan konventionella metoder (flebotomi) vara nödvändiga för att minska hemoglobinnivåerna.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid anemier, ATC-kod: B03XA.

Erytropoetin är ett glykoprotein som stimulerar bildning av erythrocyter från prekursorer från stamceller i benmärgen. Det fungerar som mitos-stimulerande faktor och differentieringshormon.

Den biologiska effekten av erytropoetin har visats vid intravenös och subkutan administrering i flera djurmodeller *in vivo* (råtta och hund). Vid administration av epoetin delta ökar antalet erythrocyter, Hb-värden och retikulocytantal liksom ⁵⁹Fe-inkorporeringshastigheten.

Under de kliniska studierna var det inget i det kliniska svaret som tydde på utveckling av neutraliserande antikroppar mot epoetin delta hos människa.

När administrationen stoppas, återvänder de erytropoetiska parametrarna till basnivån inom återhämningsperioden på 1-3 månader. Subkutan administration resulterar i ett mönster av erytropoetisk stimulering liknande det vid intravenös administration.

Patienter med cancer

Dynepo är inte indicerat för behandling av anemi i samband med cancer

Epoetiner är tillväxtfaktorer som främst stimulerar produktionen av röda blodkroppar. Erytropoetin-receptorer kan uttryckas på ytan av flera olika typer av tumörceller.

Överlevnad och tumörprogression har undersökts i fem stora kontrollerade studier med epoetin alfa, beta och darbepoetin alfa där 2 833 patienter deltog, av vilka fyra var dubbelblinda, placebo-kontrollerade studier och en var en öppen studie. Två av studierna rekryterade patienter som behandlades med kemoterapi. I två studier var målkoncentrationerna för hemoglobin >13 g/dl; i de återstående tre studierna var de 12-14 g/dl. I den öppna studien förelåg ingen skillnad på total överlevnad mellan patienter behandlade med rekombinant humant erytropoetin och kontroller. I de fyra placebokontrollerade studierna låg riskkvoten för total överlevnad mellan 1,25 och 2,47 till förmån för kontroller. Dessa studier har visat en konsekvent, oförklarad, statistiskt signifikant överskottsmortalitet hos patienter med anemi i samband med olika vanliga cancer och som har fått rekombinant humant erytropoetin jämfört med kontroller. Totalt överlevnadsutfall i prövningarna kan inte tillfredsställande förklaras med skillnader i förekomst av trombos och relaterade komplikationer mellan de som fått rekombinant humant erytropoetin och de i kontrollgruppen.

En systematisk granskning av mer än 9 000 cancerpatienter som deltog i 57 kliniska prövningar, har också utförts. Metaanalys av total överlevnadsdata gav en uppskattad riskkvot på 1,08 till förmån för kontroller (95 % KI: 0,99; 1,18; 42 prövningar och 8 167 patienter). En ökad, relativ risk för

tromboemboliska händelser (RR 1,67; 95 % KI: 1,35; 2,06; 35 prövningar och 6 769 patienter) observerades hos patienter behandlade med rekombinant humant erythropoetin. Det finns därmed konsekventa belägg för att en avsevärd fara föreligger för patienter med cancer som behandlas med rekombinant humant erythropoetin. Det är oklart i vilken utsträckning resultatet är av betydelse för administrering av rekombinant humant erythropoetin till patienter med cancer, behandlade med kemoterapi för att uppnå hemoglobinkoncentrationer lägre än 13 g/dl, eftersom få patienter med dessa egenskaper ingick i granskade data. Överlevnadsutfall och tumörprogression hos cancerpatienter som behandlas med Dynepo för anemi i samband med kronisk njursvikt har ej undersökts. Det är oklart i vilken utsträckning resultatet som observerades i ovannämnda kliniska prövningar gäller denna patientgrupp, särskilt med tanke på att doserna som administreras vid njurindikationen är lägre än vid cancerindikationen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för erythropoetin efter administration av epoetin delta har studerats hos både friska frivilliga samt hos patienter med kronisk njursvikt. Efter intravenösa doser liknar distributionsvolymen den totala blodvolymen och varierar från 0,0063 till 0,097 l/kg. Halveringstiden varierar från 4,7 till 13,2 timmar hos patienter. Halveringstiden är ca 50% kortare hos friska personer. Mätbara koncentrationer av erythropoetin bibehålls i serum i åtminstone 24 timmar efter doser från cirka 50 IU/kg till 300 IU/kg. Exponering av erythropoetin efter administration av epoetin delta ökar proportionerligt hos patienter som fått intravenösa doser om 50 IU/kg till 300 IU/kg. Ingen ackumulering av epoetin delta observerades efter upprepad intravenös administration tre gånger i veckan.

Peak serumkoncentrationerna för subkutant administrerat epoetin delta inträffar mellan 8 och 36 timmar efter injektion. Halveringstiden för subkutant administrerat epoetin delta är förlängd jämfört med intravenös administration och varierar mellan 27 till 33 timmar hos patienter. Biotillgängligheten för subkutant administrerat epoetin delta ligger mellan 26% och 36%.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Djurstudier som utfördes både med Dynepo och erythropoetin alfa på dräktiga råttor och kaniner visade inte någon teratogen effekt, men indikerade klassrelaterade reversibla effekter på tillväxt och hematopoes hos avkomman.

Effekterna i icke-kliniska studier observerades endast vid exponeringar som ansågs vara tillräckligt mycket högre än den maximala humana exponeringen, vilket indikerar föga relevans för klinisk användning.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumdivätefosfatmonohydrat
Dinatriumfosfatheptahydrat
Polysorbat 20
Natriumklorid
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 C–8 C). Får ej frysas. Förvara sprutorna i ytterkartongen för att skydda mot ljus.

Öppnade förfyllda sprutor kan förvaras utanför kylskåp men vid högst 25°C under maximalt 5 dagar. Den reviderade utgångsdagen för förvaring vid högst 25°C får inte överskrida utgångsdagen som angetts i enlighet med hållbarheten på 24 månader. Efter 5 dagars förvaring vid högst 25°C måste de förfyllda sprutorna kastas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förfylld typ 1 glasspruta med bromobutylgummipropp, 27 G (gauge) nål av rostfritt stål med hårt kanylskydd av naturgummi och polystyren, polystyrenkolvstav och kanylsäkerhetsskydd.
Förpackningar om 6 förfyllda sprutor finns tillgängliga.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

Vid subkutan administrering skall injektionsstället ändras från gång till gång.

Kontrollera den förfyllda sprutan före användning. Använd inte Dynepo, om lösningen inte är klar, färglös och vattenliknande, eller om den innehåller synliga fasta partiklar. Skaka inte sprutan. Längre kraftig skakning kan denaturera den aktiva substansen.

Sprutan är förmonterad med ett kanylsäkerhetsskydd för att förhindra kanylstickskador. Detta påverkar inte sprutans normala funktion och sprutan kan roteras i apparaten. Administrera erforderlig dos. När injektionen har administrerats kommer kanylsäkerhetsskyddet att skydda kanylen när kolven släpps. Låt sprutan förflytta sig uppåt tills hela kanylen är skyddad.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/02/211/002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 18 mars 2002
Datum för förnyat godkännande: 18 mars 2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Utförlig information om detta läkemedel finns tillgänglig på EMEAs hemsida
<http://www.emea.europa.eu>

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dynepo 3 000 IU/0,3 ml, injektionsvätska, lösning i förfylld spruta.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Förfylld spruta innehållande 3 000 IU per 0,3 ml dos av den aktiva substansen epoetin delta. Epoetin delta. Epoetin delta framställs i humana celler (HT-1080) med genaktiveringsteknik. För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta.

Klar, färglös och vattenliknande.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Dynepo är indicerat för behandling av symtomatisk anemi associerad med kronisk njursvikt hos vuxna patienter. Det kan användas för patienter som genomgår dialys samt för patienter som inte genomgår dialys.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Dynepo skall påbörjas av läkare med erfarenhet av behandling av anemi associerad med kronisk njursvikt..

Doseringen av Dynepo måste justeras individuellt för att bibehålla hemoglobinnivån inom intervallet 10-12 g/dl.

Anemisyntom och sequelae kan variera med ålder, kön och total sjukdomsburda. En läkarbedömning av den enskilda patientens kliniska förlopp och tillstånd är nödvändig. Dynepo ska administreras antingen subkutant eller intravenöst för att öka hemoglobinhalten till högst 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutan användning är att föredra till patienter som inte får hemodialys för att undvika att sticka hål på perifera vener.

På grund av intrapatientvariabilitet kan individuella hemoglobinvärden för en patient tillfälligt över- och underskrida den önskade hemoglobinnivån. Hemoglobinvariabilitet bör åtgärdas med dosanpassning och bör eftersträva en hemoglobinhalt mellan 10 g/dl (6,2 mmol/dl) och 12 g/dl (7,5 mmol/l). En hemoglobinnivå som förblir över 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska undvikas. Riktlinjer för lämplig dosjustering när hemoglobinvärden överskridande 12 g/dl (7,5 mmol/l) observeras, beskrivs nedan (se avsnittet Dosanpassning nedan).

En hemoglobinökning över 2 g/dl (1,25 mmol/l) över en fyraveckorsperiod ska undvikas. Om detta inträffar ska lämplig dosjustering göras enligt medföljande information.

Patienter bör övervakas noggrant för att säkerställa att den lägsta godkända dosen av Dynepo används för att ge fullgod kontroll av symtom på anemi.

Dosanpassning

Begynnelsesdosen är 50 IU/kg tre gånger i veckan vid intravenös administrering. 50 IU/kg två gånger i veckan vid subkutan administrering.

Under de tre första månaderna efter påbörjad peritoneal dialys inträffar ofta en ökning av hemoglobin. Det är då eventuellt inte nödvändigt att använda erythropoetin.

Innan justering av dosen görs skall det gå tillräckligt lång tid för att bestämma patientens svar på en dos av Dynepo. På grund av tiden som krävs för erytropoes, kan ett intervall om cirka 4 veckor gå mellan dosjustering (initiering, ökning, minskning eller avslutande) och en signifikant ändring av hemoglobin. Som en följd av detta skall dosjusteringar inte göras oftare än en gång per månad såvida det inte är kliniskt indicerat.

Dosen ska minskas med 25-50 % eller tillfälligt sättas ut och sedan återinsättas med en lägre dos om:

- hemoglobinnivån når ≥ 12 g/dl, eller
- ökningstakten av hemoglobinnivån är större än 2 g/dl under en period av 4 veckor.

Dosen ska ökas med 25-50 % om:

- hemoglobinnivån ligger under < 10 g/dl och
- ökningstakten av hemoglobinnivån är mindre än 0,7 g/dl under en period av 4 veckor.

Administrering

Dynepo kan administreras intravenöst eller subkutant. Subkutan självadministrering kan användas efter utbildning av hälsovårdspersonal.

Den veckodos som behövs av Dynepo är lägre när Dynepo administreras subkutant jämfört med om det administreras intravenöst.

För subkutana injektioner bör kanylens hela längd föras in vinkelrätt i ett hudveck som hålls mellan tumme och pekfinger, hudveckets bör hållas under hela injektionen.

Kassera sprutan efter användning.

Särskilda populationer

Dynepo är inte indicerat för hanteringen av anemi i samband med cancer.

Ingen dosjustering är nödvändig för äldre patienter.

Patienter med homozygot sicklecellsanemi och nedsatt njurfunktion skall när så är möjligt hålla en total hemoglobinkoncentration mellan 7 och 9 g/dl.

Erfarenhet hos barn är begränsad.

På grund av begränsad erfarenhet har inte effekt och säkerhet för Dynepo utvärderats hos patienter med försämrad leverfunktion.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

Okontrollerad hypertension.

4.4 Varningar och försiktighet

Hos patienter med kronisk njursvikt bör underhållskoncentrationer av hemoglobin inte överskrida den övre gränsen för målkoncentrationer av hemoglobin som rekommenderas i avsnitt 4.2.

I kliniska prövningar observerades en ökad risk för dödsfall och allvarliga kardiovaskulära händelser när erytropoesstimulerande ämnen (erythropoiesis stimulating agents (ESAs)) administrerades för att uppnå en hemoglobinhalt över 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrollerade kliniska prövningar har inte visat signifikanta fördelar som kan hänföras till administrering av epoetiner när hemoglobinkoncentrationer ökar bortom den nivå som krävs för att kontrollera symtom på anemi och för att undvika blodtransfusion.

Hypertension

De flesta patienter med kronisk njursvikt har hypertension i anamnesen. Patienter som behandlas med Dynepo kan därför få ökat blodtryck eller en försämring av existerande hypertension. Därför skall patienter som behandlas med Dynepo följas noggrant och blodtrycket kontrolleras väl. Blodtrycket skall kontrolleras innan och under behandling för att undvika akuta komplikationer såsom hypertensiv encefalopati och relaterade komplikationer (krampanfall, stroke). Om dessa reaktioner inträffar kräver de omedelbar läkarhjälp och intensivvård. Särskild uppmärksamhet skall ges plötslig, skarp migränliknande huvudvärk som är en eventuell varningssignal.

Ökning av blodtrycket kan kräva behandling med antihypertensiva läkemedel. Dessutom bör en minskning av dosen Dynepo övervägas. Om blodtrycket förblir högt, kan ett tillfälligt avbrytande av behandlingen krävas.

När hypertensionen är under kontroll med en mer intensiv behandling kan behandling med Dynepo åter påbörjas med en reducerad dos.

Järnutvärdering

Under behandling med Dynepo kan absolut eller funktionell järnbrist utvecklas. Detta är den vanligaste orsaken till ett icke fullständigt svar på erythropoetin-behandlingen. Därför skall patientens järndepå, inkluderande transferrinmättnad och serumferritin, utvärderas innan och under behandling. Transferrinmättnaden skall vara minst 20% och ferritin minst 100 ng/ml. Om transferrinmättnaden faller under 20%, eller om ferritin faller under 100 ng/ml, skall järn ges. I stort sett alla patienter kommer att behöva järntillskott för att öka eller bibehålla transferrinmättnad och ferritin till nivåer som stödjer erythropoesen stimulerad av Dynepo.

Anemi hos epoetin-resistenta eller hyporesponsiva patienter som inte svarar på 20 000 IU/vecka ska undersökas samt remitteras till hematolog.

Hos patienter utan järnbrist med otillräckligt svar på Dynepo-behandling skall följande förhållanden utredas och behandlas, om lämpligt:

- Infektion/inflammation
- Ockult blodförlust
- Hyperparathyroidism/osteitis fibrosa cystica
- Aluminiumförgiftning
- Hemoglobinopati såsom thalassemi eller sicklecellsanemi
- Vitaminbrist, såsom folsyra- eller vitamin B12-brist
- Hemolys
- Maligna sjukdomar inklusive multipelt myelom och myelodysplastiskt syndrom
- Malnutrition.

Laboratoriekontroll

Det rekommenderas att en blodstatus/differentialräkning görs regelbundet.

Hemoglobinnivån skall bestämmas en gång i veckan tills dess att den stabiliserats inom det föreslagna intervall och underhållningsdosen fastställts. Även efter varje dosjustering skall hemoglobinnivån bestämmas en gång i veckan tills dess att den stabiliserats inom målintervall. Hemoglobinnivån skall därefter kontrolleras med regelbundna intervall.

Serumprover av kreatinin och kalium skall kontrolleras regelbundet under behandling med Dynepo.

Övrigt

Trots att det inte har observerats med Dynepo men då anafylaktiska reaktioner kan inträffa med erythropoetin rekommenderas att den första dosen administreras under medicinsk övervakning.

Användning av Dynepo hos nefrosklerotiska patienter som ännu inte genomgår dialys skall bestämmas individuellt eftersom en påskyndning av progressen av njursvikt inte säkert kan uteslutas.

Under hemodialys kan patienter behandlade med Dynepo kräva ökad antikoagulationsbehandling för att förhindra trombosbildning i den arteriovenösa shunten.

Felanvändning av epoetin på friska personer kan leda till överdriven ökning av hemoglobin och hematokrit. Detta kan leda till livshotande kardiovaskulära komplikationer.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Inga interaktioner har rapporterats under behandling med Dynepo i samband med kliniska studier.

4.6 Graviditet och amning

Graviditet: Djurstudier är ofullständiga vad gäller effekter på graviditet (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. Förskrivning till gravida kvinnor skall ske med försiktighet. Vid användning under graviditet bör samtidig järnsubstitution till modern övervägas.

Amning: Det är okänt om Dynepo utsöndras i modersmjölk. Då många substanser utsöndras i modersmjölk ska försiktighet iakttas när Dynepo ges till ammande mödrar.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Dynepo har inga eller obetydliga effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Ungefär 10 % av patienterna kan förväntas uppleva biverkningar. De mest vanliga är hypertoni, accessrelaterad trombos och huvudvärk. Klinisk erfarenhet med epoetiner tyder på att risken för hypertoni och trombos kan sänkas genom att titrera dosen för att upprätthålla hemoglobinnivåer mellan 10 och 12 g/dl.

Biverkningarna som upplevdes under behandling med Dynepo ordnas efter frekvens i tabellen nedan. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensgrupp efter fallande allvarlighetsgrad.

<u>Kroppssystem</u>	<u>Vanlig</u> ($>1/100, <1/10$)	<u>Mindre vanlig</u> ($>1/1,000, <1/100$)	<u>Sällsynt</u> ($>1/10,000, <1/1000$)
Blodet och lymfsystemet:		Polycytemi Trombocytos	
Centrala och perifera nervsystemet:	Huvudvärk		Konvulsioner
Blodkärl:	Hypertoni		
Magtarmkanalen:		Diarré Illamående	
Hud och subkutan vävnad:		Pruritus	
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället:	Accessrelaterad trombos	Smärta Reaktion vid injektionsstället (t.ex. smärta, blödning) influensaliknande syndrom	

Förhöjda serumvärden av kreatinin och kalium har observerats (se avsnitt 4.4).

4.9 Överdoser

Den maximala dosen epoetin delta som säkert kan administreras i enstaka eller multipla doser har inte fastställts.

Behandling kan resultera i polycytemi om hemoglobin/hematokrit inte följs noggrant och dosen justeras. Om det föreslagna målintervallat överskrids skall behandling med epoetin delta tillfälligt avbrytas tills dess att hemoglobin/hematokrit återgår till det föreslagna målintervallat. Epoetin delta kan sedan återinsättas med en lägre dos (se avsnitt 4.2).

Om allvarlig polycytemi inträffar, kan konventionella metoder (flebotomi) vara nödvändiga för att minska hemoglobinnivåerna.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid anemier, ATC-kod: B03XA.

Erytropoetin är ett glykoprotein som stimulerar bildning av erythrocyter från prekursorer från stamceller i benmärgen. Det fungerar som mitos-stimulerande faktor och differentieringshormon.

Den biologiska effekten av erytropoetin har visats vid intravenös och subkutan administrering i flera djurmodeller *in vivo* (råtta och hund). Vid administration av epoetin delta ökar antalet erythrocyter, Hb-värden och retikulocytantal liksom ⁵⁹Fe-inkorporeringshastigheten.

Under de kliniska studierna var det inget i det kliniska svaret som tydde på utveckling av neutraliserande antikroppar mot epoetin delta hos människor.

När administrationen stoppas, återvänder de erytropoetiska parametrarna till basnivån inom återhämningsperioden på 1-3 månader. Subkutan administration resulterar i ett mönster av erytropoetisk stimulering liknande det vid intravenös administration.

Patienter med cancer

Dynepo är inte indicerat för behandling av anemi i samband med cancer

Epoetiner är tillväxtfaktorer som främst stimulerar produktionen av röda blodkroppar. Erytropoetin-receptorer kan uttryckas på ytan av flera olika typer av tumörceller.

Överlevnad och tumörprogression har undersökts i fem stora kontrollerade studier med epoetin alfa, beta och darbepoetin alfa där 2 833 patienter deltog, av vilka fyra var dubbelblinda, placebo-kontrollerade studier och en var en öppen studie. Två av studierna rekryterade patienter som behandlades med kemoterapi. I två studier var målkoncentrationerna för hemoglobin >13 g/dl; i de återstående tre studierna var de 12-14 g/dl. I den öppna studien förelåg ingen skillnad på total överlevnad mellan patienter behandlade med rekombinant humant erytropoetin och kontroller. I de fyra placebokontrollerade studierna låg riskkvoten för total överlevnad mellan 1,25 och 2,47 till förmån för kontroller. Dessa studier har visat en konsekvent, oförklarad, statistiskt signifikant överskottsmortalitet hos patienter med anemi i samband med olika vanliga cancer och som har fått rekombinant humant erytropoetin jämfört med kontroller. Totalt överlevnadsutfall i prövningarna kan inte tillfredsställande förklaras med skillnader i förekomst av trombos och relaterade komplikationer mellan de som fått rekombinant humant erytropoetin och de i kontrollgruppen.

En systematisk granskning av mer än 9 000 cancerpatienter som deltog i 57 kliniska prövningar, har också utförts. Metaanalys av total överlevnadsdata gav en uppskattad riskkvot på 1,08 till förmån för kontroller (95 % KI: 0,99; 1,18; 42 prövningar och 8 167 patienter). En ökad, relativ risk för

tromboemboliska händelser (RR 1,67; 95 % KI: 1,35; 2,06; 35 prövningar och 6 769 patienter) observerades hos patienter behandlade med rekombinant humant erythropoetin. Det finns därmed konsekventa belägg för att en avsevärd fara föreligger för patienter med cancer som behandlas med rekombinant humant erythropoetin. Det är oklart i vilken utsträckning resultatet är av betydelse för administrering av rekombinant humant erythropoetin till patienter med cancer, behandlade med kemoterapi för att uppnå hemoglobinkoncentrationer lägre än 13 g/dl, eftersom få patienter med dessa egenskaper ingick i granskade data. Överlevnadsutfall och tumörprogression hos cancerpatienter som behandlas med Dynepo för anemi i samband med kronisk njursvikt har ej undersökts. Det är oklart i vilken utsträckning resultatet som observerades i ovannämnda kliniska prövningar gäller denna patientgrupp, särskilt med tanke på att doserna som administreras vid njurindikationen är lägre än vid cancerindikationen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för erythropoetin efter administration av epoetin delta har studerats hos både friska frivilliga samt hos patienter med kronisk njursvikt. Efter intravenösa doser liknar distributionsvolymen den totala blodvolymen och varierar från 0,0063 till 0,097 l/kg. Halveringstiden varierar från 4,7 till 13,2 timmar hos patienter. Halveringstiden är ca 50% kortare hos friska personer. Mätbara koncentrationer av erythropoetin bibehålls i serum i åtminstone 24 timmar efter doser från cirka 50 IU/kg till 300 IU/kg. Exponering av erythropoetin efter administration av epoetin delta ökar proportionerligt hos patienter som fått intravenösa doser om 50 IU/kg till 300 IU/kg. Ingen ackumulering av epoetin delta observerades efter upprepad intravenös administration tre gånger i veckan.

Peak serumkoncentrationerna för subkutant administrerat epoetin delta inträffar mellan 8 och 36 timmar efter injektion. Halveringstiden för subkutant administrerat epoetin delta är förlängd jämfört med intravenös administration och varierar mellan 27 till 33 timmar hos patienter. Biotillgängligheten för subkutant administrerat epoetin delta ligger mellan 26% och 36%.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Djurstudier som utfördes både med Dynepo och erythropoetin alfa på dräktiga råttor och kaniner visade inte någon teratogen effekt, men indikerade klassrelaterade reversibla effekter på tillväxt och hematopoes hos avkomman.

Effekterna i icke-kliniska studier observerades endast vid exponeringar som ansågs vara tillräckligt mycket högre än den maximala humana exponeringen, vilket indikerar föga relevans för klinisk användning.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumdivätefosfatmonohydrat
Dinatriumfosfatheptahydrat
Polysorbat 20
Natriumklorid
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 C–8 C). Får ej frysas. Förvara sprutorna i ytterkartongen för att skydda mot ljus.

Öppnade förfyllda sprutor kan förvaras utanför kylskåp men vid högst 25°C under maximalt 5 dagar. Den reviderade utgångsdagen för förvaring vid högst 25°C får inte överskrida utgångsdagen som angetts i enlighet med hållbarheten på 24 månader. Efter 5 dagars förvaring vid högst 25°C måste de förfyllda sprutorna kastas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förfylld typ 1 glasspruta med bromobutylgummipropp, 27 G (gauge) nål av rostfritt stål med hårt kanylskydd av naturgummi och polystyren, polystyrenkolvstav och kanylsäkerhetsskydd.
Förpackningar om 6 förfyllda sprutor finns tillgängliga.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

Vid subkutan administrering skall injektionsstället ändras från gång till gång.

Kontrollera den förfyllda sprutan före användning. Använd inte Dynepo, om lösningen inte är klar, färglös och vattenliknande, eller om den innehåller synliga fasta partiklar. Skaka inte sprutan. Längre kraftig skakning kan denaturera den aktiva substansen.

Sprutan är förmonterad med ett kanylsäkerhetsskydd för att förhindra kanylstickskador. Detta påverkar inte sprutans normala funktion och sprutan kan roteras i apparaten. Administrera erforderlig dos. När injektionen har administrerats kommer kanylsäkerhetsskyddet att skydda kanylen när kolven släpps. Låt sprutan förflytta sig uppåt tills hela kanylen är skyddad.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/02/211/003

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 18 mars 2002
Datum för förnyat godkännande: 18 mars 2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Utförlig information om detta läkemedel finns tillgänglig på EMEAs hemsida
<http://www.emea.europa.eu>

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dynepo 4 000 IU/0,4 ml, injektionsvätska, lösning i förfylld spruta.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Förfylld spruta innehållande 4 000 IU per 0,4 ml dos av den aktiva substansen epoetin delta. Epoetin delta. Epoetin delta framställs i humana celler (HT-1080) med genaktiveringsteknik. För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta.

Klar, färglös och vattenliknande.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Dynepo är indicerat för behandling av symtomatisk anemi associerad med kronisk njursvikt hos vuxna patienter. Det kan användas för patienter som genomgår dialys samt för patienter som inte genomgår dialys.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Dynepo skall påbörjas av läkare med erfarenhet av behandling av anemi associerad med kronisk njursvikt..

Doseringen av Dynepo måste justeras individuellt för att bibehålla hemoglobinnivån inom intervallet 10-12 g/dl.

Anemisyntom och sequelae kan variera med ålder, kön och total sjukdomsbörda. En läkarbedömning av den enskilda patientens kliniska förlopp och tillstånd är nödvändig. Dynepo ska administreras antingen subkutant eller intravenöst för att öka hemoglobinhalten till högst 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutan användning är att föredra till patienter som inte får hemodialys för att undvika att sticka hål på perifera vener.

På grund av intrapatientvariabilitet kan individuella hemoglobinvärden för en patient tillfälligt över- och underskrida den önskade hemoglobinnivån. Hemoglobinvariabilitet bör åtgärdas med dosanpassning och bör eftersträva en hemoglobinhalt mellan 10 g/dl (6,2 mmol/dl) och 12 g/dl (7,5 mmol/l). En hemoglobinnivå som förblir över 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska undvikas. Riktlinjer för lämplig dosjustering när hemoglobinvärden överskridande 12 g/dl (7,5 mmol/l) observeras, beskrivs nedan (se avsnittet Dosanpassning nedan).

En hemoglobinökning över 2 g/dl (1,25 mmol/l) över en fyraveckorsperiod ska undvikas. Om detta inträffar ska lämplig dosjustering göras enligt medföljande information.

Patienter bör övervakas noggrant för att säkerställa att den lägsta godkända dosen av Dynepo används för att ge fullgod kontroll av symtom på anemi.

Dosanpassning

Begynnelsesdosen är 50 IU/kg tre gånger i veckan vid intravenös administrering. 50 IU/kg två gånger i veckan vid subkutan administrering.

Under de tre första månaderna efter påbörjad peritoneal dialys inträffar ofta en ökning av hemoglobin. Det är då eventuellt inte nödvändigt att använda erythropoetin.

Innan justering av dosen görs skall det gå tillräckligt lång tid för att bestämma patientens svar på en dos av Dynepo. På grund av tiden som krävs för erytropoes, kan ett intervall om cirka 4 veckor gå mellan dosjustering (initiering, ökning, minskning eller avslutande) och en signifikant ändring av hemoglobin. Som en följd av detta skall dosjusteringar inte göras oftare än en gång per månad såvida det inte är kliniskt indicerat.

Dosen ska minskas med 25-50 % eller tillfälligt sättas ut och sedan återinsättas med en lägre dos om:

- hemoglobinnivån når ≥ 12 g/dl, eller
- ökningstakten av hemoglobinnivån är större än 2 g/dl under en period av 4 veckor.

Dosen ska ökas med 25-50 % om:

- hemoglobinnivån ligger under < 10 g/dl och
- ökningstakten av hemoglobinnivån är mindre än 0,7 g/dl under en period av 4 veckor.

Administrering

Dynepo kan administreras intravenöst eller subkutant. Subkutan självadministrering kan användas efter utbildning av hälsovårdspersonal.

Den veckodos som behövs av Dynepo är lägre när Dynepo administreras subkutant jämfört med om det administreras intravenöst.

För subkutana injektioner bör kanylens hela längd föras in vinkelrätt i ett hudveck som hålls mellan tumme och pekfinger, hudveckets bör hållas under hela injektionen.

Kassera sprutan efter användning.

Särskilda populationer

Dynepo är inte indicerat för hanteringen av anemi i samband med cancer.

Ingen dosjustering är nödvändig för äldre patienter.

Patienter med homozygot sicklecellsanemi och nedsatt njurfunktion skall när så är möjligt hålla en total hemoglobinkoncentration mellan 7 och 9 g/dl.

Erfarenhet hos barn är begränsad.

På grund av begränsad erfarenhet har inte effekt och säkerhet för Dynepo utvärderats hos patienter med försämrad leverfunktion.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

Okontrollerad hypertension.

4.4 Varningar och försiktighet

Hos patienter med kronisk njursvikt bör underhållskoncentrationer av hemoglobin inte överskrida den övre gränsen för målkoncentrationer av hemoglobin som rekommenderas i avsnitt 4.2.

I kliniska prövningar observerades en ökad risk för dödsfall och allvarliga kardiovaskulära händelser när erytropoesstimulerande ämnen (erythropoiesis stimulating agents (ESAs)) administrerades för att uppnå en hemoglobinhalt över 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrollerade kliniska prövningar har inte visat signifikanta fördelar som kan hänföras till administrering av epoetiner när hemoglobinkoncentrationer ökar bortom den nivå som krävs för att kontrollera symtom på anemi och för att undvika blodtransfusion.

Hypertension

De flesta patienter med kronisk njursvikt har hypertension i anamnesen. Patienter som behandlas med Dynepo kan därför få ökat blodtryck eller en försämring av existerande hypertension. Därför skall patienter som behandlas med Dynepo följas noggrant och blodtrycket kontrolleras väl. Blodtrycket skall kontrolleras innan och under behandling för att undvika akuta komplikationer såsom hypertensiv encefalopati och relaterade komplikationer (krampanfall, stroke). Om dessa reaktioner inträffar kräver de omedelbar läkarhjälp och intensivvård. Särskild uppmärksamhet skall ges plötslig, skarp migränliknande huvudvärk som är en eventuell varningssignal.

Ökning av blodtrycket kan kräva behandling med antihypertensiva läkemedel. Dessutom bör en minskning av dosen Dynepo övervägas. Om blodtrycket förblir högt, kan ett tillfälligt avbrytande av behandlingen krävas.

När hypertensionen är under kontroll med en mer intensiv behandling kan behandling med Dynepo åter påbörjas med en reducerad dos.

Järnutvärdering

Under behandling med Dynepo kan absolut eller funktionell järnbrist utvecklas. Detta är den vanligaste orsaken till ett icke fullständigt svar på erythropoetin-behandlingen. Därför skall patientens järndepå, inkluderande transferrinmättnad och serumferritin, utvärderas innan och under behandling. Transferrinmättnaden skall vara minst 20% och ferritin minst 100 ng/ml. Om transferrinmättnaden faller under 20%, eller om ferritin faller under 100 ng/ml, skall järn ges. I stort sett alla patienter kommer att behöva järntillskott för att öka eller bibehålla transferrinmättnad och ferritin till nivåer som stödjer erythropoesen stimulerad av Dynepo.

Anemi hos epoetin-resistenta eller hyporesponsiva patienter som inte svarar på 20 000 IU/vecka ska undersökas samt remitteras till hematolog.

Hos patienter utan järnbrist med otillräckligt svar på Dynepo-behandling skall följande förhållanden utredas och behandlas, om lämpligt:

- Infektion/inflammation
- Ockult blodförlust
- Hyperparathyroidism/osteitis fibrosa cystica
- Aluminiumförgiftning
- Hemoglobinopati såsom thalassemi eller sicklecellsanemi
- Vitaminbrist, såsom folsyra- eller vitamin B12-brist
- Hemolys
- Maligna sjukdomar inklusive multipelt myelom och myelodysplastiskt syndrom
- Malnutrition.

Laboratoriekontroll

Det rekommenderas att en blodstatus/differentialräkning görs regelbundet.

Hemoglobinnivån skall bestämmas en gång i veckan tills dess att den stabiliserats inom det föreslagna intervallet och underhållningsdosen fastställts. Även efter varje dosjustering skall hemoglobinnivån bestämmas en gång i veckan tills dess att den stabiliserats inom målintervallet. Hemoglobinnivån skall därefter kontrolleras med regelbundna intervall.

Serumprover av kreatinin och kalium skall kontrolleras regelbundet under behandling med Dynepo.

Övrigt

Trots att det inte har observerats med Dynepo men då anafylaktiska reaktioner kan inträffa med erythropoetin rekommenderas att den första dosen administreras under medicinsk övervakning.

Användning av Dynepo hos nefrosklerotiska patienter som ännu inte genomgår dialys skall bestämmas individuellt eftersom en påskyndning av progressen av njursvikt inte säkert kan uteslutas.

Under hemodialys kan patienter behandlade med Dynepo kräva ökad antikoagulationsbehandling för att förhindra trombosbildning i den arteriovenösa shunten.

Felanvändning av epoetin på friska personer kan leda till överdriven ökning av hemoglobin och hematokrit. Detta kan leda till livshotande kardiovaskulära komplikationer.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Inga interaktioner har rapporterats under behandling med Dynepo i samband med kliniska studier.

4.6 Graviditet och amning

Graviditet: Djurstudier är ofullständiga vad gäller effekter på graviditet (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. Förskrivning till gravida kvinnor skall ske med försiktighet. Vid användning under graviditet bör samtidig järnsubstitution till modern övervägas.

Amning: Det är okänt om Dynepo utsöndras i modersmjölk. Då många substanser utsöndras i modersmjölk ska försiktighet iakttas när Dynepo ges till ammande mödrar.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Dynepo har inga eller obetydliga effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Ungefär 10 % av patienterna kan förväntas uppleva biverkningar. De mest vanliga är hypertoni, accessrelaterad trombos och huvudvärk. Klinisk erfarenhet med epoetiner tyder på att risken för hypertoni och trombos kan sänkas genom att titrera dosen för att upprätthålla hemoglobinnivåer mellan 10 och 12 g/dl.

Biverkningarna som upplevdes under behandling med Dynepo ordnas efter frekvens i tabellen nedan. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensgrupp efter fallande allvarlighetsgrad.

<u>Kroppssystem</u>	<u>Vanlig</u> (>1/100, <1/10)	<u>Mindre vanlig</u> (>1/1,000, <1/100)	<u>Sällsynt</u> (>1/10,000, <1/1000)
Blodet och lymfsystemet:		Polycytemi Trombocytos	
Centrala och perifera nervsystemet:	Huvudvärk		Konvulsioner
Blodkärl:	Hypertoni		
Magtarmkanalen:		Diarré Illamående	
Hud och subkutan vävnad:		Pruritus	
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället:	Accessrelaterad trombos	Smärta Reaktion vid injektionsstället (t.ex. smärta, blödning) influensaliknande syndrom	

Förhöjda serumvärden av kreatinin och kalium har observerats (se avsnitt 4.4).

4.9 Överdoser

Den maximala dosen epoetin delta som säkert kan administreras i enstaka eller multipla doser har inte fastställts.

Behandling kan resultera i polycytemi om hemoglobin/hematokrit inte följs noggrant och dosen justeras. Om det föreslagna målintervallet överskrids skall behandling med epoetin delta tillfälligt avbrytas tills dess att hemoglobin/hematokrit återgår till det föreslagna målintervallet. Epoetin delta kan sedan återinsättas med en lägre dos (se avsnitt 4.2).

Om allvarlig polycytemi inträffar, kan konventionella metoder (flebotomi) vara nödvändiga för att minska hemoglobinnivåerna.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid anemier, ATC-kod: B03XA.

Erytropoetin är ett glykoprotein som stimulerar bildning av erythrocyter från prekursorer från stamceller i benmärgen. Det fungerar som mitos-stimulerande faktor och differentieringshormon.

Den biologiska effekten av erytropoetin har visats vid intravenös och subkutan administrering i flera djurmodeller *in vivo* (råtta och hund). Vid administration av epoetin delta ökar antalet erythrocyter, Hb-värden och retikulocytantal liksom ⁵⁹Fe-inkorporeringshastigheten.

Under de kliniska studierna var det inget i det kliniska svaret som tydde på utveckling av neutraliserande antikroppar mot epoetin delta hos människa.

När administrationen stoppas, återvänder de erytropoetiska parametrarna till basnivån inom återhämningsperioden på 1-3 månader. Subkutan administration resulterar i ett mönster av erytropoetisk stimulering liknande det vid intravenös administration.

Patienter med cancer

Dynepo är inte indicerat för behandling av anemi i samband med cancer

Epoetiner är tillväxtfaktorer som främst stimulerar produktionen av röda blodkroppar. Erytropoetin-receptorer kan uttryckas på ytan av flera olika typer av tumörceller.

Överlevnad och tumörprogression har undersökts i fem stora kontrollerade studier med epoetin alfa, beta och darbepoetin alfa där 2 833 patienter deltog, av vilka fyra var dubbelblinda, placebo-kontrollerade studier och en var en öppen studie. Två av studierna rekryterade patienter som behandlades med kemoterapi. I två studier var målkoncentrationerna för hemoglobin >13 g/dl; i de återstående tre studierna var de 12-14 g/dl. I den öppna studien förelåg ingen skillnad på total överlevnad mellan patienter behandlade med rekombinant humant erytropoetin och kontroller. I de fyra placebokontrollerade studierna låg riskkvoten för total överlevnad mellan 1,25 och 2,47 till förmån för kontroller. Dessa studier har visat en konsekvent, oförklarad, statistiskt signifikant överskottsmortalitet hos patienter med anemi i samband med olika vanliga cancer och som har fått rekombinant humant erytropoetin jämfört med kontroller. Totalt överlevnadsutfall i prövningarna kan inte tillfredsställande förklaras med skillnader i förekomst av trombos och relaterade komplikationer mellan de som fått rekombinant humant erytropoetin och de i kontrollgruppen.

En systematisk granskning av mer än 9 000 cancerpatienter som deltog i 57 kliniska prövningar, har också utförts. Metaanalys av total överlevnadsdata gav en uppskattad riskkvot på 1,08 till förmån för kontroller (95 % KI: 0,99; 1,18; 42 prövningar och 8 167 patienter). En ökad, relativ risk för

tromboemboliska händelser (RR 1,67; 95 % KI: 1,35; 2,06; 35 prövningar och 6 769 patienter) observerades hos patienter behandlade med rekombinant humant erythropoetin. Det finns därmed konsekventa belägg för att en avsevärd fara föreligger för patienter med cancer som behandlas med rekombinant humant erythropoetin. Det är oklart i vilken utsträckning resultatet är av betydelse för administrering av rekombinant humant erythropoetin till patienter med cancer, behandlade med kemoterapi för att uppnå hemoglobinkoncentrationer lägre än 13 g/dl, eftersom få patienter med dessa egenskaper ingick i granskade data. Överlevnadsutfall och tumörprogression hos cancerpatienter som behandlas med Dynepo för anemi i samband med kronisk njursvikt har ej undersökts. Det är oklart i vilken utsträckning resultatet som observerades i ovannämnda kliniska prövningar gäller denna patientgrupp, särskilt med tanke på att doserna som administreras vid njurindikationen är lägre än vid cancerindikationen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för erythropoetin efter administration av epoetin delta har studerats hos både friska frivilliga samt hos patienter med kronisk njursvikt. Efter intravenösa doser liknar distributionsvolymen den totala blodvolymen och varierar från 0,0063 till 0,097 l/kg. Halveringstiden varierar från 4,7 till 13,2 timmar hos patienter. Halveringstiden är ca 50% kortare hos friska personer. Mätbara koncentrationer av erythropoetin bibehålls i serum i åtminstone 24 timmar efter doser från cirka 50 IU/kg till 300 IU/kg. Exponering av erythropoetin efter administration av epoetin delta ökar proportionerligt hos patienter som fått intravenösa doser om 50 IU/kg till 300 IU/kg. Ingen ackumulering av epoetin delta observerades efter upprepad intravenös administration tre gånger i veckan.

Peak serumkoncentrationerna för subkutant administrerat epoetin delta inträffar mellan 8 och 36 timmar efter injektion. Halveringstiden för subkutant administrerat epoetin delta är förlängd jämfört med intravenös administration och varierar mellan 27 till 33 timmar hos patienter. Biotillgängligheten för subkutant administrerat epoetin delta ligger mellan 26% och 36%.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Djurstudier som utfördes både med Dynepo och erythropoetin alfa på dräktiga råttor och kaniner visade inte någon teratogen effekt, men indikerade klassrelaterade reversibla effekter på tillväxt och hematopoes hos avkomman.

Effekterna i icke-kliniska studier observerades endast vid exponeringar som ansågs vara tillräckligt mycket högre än den maximala humana exponeringen, vilket indikerar föga relevans för klinisk användning.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumdivätefosfatmonohydrat
Dinatriumfosfatheptahydrat
Polysorbat 20
Natriumklorid
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 C–8 C). Får ej frysas. Förvara sprutorna i ytterkartongen för att skydda mot ljus.

Öppnade förfyllda sprutor kan förvaras utanför kylskåp men vid högst 25°C under maximalt 5 dagar. Den reviderade utgångsdagen för förvaring vid högst 25°C får inte överskrida utgångsdagen som angetts i enlighet med hållbarheten på 24 månader. Efter 5 dagars förvaring vid högst 25°C måste de förfyllda sprutorna kastas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förfylld typ 1 glasspruta med bromobutylgummipropp, 27 G (gauge) nål av rostfritt stål med hårt kanylskydd av naturgummi och polystyren, polystyrenkolvstav och kanylsäkerhetsskydd.
Förpackningar om 6 förfyllda sprutor finns tillgängliga.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

Vid subkutan administrering skall injektionsstället ändras från gång till gång.

Kontrollera den förfyllda sprutan före användning. Använd inte Dynepo, om lösningen inte är klar, färglös och vattenliknande, eller om den innehåller synliga fasta partiklar. Skaka inte sprutan. Längre kraftig skakning kan denaturera den aktiva substansen.

Sprutan är förmonterad med ett kanylsäkerhetsskydd för att förhindra kanylstickskador. Detta påverkar inte sprutans normala funktion och sprutan kan roteras i apparaten. Administrera erforderlig dos. När injektionen har administrerats kommer kanylsäkerhetsskyddet att skydda kanylen när kolven släpps. Låt sprutan förflytta sig uppåt tills hela kanylen är skyddad.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/02/211/004

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 18 mars 2002
Datum för förnyat godkännande: 18 mars 2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Utförlig information om detta läkemedel finns tillgänglig på EMEAs hemsida
<http://www.emea.europa.eu>

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dynepo 5 000 IU/0,5 ml, injektionsvätska, lösning i förfylld spruta.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Förfylld spruta innehållande 5 000 IU per 0,5 ml dos (10 000 IU/ml) av den aktiva substansen epoetin delta. Epoetin delta framställs i humana celler (HT-1080) med genaktiveringsteknik. För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta.

Klar, färglös och vattenliknande.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Dynepo är indicerat för behandling av symtomatisk anemi associerad med kronisk njursvikt hos vuxna patienter. Det kan användas för patienter som genomgår dialys samt för patienter som inte genomgår dialys.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Dynepo skall påbörjas av läkare med erfarenhet av behandling av anemi associerad med kronisk njursvikt..

Doseringen av Dynepo måste justeras individuellt för att bibehålla hemoglobinnivån inom intervallet 10-12 g/dl.

Anemisyntom och sequelae kan variera med ålder, kön och total sjukdomsburda. En läkarbedömning av den enskilda patientens kliniska förlopp och tillstånd är nödvändig. Dynepo ska administreras antingen subkutant eller intravenöst för att öka hemoglobinhalten till högst 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutan användning är att föredra till patienter som inte får hemodialys för att undvika att sticka hål på perifera vener.

På grund av intrapatientvariabilitet kan individuella hemoglobinvärden för en patient tillfälligt över- och underskrida den önskade hemoglobinnivån. Hemoglobinvariabilitet bör åtgärdas med dosanpassning och bör eftersträva en hemoglobinhalt mellan 10 g/dl (6,2 mmol/dl) och 12 g/dl (7,5 mmol/l). En hemoglobinnivå som förblir över 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska undvikas. Riktlinjer för lämplig dosjustering när hemoglobinvärden överskridande 12 g/dl (7,5 mmol/l) observeras, beskrivs nedan (se avsnittet Dosanpassning nedan).

En hemoglobinökning över 2 g/dl (1,25 mmol/l) över en fyraveckorsperiod ska undvikas. Om detta inträffar ska lämplig dosjustering göras enligt medföljande information.

Patienter bör övervakas noggrant för att säkerställa att den lägsta godkända dosen av Dynepo används för att ge fullgod kontroll av symtom på anemi.

Dosanpassning

Begynneldosen är 50 IU/kg tre gånger i veckan vid intravenös administrering. 50 IU/kg två gånger i veckan vid subkutan administrering.

Under de tre första månaderna efter påbörjad peritoneal dialys inträffar ofta en ökning av hemoglobin. Det är då eventuellt inte nödvändigt att använda erythropoetin.

Innan justering av dosen görs skall det gå tillräckligt lång tid för att bestämma patientens svar på en dos av Dynepo. På grund av tiden som krävs för erytropoes, kan ett intervall om cirka 4 veckor gå mellan dosjustering (initiering, ökning, minskning eller avslutande) och en signifikant ändring av hemoglobin. Som en följd av detta skall dosjusteringar inte göras oftare än en gång per månad såvida det inte är kliniskt indicerat.

Dosen ska minskas med 25-50 % eller tillfälligt sättas ut och sedan återinsättas med en lägre dos om:

- hemoglobinnivån når ≥ 12 g/dl, eller
- ökningstakten av hemoglobinnivån är större än 2 g/dl under en period av 4 veckor.

Dosen ska ökas med 25-50 % om:

- hemoglobinnivån ligger under < 10 g/dl och
- ökningstakten av hemoglobinnivån är mindre än 0,7 g/dl under en period av 4 veckor.

Administrering

Dynepo kan administreras intravenöst eller subkutant. Subkutan självadministrering kan användas efter utbildning av hälsovårdspersonal.

Den veckodos som behövs av Dynepo är lägre när Dynepo administreras subkutant jämfört med om det administreras intravenöst.

För subkutana injektioner bör kanylens hela längd föras in vinkelrätt i ett hudveck som hålls mellan tumme och pekfinger, hudveckket bör hållas under hela injektionen.

Kassera sprutan efter användning.

Särskilda populationer

Dynepo är inte indicerat för hanteringen av anemi i samband med cancer.

Ingen dosjustering är nödvändig för äldre patienter.

Patienter med homozygot sicklecellsanemi och nedsatt njurfunktion skall när så är möjligt hålla en total hemoglobinkoncentration mellan 7 och 9 g/dl.

Erfarenhet hos barn är begränsad.

På grund av begränsad erfarenhet har inte effekt och säkerhet för Dynepo utvärderats hos patienter med försämrad leverfunktion.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

Okontrollerad hypertension.

4.4 Varningar och försiktighet

Hos patienter med kronisk njursvikt bör underhållskoncentrationer av hemoglobin inte överskrida den övre gränsen för målkoncentrationer av hemoglobin som rekommenderas i avsnitt 4.2.

I kliniska prövningar observerades en ökad risk för dödsfall och allvarliga kardiovaskulära händelser när erytropoesstimulerande ämnen (erythropoiesis stimulating agents (ESAs)) administrerades för att uppnå en hemoglobinhalt över 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrollerade kliniska prövningar har inte visat signifikanta fördelar som kan hänföras till administrering av epoetiner när hemoglobinkoncentrationer ökar bortom den nivå som krävs för att kontrollera symtom på anemi och för att undvika blodtransfusion.

Hypertension

De flesta patienter med kronisk njursvikt har hypertension i anamnesen. Patienter som behandlas med Dynepo kan därför få ökat blodtryck eller en försämring av existerande hypertension. Därför skall patienter som behandlas med Dynepo följas noggrant och blodtrycket kontrolleras väl. Blodtrycket skall kontrolleras innan och under behandling för att undvika akuta komplikationer såsom hypertensiv encefalopati och relaterade komplikationer (krampanfall, stroke). Om dessa reaktioner inträffar kräver de omedelbar läkarhjälp och intensivvård. Särskild uppmärksamhet skall ges plötslig, skarp migränliknande huvudvärk som är en eventuell varningssignal.

Ökning av blodtrycket kan kräva behandling med antihypertensiva läkemedel. Dessutom bör en minskning av dosen Dynepo övervägas. Om blodtrycket förblir högt, kan ett tillfälligt avbrytande av behandlingen krävas.

När hypertensionen är under kontroll med en mer intensiv behandling kan behandling med Dynepo åter påbörjas med en reducerad dos.

Järnutvärdering

Under behandling med Dynepo kan absolut eller funktionell järnbrist utvecklas. Detta är den vanligaste orsaken till ett icke fullständigt svar på erythropoetin-behandlingen. Därför skall patientens järndepå, inkluderande transferrinmättnad och serumferritin, utvärderas innan och under behandling. Transferrinmättnaden skall vara minst 20% och ferritin minst 100 ng/ml. Om transferrinmättnaden faller under 20%, eller om ferritin faller under 100 ng/ml, skall järn ges. I stort sett alla patienter kommer att behöva järntillskott för att öka eller bibehålla transferrinmättnad och ferritin till nivåer som stödjer erythropoesen stimulerad av Dynepo.

Anemi hos epoetin-resistenta eller hyporesponsiva patienter som inte svarar på 20 000 IU/vecka ska undersökas samt remitteras till hematolog.

Hos patienter utan järnbrist med otillräckligt svar på Dynepo-behandling skall följande förhållanden utredas och behandlas, om lämpligt:

- Infektion/inflammation
- Ockult blodförlust
- Hyperparathyroidism/osteitis fibrosa cystica
- Aluminiumförgiftning
- Hemoglobinopati såsom thalassemi eller sicklecellsanemi
- Vitaminbrist, såsom folsyra- eller vitamin B12-brist
- Hemolys
- Maligna sjukdomar inklusive multipelt myelom och myelodysplastiskt syndrom
- Malnutrition.

Laboratoriekontroll

Det rekommenderas att en blodstatus/differentialräkning görs regelbundet.

Hemoglobinnivån skall bestämmas en gång i veckan tills dess att den stabiliserats inom det föreslagna intervallet och underhållningsdosen fastställts. Även efter varje dosjustering skall hemoglobinnivån bestämmas en gång i veckan tills dess att den stabiliserats inom målintervallet. Hemoglobinnivån skall därefter kontrolleras med regelbundna intervall.

Serumprover av kreatinin och kalium skall kontrolleras regelbundet under behandling med Dynepo.

Övrigt

Trots att det inte har observerats med Dynepo men då anafylaktiska reaktioner kan inträffa med erythropoetin rekommenderas att den första dosen administreras under medicinsk övervakning.

Användning av Dynepo hos nefrosklerotiska patienter som ännu inte genomgår dialys skall bestämmas individuellt eftersom en påskyndning av progressen av njursvikt inte säkert kan uteslutas.

Under hemodialys kan patienter behandlade med Dynepo kräva ökad antikoagulationsbehandling för att förhindra trombosbildning i den arteriovenösa shunten.

Felanvändning av epoetin på friska personer kan leda till överdriven ökning av hemoglobin och hematokrit. Detta kan leda till livshotande kardiovaskulära komplikationer.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Inga interaktioner har rapporterats under behandling med Dynepo i samband med kliniska studier.

4.6 Graviditet och amning

Graviditet: Djurstudier är ofullständiga vad gäller effekter på graviditet (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. Förskrivning till gravida kvinnor skall ske med försiktighet. Vid användning under graviditet bör samtidig järnsubstitution till modern övervägas.

Amning: Det är okänt om Dynepo utsöndras i modersmjölk. Då många substanser utsöndras i modersmjölk ska försiktighet iakttas när Dynepo ges till ammande mödrar.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Dynepo har inga eller obetydliga effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Ungefär 10 % av patienterna kan förväntas uppleva biverkningar. De mest vanliga är hypertoni, accessrelaterad trombos och huvudvärk. Klinisk erfarenhet med epoetiner tyder på att risken för hypertoni och trombos kan sänkas genom att titrera dosen för att upprätthålla hemoglobinnivåer mellan 10 och 12 g/dl.

Biverkningarna som upplevdes under behandling med Dynepo ordnas efter frekvens i tabellen nedan. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensgrupp efter fallande allvarlighetsgrad.

<u>Kroppssystem</u>	<u>Vanlig</u> (>1/100, <1/10)	<u>Mindre vanlig</u> (>1/1,000, <1/100)	<u>Sällsynt</u> (>1/10,000, <1/1000)
Blodet och lymfsystemet:		Polycytemi Trombocytos	
Centrala och perifera nervsystemet:	Huvudvärk		Konvulsioner
Blodkärl:	Hypertoni		
Magtarmkanalen:		Diarré Illamående	
Hud och subkutan vävnad:		Pruritus	
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället:	Accessrelaterad trombos	Smärta Reaktion vid injektionsstället (t.ex. smärta, blödning) influensaliknande syndrom	

Förhöjda serumvärden av kreatinin och kalium har observerats (se avsnitt 4.4).

4.9 Överdoser

Den maximala dosen epoetin delta som säkert kan administreras i enstaka eller multipla doser har inte fastställts.

Behandling kan resultera i polycytemi om hemoglobin/hematokrit inte följs noggrant och dosen justeras. Om det föreslagna målintervallet överskrids skall behandling med epoetin delta tillfälligt avbrytas tills dess att hemoglobin/hematokrit återgår till det föreslagna målintervallet. Epoetin delta kan sedan återinsättas med en lägre dos (se avsnitt 4.2).

Om allvarlig polycytemi inträffar, kan konventionella metoder (flebotomi) vara nödvändiga för att minska hemoglobinnivåerna.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid anemier, ATC-kod: B03XA.

Erytropoetin är ett glykoprotein som stimulerar bildning av erythrocyter från prekursorer från stamceller i benmärgen. Det fungerar som mitos-stimulerande faktor och differentieringshormon.

Den biologiska effekten av erytropoetin har visats vid intravenös och subkutan administrering i flera djurmodeller *in vivo* (råtta och hund). Vid administration av epoetin delta ökar antalet erythrocyter, Hb-värden och retikulocytantal liksom ⁵⁹Fe-inkorporeringshastigheten.

Under de kliniska studierna var det inget i det kliniska svaret som tydde på utveckling av neutraliserande antikroppar mot epoetin delta hos människa.

När administrationen stoppas, återvänder de erytropoetiska parametrarna till basnivån inom återhämningsperioden på 1-3 månader. Subkutan administration resulterar i ett mönster av erytropoetisk stimulering liknande det vid intravenös administration.

Patienter med cancer

Dynepo är inte indicerat för behandling av anemi i samband med cancer

Epoetiner är tillväxtfaktorer som främst stimulerar produktionen av röda blodkroppar. Erytropoetin-receptorer kan uttryckas på ytan av flera olika typer av tumörceller.

Överlevnad och tumörprogression har undersökts i fem stora kontrollerade studier med epoetin alfa, beta och darbepoetin alfa där 2 833 patienter deltog, av vilka fyra var dubbelblinda, placebo-kontrollerade studier och en var en öppen studie. Två av studierna rekryterade patienter som behandlades med kemoterapi. I två studier var målkoncentrationerna för hemoglobin >13 g/dl; i de återstående tre studierna var de 12-14 g/dl. I den öppna studien förelåg ingen skillnad på total överlevnad mellan patienter behandlade med rekombinant humant erytropoetin och kontroller. I de fyra placebokontrollerade studierna låg riskkvoten för total överlevnad mellan 1,25 och 2,47 till förmån för kontroller. Dessa studier har visat en konsekvent, oförklarad, statistiskt signifikant överskottsmortalitet hos patienter med anemi i samband med olika vanliga cancer och som har fått rekombinant humant erytropoetin jämfört med kontroller. Totalt överlevnadsutfall i prövningarna kan inte tillfredsställande förklaras med skillnader i förekomst av trombos och relaterade komplikationer mellan de som fått rekombinant humant erytropoetin och de i kontrollgruppen.

En systematisk granskning av mer än 9 000 cancerpatienter som deltog i 57 kliniska prövningar, har också utförts. Metaanalys av total överlevnadsdata gav en uppskattad riskkvot på 1,08 till förmån för kontroller (95 % KI: 0,99; 1,18; 42 prövningar och 8 167 patienter). En ökad, relativ risk för

tromboemboliska händelser (RR 1,67; 95 % KI: 1,35; 2,06; 35 prövningar och 6 769 patienter) observerades hos patienter behandlade med rekombinant humant erythropoetin. Det finns därmed konsekventa belägg för att en avsevärd fara föreligger för patienter med cancer som behandlas med rekombinant humant erythropoetin. Det är oklart i vilken utsträckning resultatet är av betydelse för administrering av rekombinant humant erythropoetin till patienter med cancer, behandlade med kemoterapi för att uppnå hemoglobinkoncentrationer lägre än 13 g/dl, eftersom få patienter med dessa egenskaper ingick i granskade data. Överlevnadsutfall och tumörprogression hos cancerpatienter som behandlas med Dynepo för anemi i samband med kronisk njursvikt har ej undersökts. Det är oklart i vilken utsträckning resultatet som observerades i ovannämnda kliniska prövningar gäller denna patientgrupp, särskilt med tanke på att doserna som administreras vid njurindikationen är lägre än vid cancerindikationen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för erythropoetin efter administration av epoetin delta har studerats hos både friska frivilliga samt hos patienter med kronisk njursvikt. Efter intravenösa doser liknar distributionsvolymen den totala blodvolymen och varierar från 0,0063 till 0,097 l/kg. Halveringstiden varierar från 4,7 till 13,2 timmar hos patienter. Halveringstiden är ca 50% kortare hos friska personer. Mätbara koncentrationer av erythropoetin bibehålls i serum i åtminstone 24 timmar efter doser från cirka 50 IU/kg till 300 IU/kg. Exponering av erythropoetin efter administration av epoetin delta ökar proportionerligt hos patienter som fått intravenösa doser om 50 IU/kg till 300 IU/kg. Ingen ackumulering av epoetin delta observerades efter upprepad intravenös administration tre gånger i veckan.

Peak serumkoncentrationerna för subkutant administrerat epoetin delta inträffar mellan 8 och 36 timmar efter injektion. Halveringstiden för subkutant administrerat epoetin delta är förlängd jämfört med intravenös administration och varierar mellan 27 till 33 timmar hos patienter. Biotillgängligheten för subkutant administrerat epoetin delta ligger mellan 26% och 36%.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Djurstudier som utfördes både med Dynepo och erythropoetin alfa på dräktiga råttor och kaniner visade inte någon teratogen effekt, men indikerade klassrelaterade reversibla effekter på tillväxt och hematopoes hos avkomman.

Effekterna i icke-kliniska studier observerades endast vid exponeringar som ansågs vara tillräckligt mycket högre än den maximala humana exponeringen, vilket indikerar föga relevans för klinisk användning.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumdivätefosfatmonohydrat
Dinatriumfosfatheptahydrat
Polysorbat 20
Natriumklorid
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 C–8 C). Får ej frysas. Förvara sprutorna i ytterkartongen för att skydda mot ljus.

Öppnade förfyllda sprutor kan förvaras utanför kylskåp men vid högst 25°C under maximalt 5 dagar. Den reviderade utgångsdagen för förvaring vid högst 25°C får inte överskrida utgångsdagen som angetts i enlighet med hållbarheten på 24 månader. Efter 5 dagars förvaring vid högst 25°C måste de förfyllda sprutorna kastas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förfylld typ 1 glasspruta med bromobutylgummipropp, 27 G (gauge) nål av rostfritt stål med hårt kanylskydd av naturgummi och polystyren, polystyrenkolvstav och kanylsäkerhetsskydd.
Förpackningar om 6 förfyllda sprutor finns tillgängliga.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

Vid subkutan administrering skall injektionsstället ändras från gång till gång.

Kontrollera den förfyllda sprutan före användning. Använd inte Dynepo, om lösningen inte är klar, färglös och vattenliknande, eller om den innehåller synliga fasta partiklar. Skaka inte sprutan. Längre kraftig skakning kan denaturera den aktiva substansen.

Sprutan är förmonterad med ett kanylsäkerhetsskydd för att förhindra kanylstickskador. Detta påverkar inte sprutans normala funktion och sprutan kan roteras i apparaten. Administrera erforderlig dos. När injektionen har administrerats kommer kanylsäkerhetsskyddet att skydda kanylen när kolven släpps. Låt sprutan förflytta sig uppåt tills hela kanylen är skyddad.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/02/211/010

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 18 mars 2002
Datum för förnyat godkännande: 18 mars 2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Utförlig information om detta läkemedel finns tillgänglig på EMEAs hemsida
<http://www.emea.europa.eu>

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dynepo 6 000 IU/0,3 ml, injektionsvätska, lösning i förfylld spruta.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Förfylld spruta innehållande 6 000 IU per 0,3 ml dos (20 000 IU/ml) av den aktiva substansen epoetin delta. Epoetin delta framställs i humana celler (HT-1080) med genaktiveringsteknik. För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta.

Klar, färglös och vattenliknande.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Dynepo är indicerat för behandling av symtomatisk anemi associerad med kronisk njursvikt hos vuxna patienter. Det kan användas för patienter som genomgår dialys samt för patienter som inte genomgår dialys.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Dynepo skall påbörjas av läkare med erfarenhet av behandling av anemi associerad med kronisk njursvikt..

Doseringen av Dynepo måste justeras individuellt för att bibehålla hemoglobinnivån inom intervallet 10-12 g/dl.

Anemisyntom och sequelae kan variera med ålder, kön och total sjukdomsbörda. En läkarbedömning av den enskilda patientens kliniska förlopp och tillstånd är nödvändig. Dynepo ska administreras antingen subkutant eller intravenöst för att öka hemoglobinhalten till högst 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutan användning är att föredra till patienter som inte får hemodialys för att undvika att sticka hål på perifera vener.

På grund av intrapatientvariabilitet kan individuella hemoglobinvärden för en patient tillfälligt över- och underskrida den önskade hemoglobinnivån. Hemoglobinvariabilitet bör åtgärdas med dosanpassning och bör eftersträva en hemoglobinhalt mellan 10 g/dl (6,2 mmol/dl) och 12 g/dl (7,5 mmol/l). En hemoglobinnivå som förblir över 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska undvikas. Riktlinjer för lämplig dosjustering när hemoglobinvärden överskridande 12 g/dl (7,5 mmol/l) observeras, beskrivs nedan (se avsnittet Dosanpassning nedan).

En hemoglobinökning över 2 g/dl (1,25 mmol/l) över en fyraveckorsperiod ska undvikas. Om detta inträffar ska lämplig dosjustering göras enligt medföljande information.

Patienter bör övervakas noggrant för att säkerställa att den lägsta godkända dosen av Dynepo används för att ge fullgod kontroll av symtom på anemi.

Dosanpassning

Begynnelsesdosen är 50 IU/kg tre gånger i veckan vid intravenös administrering. 50 IU/kg två gånger i veckan vid subkutan administrering.

Under de tre första månaderna efter påbörjad peritoneal dialys inträffar ofta en ökning av hemoglobin. Det är då eventuellt inte nödvändigt att använda erythropoetin.

Innan justering av dosen görs skall det gå tillräckligt lång tid för att bestämma patientens svar på en dos av Dynepo. På grund av tiden som krävs för erythropoes, kan ett intervall om cirka 4 veckor gå mellan dosjustering (initiering, ökning, minskning eller avslutande) och en signifikant ändring av hemoglobin. Som en följd av detta skall dosjusteringar inte göras oftare än en gång per månad såvida det inte är kliniskt indicerat.

Dosen ska minskas med 25-50 % eller tillfälligt sättas ut och sedan återinsättas med en lägre dos om:

- hemoglobinnivån når ≥ 12 g/dl, eller
- ökningstakten av hemoglobinnivån är större än 2 g/dl under en period av 4 veckor.

Dosen ska ökas med 25-50 % om:

- hemoglobinnivån ligger under < 10 g/dl och
- ökningstakten av hemoglobinnivån är mindre än 0,7 g/dl under en period av 4 veckor.

Administrering

Dynepo kan administreras intravenöst eller subkutant. Subkutan självadministrering kan användas efter utbildning av hälsovårdspersonal.

Den veckodos som behövs av Dynepo är lägre när Dynepo administreras subkutant jämfört med om det administreras intravenöst.

För subkutana injektioner bör kanylens hela längd föras in vinkelrätt i ett hudveck som hålls mellan tumme och pekfinger, hudveckets bör hållas under hela injektionen.

Kassera sprutan efter användning.

Särskilda populationer

Dynepo är inte indicerat för hanteringen av anemi i samband med cancer.

Ingen dosjustering är nödvändig för äldre patienter.

Patienter med homozygot sicklecellsanemi och nedsatt njurfunktion skall när så är möjligt hålla en total hemoglobinkoncentration mellan 7 och 9 g/dl.

Erfarenhet hos barn är begränsad.

På grund av begränsad erfarenhet har inte effekt och säkerhet för Dynepo utvärderats hos patienter med försämrad leverfunktion.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

Okontrollerad hypertension.

4.4 Varningar och försiktighet

Hos patienter med kronisk njursvikt bör underhållskoncentrationer av hemoglobin inte överskrida den övre gränsen för målkoncentrationer av hemoglobin som rekommenderas i avsnitt 4.2.

I kliniska prövningar observerades en ökad risk för dödsfall och allvarliga kardiovaskulära händelser när erythropoesstimulerande ämnen (erythropoiesis stimulating agents (ESAs)) administrerades för att uppnå en hemoglobinhalt över 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrollerade kliniska prövningar har inte visat signifikanta fördelar som kan hänföras till administrering av epoetiner när hemoglobinkoncentrationer ökar bortom den nivå som krävs för att kontrollera symtom på anemi och för att undvika blodtransfusion.

Hypertension

De flesta patienter med kronisk njursvikt har hypertension i anamnesen. Patienter som behandlas med Dynepo kan därför få ökat blodtryck eller en försämring av existerande hypertension. Därför skall patienter som behandlas med Dynepo följas noggrant och blodtrycket kontrolleras väl. Blodtrycket skall kontrolleras innan och under behandling för att undvika akuta komplikationer såsom hypertensiv encefalopati och relaterade komplikationer (krampanfall, stroke). Om dessa reaktioner inträffar kräver de omedelbar läkarhjälp och intensivvård. Särskild uppmärksamhet skall ges plötslig, skarp migränliknande huvudvärk som är en eventuell varningssignal.

Ökning av blodtrycket kan kräva behandling med antihypertensiva läkemedel. Dessutom bör en minskning av dosen Dynepo övervägas. Om blodtrycket förblir högt, kan ett tillfälligt avbrytande av behandlingen krävas.

När hypertensionen är under kontroll med en mer intensiv behandling kan behandling med Dynepo åter påbörjas med en reducerad dos.

Järnutvärdering

Under behandling med Dynepo kan absolut eller funktionell järnbrist utvecklas. Detta är den vanligaste orsaken till ett icke fullständigt svar på erythropoetin-behandlingen. Därför skall patientens järndepå, inkluderande transferrinmättnad och serumferritin, utvärderas innan och under behandling. Transferrinmättnaden skall vara minst 20% och ferritin minst 100 ng/ml. Om transferrinmättnaden faller under 20%, eller om ferritin faller under 100 ng/ml, skall järn ges. I stort sett alla patienter kommer att behöva järntillskott för att öka eller bibehålla transferrinmättnad och ferritin till nivåer som stödjer erythropoesen stimulerad av Dynepo.

Anemi hos epoetin-resistenta eller hyporesponsiva patienter som inte svarar på 20 000 IU/vecka ska undersökas samt remitteras till hematolog.

Hos patienter utan järnbrist med otillräckligt svar på Dynepo-behandling skall följande förhållanden utredas och behandlas, om lämpligt:

- Infektion/inflammation
- Ockult blodförlust
- Hyperparathyroidism/osteitis fibrosa cystica
- Aluminiumförgiftning
- Hemoglobinopati såsom thalassemi eller sicklecellsanemi
- Vitaminbrist, såsom folsyra- eller vitamin B12-brist
- Hemolys
- Maligna sjukdomar inklusive multipelt myelom och myelodysplastiskt syndrom
- Malnutrition.

Laboratoriekontroll

Det rekommenderas att en blodstatus/differentialräkning görs regelbundet.

Hemoglobinnivån skall bestämmas en gång i veckan tills dess att den stabiliserats inom det föreslagna intervall och underhållningsdosen fastställts. Även efter varje dosjustering skall hemoglobinnivån bestämmas en gång i veckan tills dess att den stabiliserats inom målintervall. Hemoglobinnivån skall därefter kontrolleras med regelbundna intervall.

Serumprover av kreatinin och kalium skall kontrolleras regelbundet under behandling med Dynepo.

Övrigt

Trots att det inte har observerats med Dynepo men då anafylaktiska reaktioner kan inträffa med erythropoetin rekommenderas att den första dosen administreras under medicinsk övervakning.

Användning av Dynepo hos nefrosklerotiska patienter som ännu inte genomgår dialys skall bestämmas individuellt eftersom en påskyndning av progressen av njursvikt inte säkert kan uteslutas.

Under hemodialys kan patienter behandlade med Dynepo kräva ökad antikoagulationsbehandling för att förhindra trombosbildning i den arteriovenösa shunten.

Felanvändning av epoetin på friska personer kan leda till överdriven ökning av hemoglobin och hematokrit. Detta kan leda till livshotande kardiovaskulära komplikationer.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Inga interaktioner har rapporterats under behandling med Dynepo i samband med kliniska studier.

4.6 Graviditet och amning

Graviditet: Djurstudier är ofullständiga vad gäller effekter på graviditet (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. Förskrivning till gravida kvinnor skall ske med försiktighet. Vid användning under graviditet bör samtidig järnsubstitution till modern övervägas.

Amning: Det är okänt om Dynepo utsöndras i modersmjölk. Då många substanser utsöndras i modersmjölk ska försiktighet iakttas när Dynepo ges till ammande mödrar.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Dynepo har inga eller obetydliga effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Ungefär 10 % av patienterna kan förväntas uppleva biverkningar. De mest vanliga är hypertoni, accessrelaterad trombos och huvudvärk. Klinisk erfarenhet med epoetiner tyder på att risken för hypertoni och trombos kan sänkas genom att titrera dosen för att upprätthålla hemoglobinnivåer mellan 10 och 12 g/dl.

Biverkningarna som upplevdes under behandling med Dynepo ordnas efter frekvens i tabellen nedan. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensgrupp efter fallande allvarlighetsgrad.

<u>Kroppssystem</u>	<u>Vanlig</u> ($>1/100, <1/10$)	<u>Mindre vanlig</u> ($>1/1,000, <1/100$)	<u>Sällsynt</u> ($>1/10,000, <1/1000$)
Blodet och lymfsystemet:		Polycytemi Trombocytos	
Centrala och perifera nervsystemet:	Huvudvärk		Konvulsioner
Blodkärl:	Hypertoni		
Magtarmkanalen:		Diarré Illamående	
Hud och subkutan vävnad:		Pruritus	
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället:	Accessrelaterad trombos	Smärta Reaktion vid injektionsstället (t.ex. smärta, blödning) influensaliknande syndrom	

Förhöjda serumvärden av kreatinin och kalium har observerats (se avsnitt 4.4).

4.9 Överdoser

Den maximala dosen epoetin delta som säkert kan administreras i enstaka eller multipla doser har inte fastställts.

Behandling kan resultera i polycytemi om hemoglobin/hematokrit inte följs noggrant och dosen justeras. Om det föreslagna målintervallet överskrids skall behandling med epoetin delta tillfälligt avbrytas tills dess att hemoglobin/hematokrit återgår till det föreslagna målintervallet. Epoetin delta kan sedan återinsättas med en lägre dos (se avsnitt 4.2).

Om allvarlig polycytemi inträffar, kan konventionella metoder (flebotomi) vara nödvändiga för att minska hemoglobinnivåerna.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid anemier, ATC-kod: B03XA.

Erytropoetin är ett glykoprotein som stimulerar bildning av erythrocyter från prekursorer från stamceller i benmärgen. Det fungerar som mitos-stimulerande faktor och differentieringshormon.

Den biologiska effekten av erytropoetin har visats vid intravenös och subkutan administrering i flera djurmodeller *in vivo* (råtta och hund). Vid administration av epoetin delta ökar antalet erythrocyter, Hb-värden och retikulocytantal liksom ⁵⁹Fe-inkorporeringshastigheten.

Under de kliniska studierna var det inget i det kliniska svaret som tydde på utveckling av neutraliserande antikroppar mot epoetin delta hos människa.

När administrationen stoppas, återvänder de erytropoetiska parametrarna till basnivån inom återhämningsperioden på 1-3 månader. Subkutan administration resulterar i ett mönster av erytropoetisk stimulering liknande det vid intravenös administration.

Patienter med cancer

Dynepo är inte indicerat för behandling av anemi i samband med cancer

Epoetiner är tillväxtfaktorer som främst stimulerar produktionen av röda blodkroppar. Erytropoetin-receptorer kan uttryckas på ytan av flera olika typer av tumörceller.

Överlevnad och tumörprogression har undersökts i fem stora kontrollerade studier med epoetin alfa, beta och darbepoetin alfa där 2 833 patienter deltog, av vilka fyra var dubbelblinda, placebo-kontrollerade studier och en var en öppen studie. Två av studierna rekryterade patienter som behandlades med kemoterapi. I två studier var målkoncentrationerna för hemoglobin >13 g/dl; i de återstående tre studierna var de 12-14 g/dl. I den öppna studien förelåg ingen skillnad på total överlevnad mellan patienter behandlade med rekombinant humant erytropoetin och kontroller. I de fyra placebokontrollerade studierna låg riskkvoten för total överlevnad mellan 1,25 och 2,47 till förmån för kontroller. Dessa studier har visat en konsekvent, oförklarad, statistiskt signifikant överskottsmortalitet hos patienter med anemi i samband med olika vanliga cancer och som har fått rekombinant humant erytropoetin jämfört med kontroller. Totalt överlevnadsutfall i prövningarna kan inte tillfredsställande förklaras med skillnader i förekomst av trombos och relaterade komplikationer mellan de som fått rekombinant humant erytropoetin och de i kontrollgruppen.

En systematisk granskning av mer än 9 000 cancerpatienter som deltog i 57 kliniska prövningar, har också utförts. Metaanalys av total överlevnadsdata gav en uppskattad riskkvot på 1,08 till förmån för kontroller (95 % KI: 0,99; 1,18; 42 prövningar och 8 167 patienter). En ökad, relativ risk för

tromboemboliska händelser (RR 1,67; 95 % KI: 1,35; 2,06; 35 prövningar och 6 769 patienter) observerades hos patienter behandlade med rekombinant humant erythropoetin. Det finns därmed konsekventa belägg för att en avsevärd fara föreligger för patienter med cancer som behandlas med rekombinant humant erythropoetin. Det är oklart i vilken utsträckning resultatet är av betydelse för administrering av rekombinant humant erythropoetin till patienter med cancer, behandlade med kemoterapi för att uppnå hemoglobinkoncentrationer lägre än 13 g/dl, eftersom få patienter med dessa egenskaper ingick i granskade data. Överlevnadsutfall och tumörprogression hos cancerpatienter som behandlas med Dynepo för anemi i samband med kronisk njursvikt har ej undersökts. Det är oklart i vilken utsträckning resultatet som observerades i ovannämnda kliniska prövningar gäller denna patientgrupp, särskilt med tanke på att doserna som administreras vid njurindikationen är lägre än vid cancerindikationen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för erythropoetin efter administration av epoetin delta har studerats hos både friska frivilliga samt hos patienter med kronisk njursvikt. Efter intravenösa doser liknar distributionsvolymen den totala blodvolymen och varierar från 0,0063 till 0,097 l/kg. Halveringstiden varierar från 4,7 till 13,2 timmar hos patienter. Halveringstiden är ca 50% kortare hos friska personer. Mätbara koncentrationer av erythropoetin bibehålls i serum i åtminstone 24 timmar efter doser från cirka 50 IU/kg till 300 IU/kg. Exponering av erythropoetin efter administration av epoetin delta ökar proportionerligt hos patienter som fått intravenösa doser om 50 IU/kg till 300 IU/kg. Ingen ackumulering av epoetin delta observerades efter upprepad intravenös administration tre gånger i veckan.

Peak serumkoncentrationerna för subkutant administrerat epoetin delta inträffar mellan 8 och 36 timmar efter injektion. Halveringstiden för subkutant administrerat epoetin delta är förlängd jämfört med intravenös administration och varierar mellan 27 till 33 timmar hos patienter. Biotillgängligheten för subkutant administrerat epoetin delta ligger mellan 26% och 36%.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Djurstudier som utfördes både med Dynepo och erythropoetin alfa på dräktiga råttor och kaniner visade inte någon teratogen effekt, men indikerade klassrelaterade reversibla effekter på tillväxt och hematopoes hos avkomman.

Effekterna i icke-kliniska studier observerades endast vid exponeringar som ansågs vara tillräckligt mycket högre än den maximala humana exponeringen, vilket indikerar föga relevans för klinisk användning.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumdivätefosfatmonohydrat
Dinatriumfosfatheptahydrat
Polysorbat 20
Natriumklorid
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 C–8 C). Får ej frysas. Förvara sprutorna i ytterkartongen för att skydda mot ljus.

Öppnade förfyllda sprutor kan förvaras utanför kylskåp men vid högst 25°C under maximalt 5 dagar. Den reviderade utgångsdagen för förvaring vid högst 25°C får inte överskrida utgångsdagen som angetts i enlighet med hållbarheten på 24 månader. Efter 5 dagars förvaring vid högst 25°C måste de förfyllda sprutorna kastas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förfylld typ 1 glasspruta med bromobutylgummipropp, 27 G (gauge) nål av rostfritt stål med hårt kanylskydd av naturgummi och polystyren, polystyrenkolvstav och kanylsäkerhetsskydd.
Förpackningar om 6 förfyllda sprutor finns tillgängliga.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

Vid subkutan administrering skall injektionsstället ändras från gång till gång.

Kontrollera den förfyllda sprutan före användning. Använd inte Dynepo, om lösningen inte är klar, färglös och vattenliknande, eller om den innehåller synliga fasta partiklar. Skaka inte sprutan. Längre kraftig skakning kan denaturera den aktiva substansen.

Sprutan är förmonterad med ett kanylsäkerhetsskydd för att förhindra kanylstickskador. Detta påverkar inte sprutans normala funktion och sprutan kan roteras i apparaten. Administrera erforderlig dos. När injektionen har administrerats kommer kanylsäkerhetsskyddet att skydda kanylen när kolven släpps. Låt sprutan förflytta sig uppåt tills hela kanylen är skyddad.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/02/211/011

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 18 mars 2002
Datum för förnyat godkännande: 18 mars 2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Utförlig information om detta läkemedel finns tillgänglig på EMEAs hemsida
<http://www.emea.europa.eu>

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dynepo 8 000 IU/0,4 ml, injektionsvätska, lösning i förfylld spruta.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Förfylld spruta innehållande 8 000 IU per 0,4 ml dos (20 000 IU/ml) av den aktiva substansen epoetin delta. Epoetin delta framställs i humana celler (HT-1080) med genaktiveringsteknik. För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta.

Klar, färglös och vattenliknande.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Dynepo är indicerat för behandling av symtomatisk anemi associerad med kronisk njursvikt hos vuxna patienter. Det kan användas för patienter som genomgår dialys samt för patienter som inte genomgår dialys.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Dynepo skall påbörjas av läkare med erfarenhet av behandling av anemi associerad med kronisk njursvikt.

Doseringen av Dynepo måste justeras individuellt för att bibehålla hemoglobinnivån inom intervallet 10-12 g/dl.

Anemisyntom och sequelae kan variera med ålder, kön och total sjukdomsbörda. En läkarbedömning av den enskilda patientens kliniska förlopp och tillstånd är nödvändig. Dynepo ska administreras antingen subkutant eller intravenöst för att öka hemoglobinhalten till högst 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutan användning är att föredra till patienter som inte får hemodialys för att undvika att sticka hål på perifera vener.

På grund av intrapatientvariabilitet kan individuella hemoglobinvärden för en patient tillfälligt över- och underskrida den önskade hemoglobinnivån. Hemoglobinvariabilitet bör åtgärdas med dosanpassning och bör eftersträva en hemoglobinhalt mellan 10 g/dl (6,2 mmol/dl) och 12 g/dl (7,5 mmol/l). En hemoglobinnivå som förblir över 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska undvikas. Riktlinjer för lämplig dosjustering när hemoglobinvärden överskridande 12 g/dl (7,5 mmol/l) observeras, beskrivs nedan (se avsnittet Dosanpassning nedan).

En hemoglobinökning över 2 g/dl (1,25 mmol/l) över en fyraveckorsperiod ska undvikas. Om detta inträffar ska lämplig dosjustering göras enligt medföljande information.

Patienter bör övervakas noggrant för att säkerställa att den lägsta godkända dosen av Dynepo används för att ge fullgod kontroll av symtom på anemi.

Dosanpassning

Begynnelsesdosen är 50 IU/kg tre gånger i veckan vid intravenös administrering. 50 IU/kg två gånger i veckan vid subkutan administrering.

Under de tre första månaderna efter påbörjad peritoneal dialys inträffar ofta en ökning av hemoglobin. Det är då eventuellt inte nödvändigt att använda erythropoetin.

Innan justering av dosen görs skall det gå tillräckligt lång tid för att bestämma patientens svar på en dos av Dynepo. På grund av tiden som krävs för erytropoes, kan ett intervall om cirka 4 veckor gå mellan dosjustering (initiering, ökning, minskning eller avslutande) och en signifikant ändring av hemoglobin. Som en följd av detta skall dosjusteringar inte göras oftare än en gång per månad såvida det inte är kliniskt indicerat.

Dosen ska minskas med 25-50 % eller tillfälligt sättas ut och sedan återinsättas med en lägre dos om:

- hemoglobinnivån når ≥ 12 g/dl, eller
- ökningstakten av hemoglobinnivån är större än 2 g/dl under en period av 4 veckor.

Dosen ska ökas med 25-50 % om:

- hemoglobinnivån ligger under < 10 g/dl och
- ökningstakten av hemoglobinnivån är mindre än 0,7 g/dl under en period av 4 veckor.

Administrering

Dynepo kan administreras intravenöst eller subkutant. Subkutan självadministrering kan användas efter utbildning av hälsovårdspersonal.

Den veckodos som behövs av Dynepo är lägre när Dynepo administreras subkutant jämfört med om det administreras intravenöst.

För subkutana injektioner bör kanylens hela längd föras in vinkelrätt i ett hudveck som hålls mellan tumme och pekfinger, hudveckets bör hållas under hela injektionen.

Kassera sprutan efter användning.

Särskilda populationer

Dynepo är inte indicerat för hanteringen av anemi i samband med cancer.

Ingen dosjustering är nödvändig för äldre patienter.

Patienter med homozygot sicklecellsanemi och nedsatt njurfunktion skall när så är möjligt hålla en total hemoglobinkoncentration mellan 7 och 9 g/dl.

Erfarenhet hos barn är begränsad.

På grund av begränsad erfarenhet har inte effekt och säkerhet för Dynepo utvärderats hos patienter med försämrad leverfunktion.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

Okontrollerad hypertension.

4.4 Varningar och försiktighet

Hos patienter med kronisk njursvikt bör underhållskoncentrationer av hemoglobin inte överskrida den övre gränsen för målkoncentrationer av hemoglobin som rekommenderas i avsnitt 4.2.

I kliniska prövningar observerades en ökad risk för dödsfall och allvarliga kardiovaskulära händelser när erytropoesstimulerande ämnen (erythropoiesis stimulating agents (ESAs)) administrerades för att uppnå en hemoglobinhalt över 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrollerade kliniska prövningar har inte visat signifikanta fördelar som kan hänföras till administrering av epoetiner när hemoglobinkoncentrationer ökar bortom den nivå som krävs för att kontrollera symtom på anemi och för att undvika blodtransfusion.

Hypertension

De flesta patienter med kronisk njursvikt har hypertension i anamnesen. Patienter som behandlas med Dynepo kan därför få ökat blodtryck eller en försämring av existerande hypertension. Därför skall patienter som behandlas med Dynepo följas noggrant och blodtrycket kontrolleras väl. Blodtrycket skall kontrolleras innan och under behandling för att undvika akuta komplikationer såsom hypertensiv encefalopati och relaterade komplikationer (krampanfall, stroke). Om dessa reaktioner inträffar kräver de omedelbar läkarhjälp och intensivvård. Särskild uppmärksamhet skall ges plötslig, skarp migränliknande huvudvärk som är en eventuell varningssignal.

Ökning av blodtrycket kan kräva behandling med antihypertensiva läkemedel. Dessutom bör en minskning av dosen Dynepo övervägas. Om blodtrycket förblir högt, kan ett tillfälligt avbrytande av behandlingen krävas.

När hypertensionen är under kontroll med en mer intensiv behandling kan behandling med Dynepo åter påbörjas med en reducerad dos.

Järnutvärdering

Under behandling med Dynepo kan absolut eller funktionell järnbrist utvecklas. Detta är den vanligaste orsaken till ett icke fullständigt svar på erythropoetin-behandlingen. Därför skall patientens järndepå, inkluderande transferrinmättnad och serumferritin, utvärderas innan och under behandling. Transferrinmättnaden skall vara minst 20% och ferritin minst 100 ng/ml. Om transferrinmättnaden faller under 20%, eller om ferritin faller under 100 ng/ml, skall järn ges. I stort sett alla patienter kommer att behöva järntillskott för att öka eller bibehålla transferrinmättnad och ferritin till nivåer som stödjer erythropoesen stimulerad av Dynepo.

Anemi hos epoetin-resistenta eller hyporesponsiva patienter som inte svarar på 20 000 IU/vecka ska undersökas samt remitteras till hematolog.

Hos patienter utan järnbrist med otillräckligt svar på Dynepo-behandling skall följande förhållanden utredas och behandlas, om lämpligt:

- Infektion/inflammation
- Ockult blodförlust
- Hyperparathyroidism/osteitis fibrosa cystica
- Aluminiumförgiftning
- Hemoglobinopati såsom thalassemi eller sicklecellsanemi
- Vitaminbrist, såsom folsyra- eller vitamin B12-brist
- Hemolys
- Maligna sjukdomar inklusive multipelt myelom och myelodysplastiskt syndrom
- Malnutrition.

Laboratoriekontroll

Det rekommenderas att en blodstatus/differentialräkning görs regelbundet.

Hemoglobinnivån skall bestämmas en gång i veckan tills dess att den stabiliserats inom det föreslagna intervallet och underhållningsdosen fastställts. Även efter varje dosjustering skall hemoglobinnivån bestämmas en gång i veckan tills dess att den stabiliserats inom målintervallet. Hemoglobinnivån skall därefter kontrolleras med regelbundna intervall.

Serumprover av kreatinin och kalium skall kontrolleras regelbundet under behandling med Dynepo.

Övrigt

Trots att det inte har observerats med Dynepo men då anafylaktiska reaktioner kan inträffa med erythropoetin rekommenderas att den första dosen administreras under medicinsk övervakning.

Användning av Dynepo hos nefrosklerotiska patienter som ännu inte genomgår dialys skall bestämmas individuellt eftersom en påskyndning av progressen av njursvikt inte säkert kan uteslutas.

Under hemodialys kan patienter behandlade med Dynepo kräva ökad antikoagulationsbehandling för att förhindra trombosbildning i den arteriovenösa shunten.

Felanvändning av epoetin på friska personer kan leda till överdriven ökning av hemoglobin och hematokrit. Detta kan leda till livshotande kardiovaskulära komplikationer.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Inga interaktioner har rapporterats under behandling med Dynepo i samband med kliniska studier.

4.6 Graviditet och amning

Graviditet: Djurstudier är ofullständiga vad gäller effekter på graviditet (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. Förskrivning till gravida kvinnor skall ske med försiktighet. Vid användning under graviditet bör samtidig järnsubstitution till modern övervägas.

Amning: Det är okänt om Dynepo utsöndras i modersmjölk. Då många substanser utsöndras i modersmjölk ska försiktighet iakttas när Dynepo ges till ammande mödrar.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Dynepo har inga eller obetydliga effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Ungefär 10 % av patienterna kan förväntas uppleva biverkningar. De mest vanliga är hypertoni, accessrelaterad trombos och huvudvärk. Klinisk erfarenhet med epoetiner tyder på att risken för hypertoni och trombos kan sänkas genom att titrera dosen för att upprätthålla hemoglobinnivåer mellan 10 och 12 g/dl.

Biverkningarna som upplevdes under behandling med Dynepo ordnas efter frekvens i tabellen nedan. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensgrupp efter fallande allvarlighetsgrad.

<u>Kroppssystem</u>	<u>Vanlig</u> (>1/100, <1/10)	<u>Mindre vanlig</u> (>1/1,000, <1/100)	<u>Sällsynt</u> (>1/10,000, <1/1000)
Blodet och lymfsystemet:		Polycytemi Trombocytos	
Centrala och perifera nervsystemet:	Huvudvärk		Konvulsioner
Blodkärl:	Hypertoni		
Magtarmkanalen:		Diarré Illamående	
Hud och subkutan vävnad:		Pruritus	
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället:	Accessrelaterad trombos	Smärta Reaktion vid injektionsstället (t.ex. smärta, blödning) influensaliknande syndrom	

Förhöjda serumvärden av kreatinin och kalium har observerats (se avsnitt 4.4).

4.9 Överdoser

Den maximala dosen epoetin delta som säkert kan administreras i enstaka eller multipla doser har inte fastställts.

Behandling kan resultera i polycytemi om hemoglobin/hematokrit inte följs noggrant och dosen justeras. Om det föreslagna målintervallat överskrids skall behandling med epoetin delta tillfälligt avbrytas tills dess att hemoglobin/hematokrit återgår till det föreslagna målintervallat. Epoetin delta kan sedan återinsättas med en lägre dos (se avsnitt 4.2).

Om allvarlig polycytemi inträffar, kan konventionella metoder (flebotomi) vara nödvändiga för att minska hemoglobinnivåerna.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid anemier, ATC-kod: B03XA.

Erytropoetin är ett glykoprotein som stimulerar bildning av erythrocyter från prekursorer från stamceller i benmärgen. Det fungerar som mitos-stimulerande faktor och differentieringshormon.

Den biologiska effekten av erytropoetin har visats vid intravenös och subkutan administrering i flera djurmodeller *in vivo* (råtta och hund). Vid administration av epoetin delta ökar antalet erythrocyter, Hb-värden och retikulocytantal liksom ⁵⁹Fe-inkorporeringshastigheten.

Under de kliniska studierna var det inget i det kliniska svaret som tydde på utveckling av neutraliserande antikroppar mot epoetin delta hos människa.

När administrationen stoppas, återvänder de erytropoetiska parametrarna till basnivån inom återhämningsperioden på 1-3 månader. Subkutan administration resulterar i ett mönster av erytropoetisk stimulering liknande det vid intravenös administration.

Patienter med cancer

Dynepo är inte indicerat för behandling av anemi i samband med cancer

Epoetiner är tillväxtfaktorer som främst stimulerar produktionen av röda blodkroppar. Erytropoetin-receptorer kan uttryckas på ytan av flera olika typer av tumörceller.

Överlevnad och tumörprogression har undersökts i fem stora kontrollerade studier med epoetin alfa, beta och darbepoetin alfa där 2 833 patienter deltog, av vilka fyra var dubbelblinda, placebo-kontrollerade studier och en var en öppen studie. Två av studierna rekryterade patienter som behandlades med kemoterapi. I två studier var målkoncentrationerna för hemoglobin >13 g/dl; i de återstående tre studierna var de 12-14 g/dl. I den öppna studien förelåg ingen skillnad på total överlevnad mellan patienter behandlade med rekombinant humant erytropoetin och kontroller. I de fyra placebokontrollerade studierna låg riskkvoten för total överlevnad mellan 1,25 och 2,47 till förmån för kontroller. Dessa studier har visat en konsekvent, oförklarad, statistiskt signifikant överskottsmortalitet hos patienter med anemi i samband med olika vanliga cancer och som har fått rekombinant humant erytropoetin jämfört med kontroller. Totalt överlevnadsutfall i prövningarna kan inte tillfredsställande förklaras med skillnader i förekomst av trombos och relaterade komplikationer mellan de som fått rekombinant humant erytropoetin och de i kontrollgruppen.

En systematisk granskning av mer än 9 000 cancerpatienter som deltog i 57 kliniska prövningar, har också utförts. Metaanalys av total överlevnadsdata gav en uppskattad riskkvot på 1,08 till förmån för kontroller (95 % KI: 0,99; 1,18; 42 prövningar och 8 167 patienter). En ökad, relativ risk för

tromboemboliska händelser (RR 1,67; 95 % KI: 1,35; 2,06; 35 prövningar och 6 769 patienter) observerades hos patienter behandlade med rekombinant humant erythropoetin. Det finns därmed konsekventa belägg för att en avsevärd fara föreligger för patienter med cancer som behandlas med rekombinant humant erythropoetin. Det är oklart i vilken utsträckning resultatet är av betydelse för administrering av rekombinant humant erythropoetin till patienter med cancer, behandlade med kemoterapi för att uppnå hemoglobinkoncentrationer lägre än 13 g/dl, eftersom få patienter med dessa egenskaper ingick i granskade data. Överlevnadsutfall och tumörprogression hos cancerpatienter som behandlas med Dynepo för anemi i samband med kronisk njursvikt har ej undersökts. Det är oklart i vilken utsträckning resultatet som observerades i ovannämnda kliniska prövningar gäller denna patientgrupp, särskilt med tanke på att doserna som administreras vid njurindikationen är lägre än vid cancerindikationen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för erythropoetin efter administration av epoetin delta har studerats hos både friska frivilliga samt hos patienter med kronisk njursvikt. Efter intravenösa doser liknar distributionsvolymen den totala blodvolymen och varierar från 0,0063 till 0,097 l/kg. Halveringstiden varierar från 4,7 till 13,2 timmar hos patienter. Halveringstiden är ca 50% kortare hos friska personer. Mätbara koncentrationer av erythropoetin bibehålls i serum i åtminstone 24 timmar efter doser från cirka 50 IU/kg till 300 IU/kg. Exponering av erythropoetin efter administration av epoetin delta ökar proportionerligt hos patienter som fått intravenösa doser om 50 IU/kg till 300 IU/kg. Ingen ackumulering av epoetin delta observerades efter upprepad intravenös administration tre gånger i veckan.

Peak serumkoncentrationerna för subkutant administrerat epoetin delta inträffar mellan 8 och 36 timmar efter injektion. Halveringstiden för subkutant administrerat epoetin delta är förlängd jämfört med intravenös administration och varierar mellan 27 till 33 timmar hos patienter. Biotillgängligheten för subkutant administrerat epoetin delta ligger mellan 26% och 36%.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Djurstudier som utfördes både med Dynepo och erythropoetin alfa på dräktiga råttor och kaniner visade inte någon teratogen effekt, men indikerade klassrelaterade reversibla effekter på tillväxt och hematopoes hos avkomman.

Effekterna i icke-kliniska studier observerades endast vid exponeringar som ansågs vara tillräckligt mycket högre än den maximala humana exponeringen, vilket indikerar föga relevans för klinisk användning.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumdivätefosfatmonohydrat
Dinatriumfosfatheptahydrat
Polysorbat 20
Natriumklorid
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 C–8 C). Får ej frysas. Förvara sprutorna i ytterkartongen för att skydda mot ljus.

Öppnade förfyllda sprutor kan förvaras utanför kylskåp men vid högst 25°C under maximalt 5 dagar. Den reviderade utgångsdagen för förvaring vid högst 25°C får inte överskrida utgångsdagen som angetts i enlighet med hållbarheten på 24 månader. Efter 5 dagars förvaring vid högst 25°C måste de förfyllda sprutorna kastas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förfylld typ 1 glasspruta med bromobutylgummipropp, 27 G (gauge) nål av rostfritt stål med hårt kanylskydd av naturgummi och polystyren, polystyrenkolvstav och kanylsäkerhetsskydd..
Förpackningar om 6 förfyllda sprutor finns tillgängliga.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

Vid subkutan administrering skall injektionsstället ändras från gång till gång.

Kontrollera den förfyllda sprutan före användning. Använd inte Dynepo, om lösningen inte är klar, färglös och vattenliknande, eller om den innehåller synliga fasta partiklar. Skaka inte sprutan. Längre kraftig skakning kan denaturera den aktiva substansen.

Sprutan är förmonterad med ett kanylsäkerhetsskydd för att förhindra kanylstickskador. Detta påverkar inte sprutans normala funktion och sprutan kan roteras i apparaten. Administrera erforderlig dos. När injektionen har administrerats kommer kanylsäkerhetsskyddet att skydda kanylen när kolven släpps. Låt sprutan förflytta sig uppåt tills hela kanylen är skyddad.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/02/211/012

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 18 mars 2002
Datum för förnyat godkännande: 18 mars 2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Utförlig information om detta läkemedel finns tillgänglig på EMEAs hemsida
<http://www.emea.europa.eu>

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dynepo 10 000 IU/0,5 ml, injektionsvätska, lösning i förfylld spruta.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Förfylld spruta innehållande 10 000 IU per 0,5 ml dos (20 000 IU/ml) av den aktiva substansen delta. Epoetin delta framställs i humana celler (HT-1080) med genaktiveringsteknik. För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta.

Klar, färglös och vattenliknande.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Dynepo är indicerat för behandling av symtomatisk anemi associerad med kronisk njursvikt hos vuxna patienter. Det kan användas för patienter som genomgår dialys samt för patienter som inte genomgår dialys.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Dynepo skall påbörjas av läkare med erfarenhet av behandling av anemi associerad med kronisk njursvikt..

Doseringen av Dynepo måste justeras individuellt för att bibehålla hemoglobinnivån inom intervallet 10-12 g/dl.

Anemisyntom och sequelae kan variera med ålder, kön och total sjukdomsburda. En läkarbedömning av den enskilda patientens kliniska förlopp och tillstånd är nödvändig. Dynepo ska administreras antingen subkutant eller intravenöst för att öka hemoglobinhalten till högst 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutan användning är att föredra till patienter som inte får hemodialys för att undvika att sticka hål på perifera vener.

På grund av intrapatientvariabilitet kan individuella hemoglobinvärden för en patient tillfälligt över- och underskrida den önskade hemoglobinnivån. Hemoglobinvariabilitet bör åtgärdas med dosanpassning och bör eftersträva en hemoglobinhalt mellan 10 g/dl (6,2 mmol/dl) och 12 g/dl (7,5 mmol/l). En hemoglobinnivå som förblir över 12 g/dl (7,5 mmol/l) ska undvikas. Riktlinjer för lämplig dosjustering när hemoglobinvärden överskridande 12 g/dl (7,5 mmol/l) observeras, beskrivs nedan (se avsnittet Dosanpassning nedan).

En hemoglobinökning över 2 g/dl (1,25 mmol/l) över en fyraveckorsperiod ska undvikas. Om detta inträffar ska lämplig dosjustering göras enligt medföljande information.

Patienter bör övervakas noggrant för att säkerställa att den lägsta godkända dosen av Dynepo används för att ge fullgod kontroll av symtom på anemi.

Dosanpassning

Begynnelsesdosen är 50 IU/kg tre gånger i veckan vid intravenös administrering. 50 IU/kg två gånger i veckan vid subkutan administrering.

Under de tre första månaderna efter påbörjad peritoneal dialys inträffar ofta en ökning av hemoglobin. Det är då eventuellt inte nödvändigt att använda erythropoetin.

Innan justering av dosen görs skall det gå tillräckligt lång tid för att bestämma patientens svar på en dos av Dynepo. På grund av tiden som krävs för erythropoes, kan ett intervall om cirka 4 veckor gå mellan dosjustering (initiering, ökning, minskning eller avslutande) och en signifikant ändring av hemoglobin. Som en följd av detta skall dosjusteringar inte göras oftare än en gång per månad såvida det inte är kliniskt indicerat.

Dosen ska minskas med 25-50 % eller tillfälligt sättas ut och sedan återinsättas med en lägre dos om:

- hemoglobinnivån når ≥ 12 g/dl, eller
- ökningstakten av hemoglobinnivån är större än 2 g/dl under en period av 4 veckor.

Dosen ska ökas med 25-50 % om:

- hemoglobinnivån ligger under < 10 g/dl och
- ökningstakten av hemoglobinnivån är mindre än 0,7 g/dl under en period av 4 veckor.

Administrering

Dynepo kan administreras intravenöst eller subkutant. Subkutan självadministrering kan användas efter utbildning av hälsovårdspersonal.

Den veckodos som behövs av Dynepo är lägre när Dynepo administreras subkutant jämfört med om det administreras intravenöst.

För subkutana injektioner bör kanylens hela längd föras in vinkelrätt i ett hudveck som hålls mellan tumme och pekfinger, hudveckket bör hållas under hela injektionen.

Kassera sprutan efter användning.

Särskilda populationer

Dynepo är inte indicerat för hanteringen av anemi i samband med cancer.

Ingen dosjustering är nödvändig för äldre patienter.

Patienter med homozygot sicklecellsanemi och nedsatt njurfunktion skall när så är möjligt hålla en total hemoglobinkoncentration mellan 7 och 9 g/dl.

Erfarenhet hos barn är begränsad.

På grund av begränsad erfarenhet har inte effekt och säkerhet för Dynepo utvärderats hos patienter med försämrad leverfunktion.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

Okontrollerad hypertension.

4.4 Varningar och försiktighet

Hos patienter med kronisk njursvikt bör underhållskoncentrationer av hemoglobin inte överskrida den övre gränsen för målkoncentrationer av hemoglobin som rekommenderas i avsnitt 4.2.

I kliniska prövningar observerades en ökad risk för dödsfall och allvarliga kardiovaskulära händelser när erythropoesstimulerande ämnen (erythropoiesis stimulating agents (ESAs)) administrerades för att uppnå en hemoglobinhalt över 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrollerade kliniska prövningar har inte visat signifikanta fördelar som kan hänföras till administrering av epoetiner när hemoglobinkoncentrationer ökar bortom den nivå som krävs för att kontrollera symtom på anemi och för att undvika blodtransfusion.

Hypertension

De flesta patienter med kronisk njursvikt har hypertension i anamnesen. Patienter som behandlas med Dynepo kan därför få ökat blodtryck eller en försämring av existerande hypertension. Därför skall patienter som behandlas med Dynepo följas noggrant och blodtrycket kontrolleras väl. Blodtrycket skall kontrolleras innan och under behandling för att undvika akuta komplikationer såsom hypertensiv encefalopati och relaterade komplikationer (krampanfall, stroke). Om dessa reaktioner inträffar kräver de omedelbar läkarhjälp och intensivvård. Särskild uppmärksamhet skall ges plötslig, skarp migränliknande huvudvärk som är en eventuell varningssignal.

Ökning av blodtrycket kan kräva behandling med antihypertensiva läkemedel. Dessutom bör en minskning av dosen Dynepo övervägas. Om blodtrycket förblir högt, kan ett tillfälligt avbrytande av behandlingen krävas.

När hypertensionen är under kontroll med en mer intensiv behandling kan behandling med Dynepo åter påbörjas med en reducerad dos.

Järnutvärdering

Under behandling med Dynepo kan absolut eller funktionell järnbrist utvecklas. Detta är den vanligaste orsaken till ett icke fullständigt svar på erythropoetin-behandlingen. Därför skall patientens järndepå, inkluderande transferrinmättnad och serumferritin, utvärderas innan och under behandling. Transferrinmättnaden skall vara minst 20% och ferritin minst 100 ng/ml. Om transferrinmättnaden faller under 20%, eller om ferritin faller under 100 ng/ml, skall järn ges. I stort sett alla patienter kommer att behöva järntillskott för att öka eller bibehålla transferrinmättnad och ferritin till nivåer som stödjer erythropoesen stimulerad av Dynepo.

Anemi hos epoetin-resistenta eller hyporesponsiva patienter som inte svarar på 20 000 IU/vecka ska undersökas samt remitteras till hematolog.

Hos patienter utan järnbrist med otillräckligt svar på Dynepo-behandling skall följande förhållanden utredas och behandlas, om lämpligt:

- Infektion/inflammation
- Ockult blodförlust
- Hyperparathyroidism/osteitis fibrosa cystica
- Aluminiumförgiftning
- Hemoglobinopati såsom thalassemi eller sicklecellsanemi
- Vitaminbrist, såsom folsyra- eller vitamin B12-brist
- Hemolys
- Maligna sjukdomar inklusive multipelt myelom och myelodysplastiskt syndrom
- Malnutrition.

Laboratoriekontroll

Det rekommenderas att en blodstatus/differentialräkning görs regelbundet.

Hemoglobinnivån skall bestämmas en gång i veckan tills dess att den stabiliserats inom det föreslagna intervallet och underhållningsdosen fastställts. Även efter varje dosjustering skall hemoglobinnivån bestämmas en gång i veckan tills dess att den stabiliserats inom målintervallet. Hemoglobinnivån skall därefter kontrolleras med regelbundna intervall.

Serumprover av kreatinin och kalium skall kontrolleras regelbundet under behandling med Dynepo.

Övrigt

Trots att det inte har observerats med Dynepo men då anafylaktiska reaktioner kan inträffa med erythropoetin rekommenderas att den första dosen administreras under medicinsk övervakning.

Användning av Dynepo hos nefrosklerotiska patienter som ännu inte genomgår dialys skall bestämmas individuellt eftersom en påskyndning av progressen av njursvikt inte säkert kan uteslutas.

Under hemodialys kan patienter behandlade med Dynepo kräva ökad antikoagulationsbehandling för att förhindra trombosbildning i den arteriovenösa shunten.

Felanvändning av epoetin på friska personer kan leda till överdriven ökning av hemoglobin och hematokrit. Detta kan leda till livshotande kardiovaskulära komplikationer.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Inga interaktioner har rapporterats under behandling med Dynepo i samband med kliniska studier.

4.6 Graviditet och amning

Graviditet: Djurstudier är ofullständiga vad gäller effekter på graviditet (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. Förskrivning till gravida kvinnor skall ske med försiktighet. Vid användning under graviditet bör samtidig järnsubstitution till modern övervägas.

Amning: Det är okänt om Dynepo utsöndras i modersmjölk. Då många substanser utsöndras i modersmjölk ska försiktighet iaktas när Dynepo ges till ammande mödrar.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Dynepo har inga eller obetydliga effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Ungefär 10 % av patienterna kan förväntas uppleva biverkningar. De mest vanliga är hypertoni, accessrelaterad trombos och huvudvärk. Klinisk erfarenhet med epoetiner tyder på att risken för hypertoni och trombos kan sänkas genom att titrera dosen för att upprätthålla hemoglobinnivåer mellan 10 och 12 g/dl.

Biverkningarna som upplevdes under behandling med Dynepo ordnas efter frekvens i tabellen nedan. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensgrupp efter fallande allvarlighetsgrad.

<u>Kroppssystem</u>	<u>Vanlig</u> (>1/100, <1/10)	<u>Mindre vanlig</u> (>1/1,000, <1/100)	<u>Sällsynt</u> (>1/10,000, <1/1000)
Blodet och lymfsystemet:		Polycytemi Trombocytos	
Centrala och perifera nervsystemet:	Huvudvärk		Konvulsioner
Blodkärl:	Hypertoni		
Magtarmkanalen:		Diarré Illamående	
Hud och subkutan vävnad:		Pruritus	
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället:	Accessrelaterad trombos	Smärta Reaktion vid injektionsstället (t.ex. smärta, blödning) influensaliknande syndrom	

Förhöjda serumvärden av kreatinin och kalium har observerats (se avsnitt 4.4).

4.9 Överdoser

Den maximala dosen epoetin delta som säkert kan administreras i enstaka eller multipla doser har inte fastställts.

Behandling kan resultera i polycytemi om hemoglobin/hematokrit inte följs noggrant och dosen justeras. Om det föreslagna målintervallet överskrids skall behandling med epoetin delta tillfälligt avbrytas tills dess att hemoglobin/hematokrit återgår till det föreslagna målintervallet. Epoetin delta kan sedan återinsättas med en lägre dos (se avsnitt 4.2).

Om allvarlig polycytemi inträffar, kan konventionella metoder (flebotomi) vara nödvändiga för att minska hemoglobinnivåerna.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid anemier, ATC-kod: B03XA.

Erytropoetin är ett glykoprotein som stimulerar bildning av erythrocyter från prekursorer från stamceller i benmärgen. Det fungerar som mitos-stimulerande faktor och differentieringshormon.

Den biologiska effekten av erytropoetin har visats vid intravenös och subkutan administrering i flera djurmodeller *in vivo* (råtta och hund). Vid administration av epoetin delta ökar antalet erythrocyter, Hb-värden och retikulocytantal liksom ⁵⁹Fe-inkorporeringshastigheten.

Under de kliniska studierna var det inget i det kliniska svaret som tydde på utveckling av neutraliserande antikroppar mot epoetin delta hos människa.

När administrationen stoppas, återvänder de erytropoetiska parametrarna till basnivån inom återhämningsperioden på 1-3 månader. Subkutan administration resulterar i ett mönster av erytropoetisk stimulering liknande det vid intravenös administration.

Patienter med cancer

Dynepo är inte indicerat för behandling av anemi i samband med cancer

Epoetiner är tillväxtfaktorer som främst stimulerar produktionen av röda blodkroppar. Erytropoetin-receptorer kan uttryckas på ytan av flera olika typer av tumörceller.

Överlevnad och tumörprogression har undersökts i fem stora kontrollerade studier med epoetin alfa, beta och darbepoetin alfa där 2 833 patienter deltog, av vilka fyra var dubbelblinda, placebo-kontrollerade studier och en var en öppen studie. Två av studierna rekryterade patienter som behandlades med kemoterapi. I två studier var målkoncentrationerna för hemoglobin >13 g/dl; i de återstående tre studierna var de 12-14 g/dl. I den öppna studien förelåg ingen skillnad på total överlevnad mellan patienter behandlade med rekombinant humant erytropoetin och kontroller. I de fyra placebokontrollerade studierna låg riskkvoten för total överlevnad mellan 1,25 och 2,47 till förmån för kontroller. Dessa studier har visat en konsekvent, oförklarad, statistiskt signifikant överskottsmortalitet hos patienter med anemi i samband med olika vanliga cancer och som har fått rekombinant humant erytropoetin jämfört med kontroller. Totalt överlevnadsutfall i prövningarna kan inte tillfredsställande förklaras med skillnader i förekomst av trombos och relaterade komplikationer mellan de som fått rekombinant humant erytropoetin och de i kontrollgruppen.

En systematisk granskning av mer än 9 000 cancerpatienter som deltog i 57 kliniska prövningar, har också utförts. Metaanalys av total överlevnadsdata gav en uppskattad riskkvot på 1,08 till förmån för kontroller (95 % KI: 0,99; 1,18; 42 prövningar och 8 167 patienter). En ökad, relativ risk för

tromboemboliska händelser (RR 1,67; 95 % KI: 1,35; 2,06; 35 prövningar och 6 769 patienter) observerades hos patienter behandlade med rekombinant humant erythropoetin. Det finns därmed konsekventa belägg för att en avsevärd fara föreligger för patienter med cancer som behandlas med rekombinant humant erythropoetin. Det är oklart i vilken utsträckning resultatet är av betydelse för administrering av rekombinant humant erythropoetin till patienter med cancer, behandlade med kemoterapi för att uppnå hemoglobinkoncentrationer lägre än 13 g/dl, eftersom få patienter med dessa egenskaper ingick i granskade data. Överlevnadsutfall och tumörprogression hos cancerpatienter som behandlas med Dynepo för anemi i samband med kronisk njursvikt har ej undersökts. Det är oklart i vilken utsträckning resultatet som observerades i ovannämnda kliniska prövningar gäller denna patientgrupp, särskilt med tanke på att doserna som administreras vid njurindikationen är lägre än vid cancerindikationen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för erythropoetin efter administration av epoetin delta har studerats hos både friska frivilliga samt hos patienter med kronisk njursvikt. Efter intravenösa doser liknar distributionsvolymen den totala blodvolymen och varierar från 0,0063 till 0,097 l/kg. Halveringstiden varierar från 4,7 till 13,2 timmar hos patienter. Halveringstiden är ca 50% kortare hos friska personer. Mätbara koncentrationer av erythropoetin bibehålls i serum i åtminstone 24 timmar efter doser från cirka 50 IU/kg till 300 IU/kg. Exponering av erythropoetin efter administration av epoetin delta ökar proportionerligt hos patienter som fått intravenösa doser om 50 IU/kg till 300 IU/kg. Ingen ackumulering av epoetin delta observerades efter upprepad intravenös administration tre gånger i veckan.

Peak serumkoncentrationerna för subkutant administrerat epoetin delta inträffar mellan 8 och 36 timmar efter injektion. Halveringstiden för subkutant administrerat epoetin delta är förlängd jämfört med intravenös administration och varierar mellan 27 till 33 timmar hos patienter. Biotillgängligheten för subkutant administrerat epoetin delta ligger mellan 26% och 36%.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Djurstudier som utfördes både med Dynepo och erythropoetin alfa på dräktiga råttor och kaniner visade inte någon teratogen effekt, men indikerade klassrelaterade reversibla effekter på tillväxt och hematopoes hos avkomman.

Effekterna i icke-kliniska studier observerades endast vid exponeringar som ansågs vara tillräckligt mycket högre än den maximala humana exponeringen, vilket indikerar föga relevans för klinisk användning.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumdivätefosfatmonohydrat
Dinatriumfosfatheptahydrat
Polysorbat 20
Natriumklorid
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 C–8 C). Får ej frysas. Förvara sprutorna i ytterkartongen för att skydda mot ljus.

Öppnade förfyllda sprutor kan förvaras utanför kylskåp men vid högst 25°C under maximalt 5 dagar. Den reviderade utgångsdagen för förvaring vid högst 25°C får inte överskrida utgångsdagen som angetts i enlighet med hållbarheten på 24 månader. Efter 5 dagars förvaring vid högst 25°C måste de förfyllda sprutorna kastas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förfylld typ 1 glasspruta med bromobutylgummipropp, 27 G (gauge) nål av rostfritt stål med hårt kanylskydd av naturgummi och polystyren, polystyrenkolvstav och kanylsäkerhetsskydd.
Förpackningar om 6 förfyllda sprutor finns tillgängliga.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

Vid subkutan administrering skall injektionsstället ändras från gång till gång.

Kontrollera den förfyllda sprutan före användning. Använd inte Dynepo, om lösningen inte är klar, färglös och vattenliknande, eller om den innehåller synliga fasta partiklar. Skaka inte sprutan. Längre kraftig skakning kan denaturera den aktiva substansen.

Sprutan är förmonterad med ett kanylsäkerhetsskydd för att förhindra kanylstickskador. Detta påverkar inte sprutans normala funktion och sprutan kan roteras i apparaten. Administrera erforderlig dos. När injektionen har administrerats kommer kanylsäkerhetsskyddet att skydda kanylen när kolven släpps. Låt sprutan förflytta sig uppåt tills hela kanylen är skyddad.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/02/211/005

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 18 mars 2002
Datum för förnyat godkännande: 18 mars 2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Utförlig information om detta läkemedel finns tillgänglig på EMEAs hemsida
<http://www.emea.europa.eu>

BILAGA II

**A. TILLVERKARE AV DET AKTIVA INNEHÅLLSÄMNET AV BIOLOGISKT URSPRUNG
OCH INNEHAVAREN AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR
FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKST URSPRUNG OCH INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkaren av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE FÖRORDNANDE OCH ANVÄNDNING SOM ÅLAGTS INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumé Avsnitt 4.2).

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

Ej relevant

- **ÖVRIGA VILLKOR**

Innehavaren av godkännandet för försäljning förbinder sig att utföra de studier och ytterligare farmakovigilansaktiviteter som beskrivs i farmakovigilansplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan bör uppgöras enligt kommitténs för humanläkemedel (CHMP) riktlinjer gällande riskhanteringssystem för läkemedel för humant bruk, förutom att rutinuppdateringar av riskhanteringsplanen bör uppgöras årligen fram till inledningen av treårs cykeln för de periodiska säkerhetsuppdateringsrapporterna (PSUR).

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. MÄRKNING

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Dynepo 1 000 IU/0,5 ml
injektionsvätska, lösning, förfylld spruta
Epoetin delta

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Förfylld spruta innehållande 1 000 IU per 0,5 ml dos (2 000 IU/ml) av den aktiva substansen epoetin delta.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Monobasisk natriumfosfat (monohydrat), dibasisk natriumfosfat (heptahydrat)
polysorbat 20, natriumklorid, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning
0,5 ml epoetin delta i en förfylld spruta: förpackning om 6 st.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös eller subkutan användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Använd endast klar och färglös lösning.
Läs bipacksedeln före användning.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp (2 C–8 C).
Får ej frysas. Förvara sprutorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Endast för engångsbruk. Eventuell kvarvarande vätska skall inte användas.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/02/211/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

Dynepo 1000

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dynepo 1 000 IU/0,5 ml
Injektion
Epoetin delta

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGEN

SPRUTMÄRKNING

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Dynepo 1 000 IU/0,5 ml
Injektionsvätska
Epoetin delta
IV/SC

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. NUMMER PÅ TILLVERKNINGSSATS

Lot

5. MÄNGDANGIVELSE UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,5 ml (2 000 IU/ml)

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Dynepo 2 000 IU/0,5 ml
injektionsvätska, lösning, förfylld spruta
Epoetin delta

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Förfylld spruta innehållande 2 000 IU per 0,5 ml dos (4 000 IU/ml) av den aktiva substansen epoetin delta.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Monobasisk natriumfosfat (monohydrat), dibasisk natriumfosfat (heptahydrat)
polysorbat 20, natriumklorid, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning
0,5 ml epoetin delta i en förfylld spruta: förpackning om 6 st.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös eller subkutan användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR, OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Använd endast klar och färglös lösning.
Läs bipacksedeln före användning.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp (2 C–8 C).
Får ej frysas. Förvaras sprutorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Endast för engångsbruk. Eventuell kvarvarande vätska skall inte användas.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/02/211/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

Dynepo 2000

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dynepo 2 000 IU/0,5 ml
Injektion
Epoetin delta

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGEN

SPRUTMÄRKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Dynepo 2 000 IU/0,5 ml
Injektionsvätska
Epoetin delta
IV/SC

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. NUMMER PÅ TILLVERKNINGSSATS

Lot

5. MÄNGDANGIVELSE UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,5 ml (4 000 IU/ml)

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Dynepo 3 000 IU/0,3 ml
Injektionsvätska, lösning, förfylld spruta
Epoetin delta

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Förfylld spruta innehållande 3 000 IU per 0,3 ml dos (10 000 IU/ml) av den aktiva substansen epoetin delta.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Monobasisk natriumfosfat (monohydrat), dibasisk natriumfosfat (heptahydrat)
polysorbat 20, natriumklorid, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning
0,3 ml epoetin delta i en förfylld spruta: förpackning om 6 st.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös eller subkutan användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Använd endast klar och färglös lösning.
Läs bipacksedeln före användning.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp (2 C–8 C).
Får ej frysas. Förvaras sprutorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Endast för engångsbruk. Eventuell kvarvarande vätska skall inte användas.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/02/211/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

Dynepo 3000

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dynepo 3 000 IU/0,3 ml
Injektion
Epoetin delta

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGEN

SPRUTMÄRKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Dynepo 3 000 IU/0,3 ml
injektionsvätska, lösning, förfylld spruta
Epoetin delta
IV/SC

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. NUMMER PÅ TILLVERKNINGSSATS

Lot

5. MÄNGDANGIVELSE UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,3 ml (10 000 IU/ml)

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Dynepo 4 000 IU/0,4 ml
Injektionsvätska, lösning, förfylld spruta
Epoetin delta

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Förfylld spruta innehållande 4 000 IU per 0,4 ml dos (10 000 IU/ml) av den aktiva substansen epoetin delta.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Monobasisk natriumfosfat (monohydrat), dibasisk natriumfosfat (heptahydrat)
polysorbat 20, natriumklorid, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning
0,4 ml epoetin delta i en förfylld spruta: förpackning om 6 st.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös eller subkutan användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Använd endast klar och färglös lösning.
Läs bipacksedeln före användning.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp (2 C–8 C).
Får ej frysas. Förvaras sprutorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Endast för engångsbruk. Eventuell kvarvarande vätska skall inte användas.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/02/211/004

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

Dynepo 4000

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dynepo 4 000 IU/0,4 ml
Injektion
Epoetin delta

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGEN

SPRUTMÄRKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Dynepo 4 000 IU/0,4 ml
Injektionsvätska
Epoetin delta
IV/SC

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. NUMMER PÅ TILLVERKNINGSSATS

Lot

5. MÄNGDANGIVELSE UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,4 ml (10 000 IU/ml)

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Dynepo 5 000 IU/0,5 ml
Injektionsvätska, lösning, förfylld spruta
Epoetin delta

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Förfylld spruta innehållande 5 000 IU per 0,5 ml dos (10 000 IU/ml) av den aktiva substansen epoetin delta.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Monobasisk natriumfosfat (monohydrat), dibasisk natriumfosfat (heptahydrat)
polysorbat 20, natriumklorid, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning
0,5 ml epoetin delta i en förfylld spruta: förpackning om 6 st.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös eller subkutan användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Använd endast klar och färglös lösning.
Läs bipacksedeln före användning.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp (2 C–8 C).
Får ej frysas. Förvaras sprutorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Endast för engångsbruk. Eventuell kvarvarande vätska skall inte användas.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/02/211/010

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

Dynepo 5000

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dynepo 5 000 IU/0,5 ml
Injektion
Epoetin delta

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGEN

SPRUTMÄRKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Dynepo 5 000 IU/0,5 ml
Injektionsvätska
Epoetin delta
IV/SC

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. NUMMER PÅ TILLVERKNINGSSATS

Lot

5. MÄNGDANGIVELSE UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,5 ml (10 000 IU/ml)

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Dynepo 6 000 IU/0,3 ml
Injektionsvätska, lösning, förfylld spruta
Epoetin delta

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Förfylld spruta innehållande 6 000 IU per 0,3 ml dos (20 000 IU/ml) av den aktiva substansen epoetin delta.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Monobasisk natriumfosfat (monohydrat), dibasisk natriumfosfat (heptahydrat)
polysorbat 20, natriumklorid, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning
0,3 ml epoetin delta i en förfylld spruta: förpackning om 6 st.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös eller subkutan användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Använd endast klar och färglös lösning.
Läs bipacksedeln före användning.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp (2 C–8 C).
Får ej frysas. Förvaras sprutorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Endast för engångsbruk. Eventuell kvarvarande vätska skall inte användas.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/02/211/011

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I BLINDSKRIFT**

Dynepo 6000

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dynepo 6 000 IU/0,3 ml
Injektion
Epoetin delta

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGEN

SPRUTMÄRKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Dynepo 6 000 IU/0,3 ml
Injektionsvätska
Epoetin delta
IV/SC

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. NUMMER PÅ TILLVERKNINGSSATS

Lot

5. MÄNGDANGIVELSE UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,3 ml (20 000 IU/ml)

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Dynepo 8 000 IU/0,4 ml
Injektionsvätska, lösning, förfylld spruta
Epoetin delta

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Förfylld spruta innehållande 8 000 IU per 0,4 ml dos (20 000 IU/ml) av den aktiva substansen epoetin delta.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Monobasisk natriumfosfat (monohydrat), dibasisk natriumfosfat (heptahydrat)
polysorbat 20, natriumklorid, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning
0,4 ml epoetin delta i en förfylld spruta: förpackning om 6 st.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös eller subkutan användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Använd endast klar och färglös lösning.
Läs bipacksedeln före användning.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp (2 C–8 C).
Får ej frysas. Förvaras sprutorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Endast för engångsbruk. Eventuell kvarvarande vätska skall inte användas.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/02/211/012

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

Dynepo 8000

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dynepo 8 000 IU/0,4 ml
Injektion
Epoetin delta

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGEN

SPRUTMÄRKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Dynepo 8 000 IU/0,4 ml
Injektionsvätska
Epoetin delta
IV/SC

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. NUMMER PÅ TILLVERKNINGSSATS

Lot

5. MÄNGDANGIVELSE UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,4 ml (20 000 IU/ml)

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Dynepo 10 000 IU/0,5 ml
Injektionsvätska, lösning, förfylld spruta
Epoetin delta

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Förfylld spruta innehållande 10 000 IU per 0,5 ml dos (20 000 IU/ml) av den aktiva substansen epoetin delta.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Monobasisk natriumfosfat (monohydrat), dibasisk natriumfosfat (heptahydrat) polysorbat 20, natriumklorid, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning
0,5 ml epoetin delta i en förfylld spruta: förpackning om 6 st.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös eller subkutan användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Använd endast klar och färglös lösning.
Läs bipacksedeln före användning.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp (2 C–8 C).
Får ej frysas. Förvaras sprutorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Endast för engångsbruk. Eventuell kvarvarande vätska skall inte användas.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/02/211/005

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

Dynepo 10000

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dynepo 10 000 IU/0,5 ml
Injektion
Epoetin delta

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGEN

SPRUTMÄRKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Dynepo 10 000 IU/0,5 ml
Injektionsvätska
Epoetin delta
IV/SC

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. NUMMER PÅ TILLVERKNINGSSATS

Lot

5. MÄNGDANGIVELSE UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,5 ml (20 000 IU/ml)

6. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

B. BIPACKSEDEL

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Dynepo 1 000 IU/0,5 ml injektionsvätska, lösning, i en förfylld spruta
Dynepo 2 000 IU/0,5 ml injektionsvätska, lösning, i en förfylld spruta
Dynepo 3 000 IU/0,3 ml injektionsvätska, lösning, i en förfylld spruta
Dynepo 4 000 IU/0,4 ml injektionsvätska, lösning, i en förfylld spruta
Dynepo 5 000 IU/0,5 ml injektionsvätska, lösning, i en förfylld spruta
Dynepo 6 000 IU/0,3 ml injektionsvätska, lösning, i en förfylld spruta
Dynepo 8 000 IU/0,4 ml injektionsvätska, lösning, i en förfylld spruta
Dynepo 10 000 IU/0,5 ml injektionsvätska, lösning, i en förfylld spruta
Epoetin delta

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa om den.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotek.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symptom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotek.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad är Dynepo och vad används det för
2. Innan du använder Dynepo
3. Hur du tar Dynepo
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Dynepo ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD ÄR DYNEPO OCH VAD ANVÄNDS DET FÖR

Epoetin delta är ett humant erytropoetin tillverkat genom en teknologisk process kallad genaktivering, vilken använder en human cellinje.

Epoetin delta är ett hormon som stimulerar produktionen av röda blodkroppar i benmärgen. Röda blodkroppar är väldigt viktiga eftersom de innehåller hemoglobin, ett protein som distribuerar syre i kroppen.

Dynepo används för behandling av symptom på blodbrist (anemi), (vilka omfattar trötthet svaghet och andfåddhet) till följd av kronisk njursvikt hos vuxna patienter. Anemi är en blodrubning som kännetecknas av en minskning av röda blodkroppar. Dynepo kan användas till patienter som genomgår dialys (en blodreningsteknik) eller till patienter som inte genomgår dialys.

2. INNAN DU ANVÄNDER DYNEPO

Använd inte Dynepo

- om du är allergisk (överkänslig) mot epoetin delta eller något hjälpämne i Dynepo
- om du har svårt att kontrollera blodtrycket

Var särskilt försiktig med Dynepo

Din läkare kommer att följa din hemoglobinkoncentration noggrant för att hålla den inom målintervall 10 till 12 mg/dl och kan därför behöva ändra din dos av Dynepo därefter. Ditt hemoglobinvärde kan tillfälligtvis över- eller underskrida detta rekommenderade intervall. Din läkare kommer att anpassa dosen så att inte hemoglobinkoncentrationer genomgående överskrider 12 g/dl vilket kan vara kopplat till en ökad risk för hjärt-kärlsjukdomar (t.ex. hjärtattack).

Blodtrycket behöver kontrolleras noggrant innan och under behandling med Dynepo. Om blodtrycket stiger kan du få medicin som sänker blodtrycket eller så kan läkaren öka dosen av den medicin du redan har för att sänka blodtrycket. Det kan också vara nödvändigt att minska dosen av Dynepo eller att avbryta behandlingen med Dynepo under en kortare period.

Om du har kraftig huvudvärk, stickande migränliknande huvudvärk eller anfall, skall du omedelbart uppsöka läkare. Det kan vara en följd av att blodtrycket stigit kraftigt.

Läkaren mäter dina järnvärden under behandlingen med Dynepo och kan ge dig järntillskott.

Läkaren kommer att mäta olika blodvärden inklusive kreatinin och kalium.

Under dialys krävs ofta en ökning av antikoagulerande behandling eftersom det ökande antalet röda blodkroppar kan orsaka att dialysslangarna blockeras.

Dynepo kan var olämpligt för patienter under 18 år, eller för patienter med njur- eller leverproblem. Dynepo skall inte användas av friska personer. Allvarliga hjärt-kärl-reaktioner, eventuellt livshotande, kan inträffa.

Dynepo är inte godkänt för användning till cancerpatienter.

Användning av andra läkemedel

Tala om för din läkare eller farmaceut om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

Dock har hittills inga interaktioner med andra läkemedel rapporterats vid samtidig behandling med Dynepo.

Användning av Dynepo med mat och dryck

Mat och dryck påverkar inte Dynepo.

Graviditet och amning

Rådfråga din läkare om du är gravid eller ammar samt om du tror att du är gravid.

Din läkare överväger vad som är den bästa behandlingen under graviditeten.

Körförmåga och användning av maskiner

Inga effekter på körförmågan eller användning av maskiner har observerats.

3. HUR DU TAR DYNEPO

Din läkare har erfarenhet av behandling av njursvikt och användning av erythropoetin. Din första dos ges under medicinsk övervakning eftersom en allergiliknande reaktion kan förekomma i sällsynta fall.

Dynepo kan ges intravenöst (i en ven) eller subkutant (under huden). Hos patienter som inte genomgår hemodialys, där intravenös åtkomst inte är lätt tillgängligt, ges Dynepo vanligen subkutant.

När det ges subkutant skall injektionsstället ändras från gång till gång.

Dosen av Dynepo bestäms av din läkare som justerar denna individuellt för dig.

Din läkare bör hålla dina hemoglobinvärden inom målintervall 10 till 12 g/dl. Ditt hemoglobinvärde kan tillfälligtvis över- eller underskrida detta rekommenderade intervall. Din hemoglobinnivå bör dock inte genomgående överskrida 12 g/dl. Du kommer att följas noggrant för att säkerställa att lägsta, möjliga dos av Dynepo används för att ge fullgod kontroll av dina blodbristsymtom.

Ta alltid Dynepo enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotek om du är osäker.

Den vanliga begynnisdosen är 50 IU/kg tre gånger i veckan vid intravenös administrering eller 50 IU/kg två gånger i veckan vid subkutan administrering.

Underhållsdosen bestäms sedan av läkaren för att bibehålla hemoglobinnivån inom målintervallet.

Huvudsakligen på grund av tiden som krävs för produktion av nya röda blodkroppar kan det gå cirka 4 veckor innan dosen och en förbättring av anemin ses. Läkaren kommer troligen inte göra ändringar av dosen oftare än en gång per månad.

Efter ändring av dosen tas det täta blodprover (varje vecka) tills dess att hemoglobinvärdet når målintervallet. Hemoglobinet kontrolleras sedan med regelbundna intervall.

Behandling med Dynepo sker vanligtvis under en lång tid.

Om du har tagit för stor mängd av Dynepo

Dynepo kan ges i många olika doseringar. Meddela läkare om du av misstag tagit för stor dos. Det kan bli nödvändigt att ta blodprover.

Om du har glömt att ta Dynepo

Ta inte dubbla doser för att kompensera för glömd dos. Ta nästa dos vid normal tid.

Om du slutar att ta Dynepo

Sluta inte att ta Dynepo förrän du har diskuterat följderna med läkare eller apotek.

Om du själv injicerar Dynepo

Din läkare kan bestämma att det är bäst för dig att du själv injicerar Dynepo. Läkaren eller sjuksköterskan visar dig hur du gör för att själv injicera. Försök inte injicera dig själv om du inte fått utbildning.

Läs instruktionerna i slutet av denna bipacksedel för information om hur du ger dig själv en injektion med Dynepo.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Dynepo orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

De vanligaste biverkningarna (hos 1 % till 10 % av patienterna) som observerats för Dynepo är:

- ökning av blodtrycket. Även patienter med normalt blodtryck kan få en kraftig ökning av blodtrycket och ett redan högt blodtryck kan förvärras (se 2. Innan du använder Dynepo).
- om du genomgår hemodialys kan blockering av dialysslangarna förekomma när blodbristen förbättras (ökning av röda blodkroppar). En dosökning av antikoagulantibehandling krävs vanligen för att förhindra att blockering förekommer.
- huvudvärk

Andra biverkningar som förekommer mindre ofta (0,1 % till 1 % av patienterna) innefattar klåda, smärta, reaktion på administrationsstället (såsom ömhet och blödning), influensaliknande syndrom, diarré och illamående.

Sällsynta fall av krampanfall har rapporterats (färre än 1 av 1 000 patienter).

Dynepo kan också orsaka förändringar i blodets sammansättning. Dessa omfattar en ökning av antalet röda blodkroppar och i antalet blodplättar.

Även kemiska förändringar i blodet kan förekomma, såsom ökning av kreatinin och kaliumnivåerna.

5. HUR DYNEPO SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges efter ”EXP” på kartongen och på sprutetiketten. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 C-8 C). Förvaras i ytterkartongen. Ljuskänsligt. Får ej frysas.

Öppnade förfyllda sprutor kan förvaras utanför kylskåp men vid högst 25°C under maximalt 5 dagar. Denna 5-dagarsperiod måste avslutas före utgångsdagen som anges på sprutans kartong och etikett efter ”EXP”. Efter 5 dagars förvaring vid högst 25°C måste de förfyllda sprutorna kastas.

Lösningen är klar, färglös och vattenliknande, utan några synliga partiklar. Får ej användas om den är grumlig eller innehåller synliga partiklar. Skaka inte sprutan innan användning.

Kassera sprutan efter första engångsanvändning.

Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är epoetin delta, 0,5 ml av lösningen innehåller 1 000 IU (International Units) (2 000 IU/ml), 0,5 ml av lösningen innehåller 2 000 IU (4 000 IU/ml), 0,3 ml av lösningen innehåller 3 000 IU (10 000 IU/ml), 0,4 ml av lösningen innehåller 4 000 IU (10 000 IU/ml), 0,5 ml av lösningen innehåller 5 000 IU (10 000 IU/ml), 0,3 ml av lösningen innehåller 6 000 IU (20 000 IU/ml), 0,4 ml av lösningen innehåller 8 000 IU (20 000 IU/ml), eller 0,5 ml av lösningen innehåller 10 000 IU (20 000 IU/ml) av epoetin delta.
- Övriga innehållsämnen i Dynepo är monobasisk natriumfosfat (monohydrat), dibasisk natriumfosfat (heptahydrat), polysorbit 20, natriumklorid och vatten för injektioner.

Dynepo innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, dvs är näst intill ”saltfritt”.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Lösning för injektion i förfylld spruta.

Lösningens doser är:

- 1 000 IU i 0,5 ml
- 2 000 IU i 0,5 ml
- 3 000 IU i 0,3 ml
- 4 000 IU i 0,4 ml
- 5 000 IU i 0,5 ml
- 6 000 IU i 0,3 ml
- 8 000 IU i 0,4 ml
- 10 000 IU i 0,5 ml

Finns i förpackningar med 6 förfyllda sprutor.

Dynepo är en klar, färglös och vattenliknande injektionslösning som innehåller epoetin delta.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning för Dynepo är Shire Pharmaceutical Contracts Ltd, Hampshire International Business Park, Chineham, Basingstoke, Hampshire, RG24 8EP, Storbritannien

Tillverkare är Shire Human Genetic Therapies AB, Åldermansgatan 2, P.O. Box 1117, SE-221 04 Lund, Sweden.

Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

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

Denna bipacksedeln godkändes senast den

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMAAs) hemsida <http://www.emea.europa.eu>

Information om hur du injicerar

I det här avsnittet finns information om hur du ger dig själv en injektion med Dynepo. Det är viktigt att du inte försöker ge injektionen förrän du fått specialutbildning av en läkare eller sjuksköterska. Dynepo levereras med ett kanylskydd för din säkerhet och läkaren eller sköterskan visar dig hur detta ska användas. Om du känner dig osäker när du ska utföra injektionen eller om du har frågor, vänd dig till läkaren eller sjuksköterskan för att få hjälp.

Hur injicerar jag Dynepo själv?

Du måste ge dig själv en injektion två gånger i veckan i vävnaden under huden, vilket kallas en subkutan injektion. Din dos av Dynepo kan variera beroende på din vikt och din reaktion på behandlingen. Läkaren eller sjuksköterskan talar om hur mycket Dynepo du behöver och hur ofta dosen ska injiceras.

Tillbehör som du behöver

För att ge dig själv en subkutan injektion behöver du en ny förfylld spruta med Dynepo med kanylskydd.

Vad bör jag göra innan jag ger mig själv en subkutan injektion med Dynepo?

1. Ta ut din förfyllda spruta med Dynepo ur kylan.
2. Undvik att skaka den förfyllda sprutan.
3. Kontrollera att det är rätt dos, samma som läkaren ordinerat.
4. Kontrollera utgångsdatumet på den förfyllda sprutans etikett (EXP). Använd den inte om datumet har passerat den sista dagen i den angivna månaden.
5. Kontrollera utseendet på Dynepo. Lösningen ska vara genomskinlig. Om den är grumlig eller om den innehåller partiklar, så får du inte använda den.
6. För att göra injektionen behagligare låter du den förfyllda sprutan stå i 30 minuter så att innehållet får rumstemperatur, eller så kan du hålla den förfyllda sprutan försiktigt i handen några minuter. **Värm inte** Dynepo på något annat sätt (du får till exempel inte värma det i en mikrovågsugn eller i varmt vatten).
7. Ta **inte** bort skyddet från sprutan förrän du är redo att injicera.
8. **Tvätta händerna noga.**

Välj en bekväm, väl upplyst plats och se till att du kan nå sprutan som är förfylld med Dynepo..

Hur förbereder jag min Dynepo-injektion?

Innan du injicerar Dynepo måste du göra följande:

1. Håll i sprutmonteringen i båda sidorna och ta försiktigt av plastskyddet och gummiskyddet från kanylen utan att vrida. Dra rakt ut. Undvik att vidröra nålen eller att trycka på kolven.
2. Du kan notera en liten luftbubbla i den förfyllda sprutan. Du behöver inte ta bort luftbubblan innan du injicerar. Det är ofarligt att injicera lösningen med luftbubblan kvar.
3. Nu kan du använda den förfyllda sprutan.

Var ska jag ge mig själv injektionen?

De lämpligaste ställena att injicera sig själv är:

- Lårens övre del; och
- Magen, utom området runt naveln.

Byt ställe för varje injektion så att du inte blir öm i ett visst område. Om någon annan ger dig injektionen kan man även använda överarmens baksida.

Hur gör jag för att injicera mig själv?

1. Rengör huden och nyp sedan tag i huden med tumme och pekfinger, utan att klämma åt.
2. Stick in nålen helt i huden så som sjuksköterskan eller läkaren visat.
3. Dra upp kolven något så att du kan kontrollera att inget blodkärl har punkterats. Om du ser blod i sprutan, dra ut nålen och stick in den på ett annat ställe.
4. Injicera vätskan sakta och jämnt, och släpp inte taget om huden.

5. Se till att du injicerar den mängd som läkaren eller sköterskan har gett dig anvisning om.
6. När du har injicerat vätskan, dra ut nålen och släpp taget om huden.
7. Släpp kolven så att sprutan kan dras upp i apparaten tills hela nålen är skyddad.
8. Varje spruta ska endast användas till en injektion.

Kom ihåg

Om du har problem, tveka inte att be läkaren eller sjuksköterskan om råd och hjälp.

Destruktion av använda sprutor

Din Dynepo-spruta är försedd med ett kanylskydd för att förhindra sticksador efter användning, så det behövs inga särskilda destruktionsanvisningar.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning