

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Silapo 1 000 IU/0,3 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Silapo 2 000 IU/0,6 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Silapo 3 000 IU/0,9 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Silapo 4 000 IU/0,4 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Silapo 5 000 IU/0,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Silapo 6 000 IU/0,6 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Silapo 8 000 IU/0,8 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Silapo 10 000 IU/1 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Silapo 20 000 IU/0,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Silapo 30 000 IU/0,75 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Silapo 40 000 IU/1 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Silapo 1 000 IU/0,3 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
1 предварително напълнена спринцовка с 0,3 ml инжекционен разтвор съдържа 1 000 международни единици (IU) епоетин зета* (epoetin zeta*) (рекомбинантен човешки еритропоетин). Разтворът съдържа 3 333 IU епоетин зета на ml.

Помощно вещество с известно действие

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 0,15 mg фенилаланин.

Silapo 2 000 IU/0,6 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
1 предварително напълнена спринцовка с 0,6 ml инжекционен разтвор съдържа 2 000 международни единици (IU) епоетин зета* (epoetin zeta*) (рекомбинантен човешки еритропоетин). Разтворът съдържа 3 333 IU епоетин зета на ml.

Помощно вещество с известно действие

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 0,30 mg фенилаланин.

Silapo 3 000 IU/0,9 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
1 предварително напълнена спринцовка с 0,9 ml инжекционен разтвор съдържа 3 000 международни единици (IU) епоетин зета* (epoetin zeta*) (рекомбинантен човешки еритропоетин). Разтворът съдържа 3 333 IU епоетин зета на ml.

Помощно вещество с известно действие

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 0,45 mg фенилаланин.

Silapo 4 000 IU/0,4 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
1 предварително напълнена спринцовка с 0,4 ml инжекционен разтвор съдържа 4 000 международни единици (IU) епоетин зета* (epoetin zeta*) (рекомбинантен човешки еритропоетин). Разтворът съдържа 10 000 IU епоетин зета на ml.

Помощно вещество с известно действие

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 0,20 mg фенилаланин.

Silapo 5 000 IU/0,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
1 предварително напълнена спринцовка с 0,5 ml инжекционен разтвор съдържа 5 000 международни единици (IU) епоетин зета* (epoetin zeta*) (рекомбинантен човешки еритропоетин). Разтворът съдържа 10 000 IU епоетин зета на ml.

Помощно вещество с известно действие

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 0,25 mg фенилаланин.

Silapo 6 000 IU/0,6 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
1 предварително напълнена спринцовка с 0,6 ml инжекционен разтвор съдържа 6 000 международни единици (IU) епоетин зета* (epoetin zeta*) (рекомбинантен човешки еритропоетин). Разтворът съдържа 10 000 IU епоетин зета на ml.

Помощно вещество с известно действие

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 0,30 мг фенилаланин.

Silapo 8 000 IU/0,8 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
1 предварително напълнена спринцовка с 0,8 ml инжекционен разтвор съдържа 8 000 международни единици (IU) епоетин зета* (epoetin zeta*) (рекомбинантен човешки еритропоетин). Разтворът съдържа 10 000 IU епоетин зета на ml.

Помощно вещество с известно действие

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 0,40 мг фенилаланин.

Silapo 10 000 IU/1 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
1 предварително напълнена спринцовка с 1 ml инжекционен разтвор съдържа 10 000 международни единици (IU) епоетин зета* (epoetin zeta*) (рекомбинантен човешки еритропоетин). Разтворът съдържа 10 000 IU епоетин зета на ml.

Помощно вещество с известно действие

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 0,50 мг фенилаланин.

Silapo 20 000 IU/0,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
1 предварително напълнена спринцовка с 0,5 ml инжекционен разтвор съдържа 20 000 международни единици (IU) епоетин зета* (epoetin zeta*) (рекомбинантен човешки еритропоетин). Разтворът съдържа 40 000 IU епоетин зета на ml.

Помощно вещество с известно действие

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 0,25 мг фенилаланин.

Silapo 30 000 IU/0,75 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
1 предварително напълнена спринцовка с 0,75 ml инжекционен разтвор съдържа 30 000 международни единици (IU) епоетин зета* (epoetin zeta*) (рекомбинантен човешки еритропоетин). Разтворът съдържа 40 000 IU епоетин зета на ml.

Помощно вещество с известно действие

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 0,38 мг фенилаланин.

Silapo 40 000 IU/1 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
1 предварително напълнена спринцовка с 1,0 ml инжекционен разтвор съдържа 40 000 международни единици (IU) епоетин зета* (epoetin zeta*) (рекомбинантен човешки еритропоетин). Разтворът съдържа 40 000 IU епоетин зета на ml.

Помощно вещество с известно действие

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 0,50 мг фенилаланин.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

*Произведен чрез рекомбинантна ДНК технология в клетъчна линия от яйчник на китайски хамстер (CHO).

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Разтвор за инжектиране в предварително напълнена спринцовка (инжекция).
Бистър, безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Silapo е показан за лечение на симптоматична анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН):

- при възрастни и педиатрични пациенти на възраст от 1 до 18 години, на хемодиализа и при възрастни пациенти на перитонеална диализа (вж. точка 4.4).
- при възрастни с бъбречна недостатъчност, които още не са подложени на диализа за лечение на тежка анемия с бъбречен произход, придружена от клинични симптоми при пациентите (вж. точка 4.4).

Silapo е показан при възрастни, подложени на химиотерапия за солидни тумори, злокачествен лимфом или мултиплен миелом и с риск от трансфузия, преценени въз основа на общия статус на пациента (напр. сърдечносъдов статус, анемия, датираща преди началото на химиотерапията), за лечение на анемия и намаляване на необходимостта от трансфузия.

Silapo е показан при възрастни, включени в програма за предварително депониране, за увеличаване на добива на автоложна кръв. Лечението трябва да се прилага само при пациенти с умерено тежка анемия (диапазон на концентрацията на хемоглобина [Hb] между 10 до 13 g/dl [6,2 до 8,1 mmol/l] без железен дефицит), при условие че липсват процедури за съхранение на кръв или не е достатъчна, и когато насрочената голяма елективна операция изисква трансфузия на голям обем кръв (4 или повече единици кръв за жени или 5 или повече единици за мъже).

Silapo е показан при възрастни без железен дефицит, преди голяма елективна ортопедична операция, при които има голям риск от хемотрансфузионни усложнения, за намаляване на експозицията на алогенна кръв при трансфузии. Употребата трябва да бъде ограничена предимно до пациенти с умерено тежка анемия (напр. диапазон на концентрацията на хемоглобина между 10 до 13 g/dl или 6,2 до 8,1 mmol/l), които не са включени в програма за предварително депониране на автоложна кръв и при които се очаква умерена кръвозагуба (900 до 1 800 ml).

Silapo е показан за лечение на симптоматична анемия (концентрация на хемоглобина ≤ 10 g/dl) при възрастни с първични миелодиспластични синдроми (МДС) с нисък или интермедиерен-1 риск, които имат нисък серумен еритропоетин (< 200 mU/ml).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението със Silapo трябва да се започне под наблюдението на лекари с опит в лечението на пациенти с по-горните показания.

Дозировка

Всички други причини за анемия (дефицит на желязо, фолат или витамин В₁₂, алуминиева интоксикация, инфекция или възпаление, загуба на кръв, хемолиза и костно-мозъчна фиброза от всякакъв произход) трябва да бъдат оценени и лекувани преди започване на лечение с Silapo и при вземане на решение за повишаване на дозата. За да се гарантира оптимален отговор към Silapo, трябва да се осигурят адекватни запаси от желязо и трябва да се приложат добавки, съдържащи желязо, ако това е необходимо (вж. точка 4.4).

Лечение на симптоматична анемия при възрастни пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Симптомите и последствията на анемията могат да варират в зависимост от възрастта, пола и съпътстващите заболявания; необходима е лекарска оценка на клиничния ход и състоянието на всеки отделен пациент.

Препоръчителният необходим диапазон на концентрацията на хемоглобин е от 10 g/dl до 12 g/dl (6,2 до 7,5 mmol/l). Silapo трябва да се прилага с цел повишаване на хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l). Трябва да се избягва повишаване на хемоглобина повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за период от четири седмици. Ако това се случи, трябва да бъдат извършени подходящи корекции на дозата според указанията.

Поради интраиндивидуална вариабилност е възможно понякога да се наблюдават отделни стойности на хемоглобина при даден пациент над или под желаните диапазон на концентрацията. Вариабилността на хемоглобина трябва да се овладява чрез контролиране на дозата, като диапазонът на концентрацията на хемоглобина е 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Трябва да се избягва поддържане на нива на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ако хемоглобинът се повиши с повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) на месец или ако поддържаното ниво на хемоглобина превишава 12 g/dl (7,5 mmol/l), намалете дозата Retracrit с 25%. Ако хемоглобинът превишава 13 g/dl (8,1 mmol/l), прекратете лечението до спадане под 12 g/dl (7,5 mmol/l) и след това възобновете лечението с Silapo при доза 25% по-ниска от предишната доза.

Пациентите трябва да се наблюдават внимателно, за да е сигурно, че се използва най-ниската одобрена ефективна доза на Silapo за осигуряване на адекватен контрол на анемията и на симптомите на анемията, като същевременно се поддържа концентрация на хемоглобина по-ниска или равна на 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Необходимо е внимание при повишаване на дозата на средства, стимулиращи еритропоезата (erythropoiesis-stimulating agent, ESA) при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност. При пациенти, при които хемоглобинът се повлиява слабо от ESA, трябва да се помисли за алтернативни обяснения на слабия отговор (вж. точки 4.4 и 5.1).

Лечението с Silapo е разделено на два етапа – коригираща и поддържаща фаза.

Възрастни пациенти на хемодиализа

При пациентите на хемодиализа, при които има наличен интравенозен достъп, е за предпочитане прилагането по интравенозен път.

Коригираща фаза

Началната доза е 50 IU/kg, 3 пъти седмично.

Ако е необходимо, повишете или намалете дозата с 25 IU/kg (3 пъти седмично) до постигане на желаните диапазон на концентрация на хемоглобина от 10 g/dl до 12 g/dl (6,2 до 7,5 mmol/l) (това трябва да бъде извършено на стъпки от поне четири седмици).

Поддържаща фаза

Общата препоръчителна седмична доза е между 75 IU/kg и 300 IU/kg.

Трябва да се направи подходящо адаптиране на дозата, с цел да се поддържат стойности на хемоглобина в рамките на желаните диапазон на концентрацията от 10 g/dl до 12 g/dl (от 6,2 до 7,5 mmol/l).

При пациенти с много ниско първоначално ниво на хемоглобин (< 6 g/dl или < 3,75 mmol/l), може да са необходими по-високи поддържащи дози, отколкото при пациенти, при които първоначално анемията не е била толкова тежка (> 8 g/dl или > 5 mmol/l).

Възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които все още не са подложени на диализа

Когато няма наличен интравенозен достъп, Silapo може да се приложи подкожно.

Коригираща фаза

Начална доза 50 IU/kg 3 пъти седмично, последвана, ако е необходимо, от повишаване на дозата на стъпки от 25 IU/kg (3 пъти седмично) до постигане на желаната цел (това трябва да бъде направено на стъпки от поне четири седмици).

Поддържаща фаза

По време на поддържащата фаза Silapo може да се прилага 3 пъти седмично, а в случай на подкожно приложение, веднъж седмично или веднъж на всеки 2 седмици.

Трябва да се направи подходящо коригиране на дозата и дозовите интервали, за да се поддържат нивата на хемоглобина на желаното ниво: хемоглобин от 10 g/dl до 12 g/dl (от 6,2 до 7,5 mmol/l). При удължаване на дозовите интервали може да е необходимо увеличение на дозата.

Максималната доза не трябва да превишава 150 IU/kg 3 пъти седмично, 240 IU/kg (до максимално 20 000 IU) веднъж седмично или 480 IU/kg (до максимално 40 000 IU) веднъж на всеки 2 седмици.

Възрастни пациенти на перитониална диализа

Когато няма наличен интравенозен достъп, Silapo може да се приложи подкожно.

Коригираща фаза

Началната доза е 50 IU/kg 2 пъти седмично.

Поддържаща фаза

Препоръчителната поддържаща доза е между 25 IU/kg и 50 IU/kg 2 пъти седмично, в две еднакви инжекции.

Трябва да се направи подходящо коригиране на дозата, за да се поддържат нивата на хемоглобина на желаното ниво от 10 g/dl до 12 g/dl (от 6,2 до 7,5 mmol/l).

Лечение на възрастни пациенти с анемия, индуцирана от химиотерапия

Симптомите и последствията на анемията могат да варират в зависимост от възрастта, пола и общия болестен товар; необходима е лекарска оценка на клиничния ход и състоянието на всеки отделен пациент.

Silapo трябва да се прилага на пациенти с анемия (напр. концентрация на хемоглобина \leq 10 g/dl [6,2 mmol/l]).

Началната доза е 150 IU/kg подкожно 3 пъти седмично.

Алтернативно Silapo може да се приложи при начална доза 450 IU/kg подкожно веднъж седмично.

Трябва да се направи подходящо коригиране на дозата, за да се поддържат концентрациите на хемоглобина в рамките на желаната диапозон на концентрацията на хемоглобин от 10 g/dl до 12 g/dl (от 6,2 до 7,5 mmol/l).

Поради интраиндивидуална вариабилност е възможно понякога да се наблюдават отделни концентрации на хемоглобина за даден пациент над и под желания диапазон на концентрация. Вариабилността на хемоглобина трябва да се овладява чрез контролиране на дозата, като желаният диапазон на концентрациите на хемоглобина трябва да е от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). Трябва да се избягва поддържане на концентрация на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l). Указания за съответно адаптиране на дозата, когато концентрациите на хемоглобина надхвърлят 12 g/dl (7,5 mmol/l), са дадени по-долу.

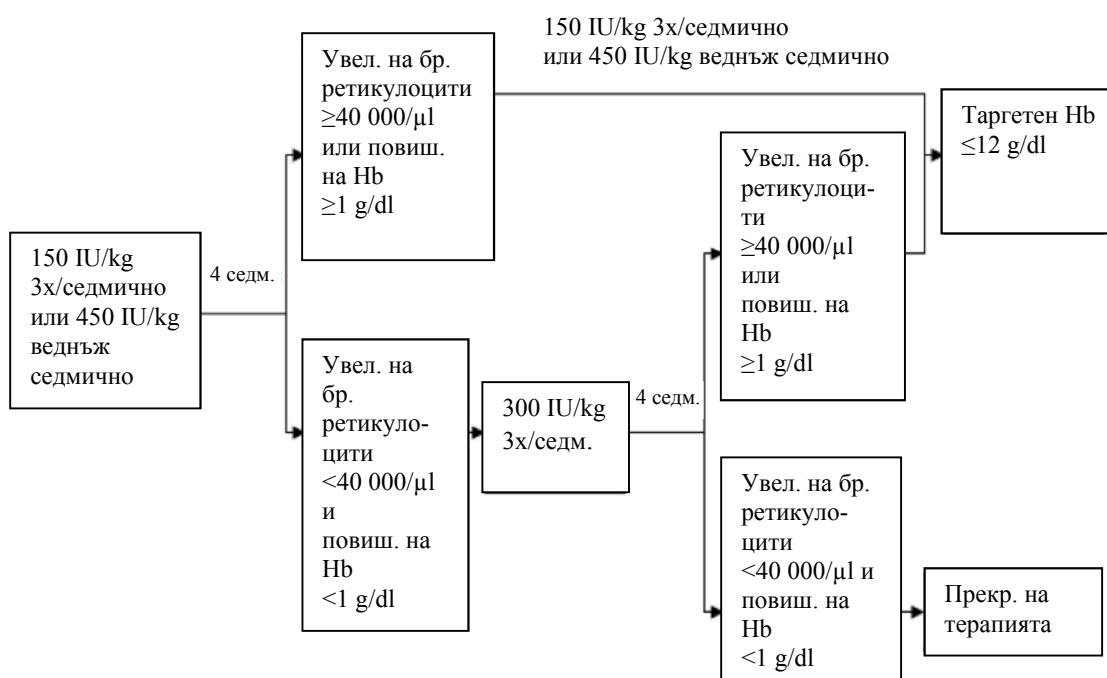
- Ако концентрацията на хемоглобина се увеличи с най-малко 1 g/dl (0,62 mmol/l) или броят ретикулоцитите е повишен $\geq 40\ 000$ клетки/ μl над основната стойност след 4 седмици от започване на лечението, дозата трябва да се задържи на 150 IU/kg, 3 пъти седмично или 450 IU/kg, веднъж седмично.
- Ако концентрацията на хемоглобина се увеличи с <1 g/dl ($<0,62$ mmol/l) и броят на ретикулоцитите нарасне с $<40\ 000$ клетки/ μl над изходната стойност, дозата трябва да се увеличи до 300 IU/kg, 3 пъти седмично. Ако след 4 допълнителни седмици на лечение при доза 300 IU/kg, 3 пъти седмично, концентрацията на хемоглобина се увеличи с ≥ 1 g/dl (0,62 mmol/l) или броят на ретикулоцитите е нараснал до $\geq 40\ 000$ клетки/ μl , дозата трябва да се задържи на 300 IU/kg, 3 пъти седмично.
- Ако концентрацията на хемоглобина нарасне с <1 g/dl ($<0,62$ mmol/l) и броят на ретикулоцитите нарасне до $<40\ 000$ клетки/ μl над изходната стойност, отговорът към лекарството е незадоволителен и лечението трябва да се прекрати.

Адаптиране на дозата за поддържане на концентрациите на хемоглобина от 10 g/dl до 12 g/dl (от 6,2 до 7,5 mmol/l)

Ако концентрацията на хемоглобина се увеличава с повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) на месец или, ако нивото на концентрация на хемоглобина превиши 12 g/dl (7,5 mmol/l), намалете дозата на Silapo с около 25 до 50%.

Ако нивото на концентрацията на хемоглобина превишава 13 g/dl (8,1 mmol/l), прекратете лечението до спадане под 12 g/dl (7,5 mmol/l) и след това възобновете лечението с Silapo при доза 25% по-ниска от предишната доза.

Препоръчаната схема на прилагане е представена на следната диаграма*:



*1 g/dl = 0,62 mmol/l; 12 g/dl = 7,5 mmol/l

Пациентите трябва да се проследяват внимателно, за да се гарантира, че се използва най-ниската одобрена доза на ESA за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемия.

Лечението с Silapo трябва да продължи до един месец след края на химиотерапията.

Лечение на хирургични пациенти, включени в програма за автоложно кръвопреливане

Пациенти с лека степен на анемия (хематокрит от 33 до 39%), нуждаещи се от предварително депониране на ≥ 4 единици кръв, трябва да бъдат лекувани със Silapo 600 IU/kg интравенозно, 2 пъти седмично, в продължение на 3 седмици преди операцията. Silapo трябва да се прилага след завършване на процедурата за депониране на кръв.

Лечение на възрастни пациенти, планирани за голяма елективна ортопедична операция

Препоръчителната доза е Silapo 600 IU/kg, приложени подкожно веднъж седмично за три седмици (дни 21-ви, 14-ти и 7-ми) преди операцията и в деня на операцията.

В случаите, когато има медицинска причина за скъсяване на периода преди операцията на по-малко от три седмици, трябва да се прилага Silapo 300 IU/kg подкожно ежедневно в 10 последователни дни преди операцията, в деня на операцията и 4 дни непосредствено след нея.

Ако хемоглобинът достигне ниво от 15 g/dl (9,38 mmol/l) или повече по време на предоперативния период, приложението на Silapo трябва да се прекрати и да не се прилагат следващи дози.

Лечение на възрастни пациенти с нисък или интермедиерен-1 риск МДС

Silapo трябва да се прилага на пациенти със симптоматична анемия (напр. концентрация на хемоглобина ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)).

Препоръчителната начална доза на Silapo е 450 IU/kg (максималната обща доза е 40 000 IU), приложени подкожно веднъж всяка седмица, с не по-малък интервал от 5 дни между дозите.

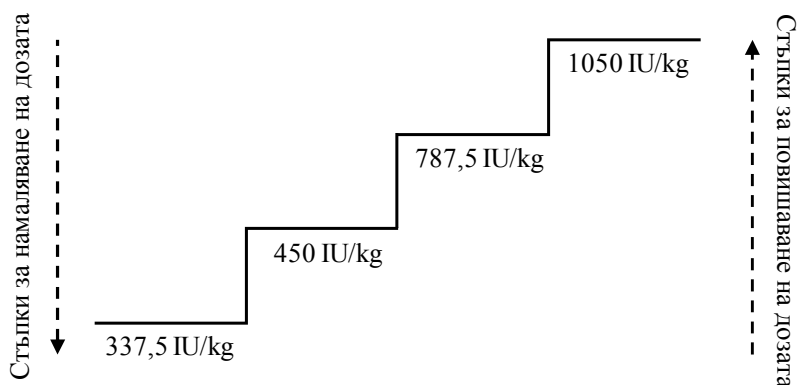
Трябва да се направят подходящи корекции на дозата за поддържане на концентрациите на хемоглобина в таргетния диапазон от 10 g/dl до 12 g/dl (6,2 до 7,5 mmol/l). Препоръчва се първоначалният отговор на клетките от червения кръвен ред да бъде оценен 8 до 12 седмици след започване на лечението. Повишенията и намаленията на дозата трябва да се извършват с една дозова стъпка в даден момент (вж. диаграмата по-долу). Концентрация на хемоглобина, по-висока от 12 g/dl (7,5 mmol/l), трябва да се избягва.

Повишаване на дозата

Дозата не трябва да се повишава над максимума от 1 050 IU/kg (обща доза 80 000 IU) седмично. Ако пациентът престане да отговаря на терапията, или концентрацията на хемоглобина падне с ≥ 1 g/dl при намаляване на дозата, дозата трябва да се повиши с една дозова стъпка. Между повишенията на дозата трябва да изминат най-малко 4 седмици.

Задържане и намаляване на дозата

Silapo трябва да бъде спряно, когато концентрацията на хемоглобина превиши 12 g/dl (7,5 mmol/l). След като нивото на хемоглобина стане < 11 g/dl, приложението може да се възобнови при същата дозова стъпка или с една стъпка по-ниска, по преценка на лекаря. Трябва да се обмисли намаляване на дозата с една дозова стъпка, ако се наблюдава бързо повишаване на хемоглобина (> 2 g/dl в рамките на 4 седмици).



Симптомите и последствията от анемията може да варират според възрастта, пола и съпътстващите заболявания; необходима е оценка на клиничния курс и клиничното състояние при всеки пациент.

Педиатрична популация

Лечение на симптоматична анемия при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност на хемодиализа

Симптомите и последствията от анемията може да варират според възрастта, пола и съпътстващите заболявания; необходима е оценка от лекаря на клиничния курс и състоянието на отделния пациент.

При педиатрични пациенти препоръчителният диапазон на концентрацията на хемоглобин е между 9,5 g/dl до 11 g/dl (5,9 до 6,8 mmol/l). Silapo трябва да се прилага, за да се повиши хемоглобинът до не повече от 11 g/dl (6,8 mmol/l). Трябва да се избягва повишение на хемоглобина повече от 2 g/dl (1,25 mmol/L) за период от четири седмици. Ако това се случи, трябва да бъдат извършени подходящи корекции на дозата.

Пациентите трябва да се проследяват внимателно, за да се гарантира, че се използва най-ниската одобрена доза Silapo за осигуряване на адекватен контрол на анемията и симптомите на анемията.

Лечението с Silapo е разделено на два етапа – коригираща и поддържаща фаза.

При педиатрични пациенти на хемодиализа, при които има наличен интравенозен достъп, е за предпочитане прилагането по интравенозен път.

Коригираща фаза

Началната доза е 50 IU/kg интравенозно 3 пъти седмично.

Ако е необходимо, повишете или намалете дозата с 25 IU/kg (3 пъти седмично) до постигане на необходимия диапазон на концентрация на хемоглобина между 9,5 g/dl и 11 g/dl (от 5,9 до 6,8 mmol/l) (това трябва да бъде извършено на стъпки от поне четири седмици).

Поддържаща фаза

Трябва да се направи подходящо коригиране на дозата, за да се поддържат нивата на хемоглобина в рамките на желаните диапазон на концентрацията на хемоглобин от 9,5 g/dl до 11 g/dl (5,9 до 6,8 mmol/l).

По принцип при децата под 30 kg са необходими по-високи поддържащи дози, отколкото при децата над 30 kg и при възрастните пациенти. Следните поддържащи дози са наблюдавани в клинични изпитвания след 6 месеца лечение.

	Доза (IU/kg, приложена 3 пъти седмично)	
Тегло (kg)	Медиана	Обичайна поддържаща доза
<10	100	75-150
10-30	75	60-150
>30	33	30-100

При педиатрични пациенти с първоначално много нисък хемоглобин (<6,8 g/dl или < 4,25 mmol/l) може да са необходими по-високи поддържащи дози, отколкото при пациентите с първоначално по-висок хемоглобин (>6,8 g/dl или >4,25 mmol/l).

Анемия при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност преди започване на диализа или перитонеална диализа

Безопасността и ефикасността на Silapo при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, с анемия преди започване на диализа или на перитонеална диализа, не са установени. Наличните понастоящем данни за подкожно приложение на епоетин алфа в тези популации са описани в точка 5.1, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Лечение на педиатрични пациенти с индуцирана от химиотерапия анемия

Безопасността и ефикасността на Silapo при педиатрични пациенти, получаващи химиотерапия, не са установени (вж. точка 5.1).

Лечение на педиатрични хирургични пациенти в програма за предварително депониране на автоложна кръв

Безопасността и ефикасността на Silapo в педиатричната популация не са установени. Липсват данни.

Лечение на педиатрични пациенти, планирани за голяма елективна ортопедична операция

Безопасността и ефикасността на Silapo в педиатричната популация не са установени.

Начин на приложение

Предпазни мерки, които трябва да бъдат взети преди работа със или приложение на лекарствения продукт.

Преди употреба оставете спринцовката Silapo да достигне стайна температура. Това обикновено отнема между 15 и 30 минути.

Лечение на симптоматична анемия при възрастни пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

При пациентите с хронична бъбречна недостатъчност, при които има наличен интравенозен достъп (пациенти на хемодиализа), е за предпочитане прилагането на Silapo по интравенозен път.

Когато няма наличен интравенозен достъп (пациенти, на които все още не се извършва диализа, и пациенти на перитонеална диализа), Silapo може да се прилага като подкожна инжекция.

Лечение на възрастни пациенти с индуцирана от химиотерапия анемия

Silapo трябва да се прилага като подкожна инжекция.

Лечение на възрастни хирургични пациенти в програма за предварително депониране на автоложна кръв

Silapo трябва да се прилага по интравенозен път.

Лечение на възрастни пациенти, планирани за голяма елективна ортопедична операция

Silapo трябва да се прилага като подкожна инжекция.

Лечение на възрастни пациенти с МДС с нисък или интермедиерен-1 риск

Silapo трябва да се прилага като подкожна инжекция.

Лечение на симптоматична анемия при педиатрични пациенти с хронична бъбречна недостатъчност на хемодиализа

При педиатрични пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, при които има наличен интравенозен достъп (пациенти на хемодиализа), е за предпочитане прилагането на Silapo по интравенозен път.

Интравенозно приложение

Прилагайте в продължение на поне една до пет минути в зависимост от общата доза. При пациенти на хемодиализа може да бъде приложена болус инжекция по време на сесията на диализа през подходящ венозен порт на системата за диализа. Като алтернативен вариант инжекцията може да се приложи в края на диализата посредством фистулната игла, последвано от 10 ml изотоничен физиологичен разтвор за промиване на тръбичката и да се осигури пълното въвеждане на лекарствения продукт в кръвообращението (вж. Дозировка, **Възрастни пациенти на хемодиализа**).

По-бавно прилагане е за предпочитане при пациенти, при които се наблюдават нежелани реакции с грипоподобни симптоми (вж. точка 4.8).

Silapo не трябва да се прилага чрез интравенозна инфузия или заедно с други разтвори на лекарствени продукти (вж. точка 6.6 за допълнителна информация).

Подкожно приложение

Максимален обем от 1 ml за едно място на инжектиране обикновено не трябва да се превишава. В случай на по-големи обеми трябва да се изберат повече от едно място на инжектиране.

Инжекциите се поставят в крайниците или в предната коремна стена.

В случаите, при които лекарят установи, че пациентът или болногледачът може безопасно и ефективно да прилага Silapo самостоятелно подкожно, трябва да бъдат предоставени инструкции за правилното дозиране и приложение.

Както при другите продукти за инжектиране, проверете да няма частици в разтвора или промяна на неговия цвят.

„Инструкции за самостоятелно инжектиране на Silapo“ могат да бъдат намерени в края на листовката (вж. точка 3).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Пациенти, с развита аплазия на червените кръвни клетки (Pure Red Cell Aplasia, PRCA) в следствие на лечение с някакъв еритропоетин, не трябва да приемат Silapo или какъвто и да е друг еритропоетин (вж. точка 4.4).

Неконтролирана хипертония.

Всички противопоказания, свързани с програми за предварително депониране на автоложна кръв, трябва да бъдат съблюдавани при пациентите, които получават добавен Silapo.

Употребата на Silapo при пациенти, планирани за голяма елективна ортопедична операция и неучастващи в програма за предварително депониране на автоложна кръв, е противопоказана

при пациентите с тежка коронарна, периферна, артериална, каротидна или мозъчно-съдова болест, включително пациенти със скорошен миокарден инфаркт или мозъчно-съдов инцидент.

Хирургични пациенти, които по каквато и да е причина не могат да получат адекватна анти тромботична профилактика.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Обща информация

При всички пациенти, получаващи Silapo, кръвното налягане трябва да се следи отблизо и да се контролира според необходимостта. Silapo трябва да се използва с повишено внимание при наличието на нелекувана, неадекватно лекувана или лошо контролирана хипертония. Може да се наложи да се добави лечение или да се увеличат лекарствата за високо кръвно. Ако кръвното налягане не може да се контролира, лечението с Silapo трябва да се преустанови.

Хипертонична криза с енцефалопатия и гърчове, изискваща незабавно внимание от страна на лекаря и интензивни медицински грижи, се наблюдава също по време на лечение с епоетин алфа при пациенти с предходно нормално или ниско кръвно налягане. Трябва да се обръща особено внимание при внезапно, пронизващо, подобно на мигрена, главоболие, като вероятен предупредителен сигнал (вж. точка 4.8).

Silapo трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с епилепсия, анамнеза за гърчове или заболявания, свързани с предразположение към гърчове, като инфекции на ЦНС и мозъчни метастази.

Silapo трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с хронична чернодробна недостатъчност. Безопасността на Silapo не е установена при пациенти с чернодробна дисфункция.

Наблюдава се повишаване на честотата на тромботични съдови инциденти (ТСИ) при пациенти, получаващи ESA (вж. точка 4.8). Тези инциденти включват венозна и артериална тромбоза и емболия (включително някои с летален изход), като тромбоза на дълбоките вени, белодробна емболия, ретинална тромбоза и миокарден инфаркт. В допълнение на това се съобщава за мозъчно-съдови инциденти (включително церебрален инфаркт, церебрално кървене и преходни исхемични атаки).

Съобщеният риск от тези ТСИ трябва да бъде внимателно преценен спрямо ползите, които могат да бъдат получени от лечението с Silapo, особено при пациенти със съществуващи преди това рискови фактори за ТСИ, включително затлъстяване и предходна анамнеза за ТСИ (напр. дълбока венозна тромбоза, белодробна емболия и мозъчно-съдов инцидент).

При всички пациенти нивата на хемоглобина трябва да се проследяват внимателно поради потенциалния повишен риск от тромбоемболични събития и летален изход, когато пациентите се лекуват при нива на хемоглобина над диапазона на концентрацията за показанието за употреба.

При лечение с Silapo е възможно да се наблюдава умерено дозозависимо повишаване (в нормални граници) на броя на тромбоцитите. Това отзвучава в хода на продължителното лечение. В допълнение на това се съобщава за тромбоцитемия над границата на нормата. Препоръчва се броят на тромбоцитите да се следи редовно през първите 8 седмици от лечението.

Всички останали случаи на анемия (дефицит на желязо, фолат или витамин В₁₂, алуминиева интоксикация, инфекция или възпаление, загуба на кръв, хемолиза и костно-мозъчна фиброза от всякакъв произход) трябва да бъдат оценени и лекувани преди началото на лечението с Silapo, както и при вземане на решение за повишаване на дозата. В повечето случаи количеството на серумния феритин (желязо-съдържащия ензим), се понижава едновременно с

повишаването на хематокрита. С цел да се осигури оптимален отговор на действието на Silapo е необходимо да се осигури адекватен запас от желязо и трябва да се прилагат добавки, съдържащи желязо, ако това е необходимо (вж. точка 4.2):

- При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност се препоръчва перорално приемане на добавки, съдържащи желязо (елементарно желязо от 200 до 300 mg дневно за възрастни и от 100 до 200 mg дневно перорално за педиатрични пациенти), ако серумното ниво на феритин е под 100 ng/ml.
- При онкологични пациенти се препоръчват добавки, съдържащи желязо (елементарно желязо от 200 до 300 mg на ден перорално), ако насищането с трансферитин е под 20%.
- При пациентите в програма за предварително депониране на автоложна кръв трябва да се прилагат добавки, съдържащи желязо (елементарно желязо 200 mg/ден перорално), няколко седмици преди започване на депонирането на автоложна кръв, за да се постигнат високи запаси на желязо преди започване на лечението с Silapo, както и в хода на лечението с Silapo.
- При пациентите, планирани за голяма елективна ортопедична операция, добавките, съдържащи желязо (елементарно желязо 200 mg/ден перорално), трябва да се прилагат по време на лечението с Silapo. Ако е възможно, добавянето на желязо трябва да се започне преди стартирането на лечението с Silapo, за да се постигнат адекватни запаси от желязо.

Много рядко се наблюдава развитие или обостряне на порфирия при пациенти, лекувани с епоетин алфа. Silapo трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с порфирия.

Във връзка с лечението с Silapo се съобщава за тежки кожни нежелани реакции (Severe cutaneous adverse reactions, SCAR), включително синдром на Stevens-Johnson (SJS) и токсична епидермална некролиза (TEN), които може да са животозастрашаващи или летални. По-тежки случаи са наблюдавани при дългодействащите епоетини.

По време на предписването пациентите трябва да бъдат информирани относно признаците и симптомите, както и да бъдат внимателно проследявани за кожни реакции. При проява на признаци и симптоми, предполагащи такива реакции, Silapo трябва да се спре незабавно и да се обмисли алтернативно лечение.

Ако пациентът е развил тежка кожна реакция, като SJS или TEN, дължаща се на употребата на Silapo, лечението с Silapo не трябва никога да се започва отново при този пациент.

За да се подобри възможността за проследяване на ESA, търговското име и партидният номер на приложеното средство трябва да бъде ясно записано в досието на пациента.

Пациентите трябва да преминават от едно ESA на друго при подходящо наблюдение.

Придобита (чиста) аплазия на еритроцитите (ПАЕ)

Съобщава се за придобита (чиста) аплазия на еритроцитите (ПАЕ), медирана от антитела, месеци до години след лечение с епоетини. Съобщава се и за такива случаи при пациенти с хепатит С, лекувани с интерферон и рибавирин, когато са използвани едновременно с ESA. Silapo не е разрешен за употреба за лечение на анемия, свързана с хепатит С.

При пациенти, развили внезапна недостатъчна ефикасност, определена като намаляване на хемоглобина (1 до 2 g/dl месечно) с увеличена нужда от кръвопреливане, трябва да се проследи броят на ретикулоцитите и да се изследват типичните причини за липса на отговор (напр. дефицит на желязо, фолат или витамин В₁₂, алуминиева интоксикация, инфекция или възпаление, загуба на кръв, хемолита и костно-мозъчна фиброза от всякакъв произход).

Парадаксално намаляване на хемоглобина и развитие на тежка анемия, свързана с ниски нива на ретикулоцитите, изискват прекъсване на лечението с Silapo и извършване на изследване за антиеритропоетини антитела. Трябва да се обмисли и изследване на костния мозък с цел диагностициране на ПАЕ.

Не трябва да се започва лечение с друго ESA поради риск от кръстосана реакция.

Лечение на симптоматична анемия при възрастни и педиатрични пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

При пациентите с хронична бъбречна недостатъчност, лекувани с Silapo, трябва редовно да се измерват нивата на хемоглобина до постигането на стабилно ниво, както и периодично след това.

При пациентите с хронична бъбречна недостатъчност степента на повишаване на хемоглобина трябва да е приблизително 1 g/dl (0,62 mmol/l) на месец и не трябва да превишава 2 g/dl (1,25 mmol/l) на месец, с цел намаляване до минимум на риска от хипертония.

При пациентите с хронична бъбречна недостатъчност поддържаната концентрация на хемоглобин не трябва да превишава горната граница на диапазона на концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. В клинични проучвания се наблюдава повишен риск от смърт и сериозни сърдечносъдови събития, когато ESA се прилагат за постигане на ниво на концентрация на хемоглобина, по-високо от 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролираните клинични проучвания не показват значими ползи, които могат да бъдат приписани на прилагането на епоетини, когато концентрацията на хемоглобин се е повишила над нивото, което е необходимо за контролиране на симптомите на анемия и за избягване на трансфузия.

Трябва да се обръща особено внимание при повишаване на дозите Silapo при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, тъй като високите кумулативни дози на епоетин може да са свързани с повишен риск от смъртност, сериозни сърдечносъдови и мозъчно-съдови събития. При пациентите със слаб отговор на хемоглобина към епоетини трябва да се обмислят алтернативни обяснения за слабия отговор (вж. точки 4.2 и 5.1).

Пациентите с хронична бъбречна недостатъчност, лекувани с Silapo чрез подкожно приложение, трябва да се проследяват редовно за недостатъчна ефикасност, дефинирана като липсващ или понижен отговор към лечението с Silapo пациенти, които преди това са имали отговор към такова лечение. Това се характеризира с трайно намаление на хемоглобина, независимо от увеличението на дозата на Silapo (вж. точка 4.8).

При някои пациенти с по-дълги интервали на прилагане (по-дълги от веднъж седмично) на Silapo може да не се поддържат адекватни нива на хемоглобин (вж. точка 5.1) и може да е необходимо намаление на дозата на Silapo. Нивата на хемоглобина трябва да се проследяват редовно.

Наблюдавани са шънтови тромбози при пациенти на хемодиализа, особено при тези с тенденция към хипотония, или чиито артерио-венозни фистули показват усложнения (напр. стенози, аневризми и т.н.). При тези пациенти се препоръчва ранен преглед на шънта и профилактика на тромбозата чрез приложение на ацетилсалицилова киселина.

Наблюдавана е хиперкалиемия в изолирани случаи, въпреки че причината не е установена. При пациентите с хронична бъбречна недостатъчност трябва да се проследяват серумните електролити. Ако бъде установено повишено или повишаващо се ниво на серумния калий, тогава, в допълнение на подходящо лечение на хиперкалиемията, трябва да се обмисли прекратяване на приложението на Silapo до коригиране на серумните нива на калия.

Често е необходимо повишение на дозата на хепарин по време на хемодиализа в курса на лечение с Silapo в резултат на повишения хематокрит. Възможно е запушване на диализната система, ако хепаринизирането не е оптимално.

Въз основа на информацията, налична към момента, лечението на анемията с Silapo при възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, на които все още не се извършва диализа, не ускорява прогресирането на бъбречната недостатъчност.

Лечение на пациенти с индуцирана от химиотерапия анемия

При пациентите с раково заболяване, лекувани с Silapo, трябва редовно да се измерват нивата на хемоглобина до постигането на стабилно ниво, както и периодично след това.

Епоетините са растежни фактори, които стимулират главно производството на червени кръвни клетки (RBC). Рецепторите на еритропоетините може да се експресират на повърхността на различни туморни клетки. Както при всички растежни фактори и тук стои въпросът за стимулирането на растежа на туморите от епоетините.

Ролята на ESA за прогресията на туморите или понижената преживяемост без прогресия не може да бъде изключена. В контролирани клинични проучвания употребата на епоетин алфа и други ESA се свързва с намален локорегионален контрол на тумора или понижена обща преживяемост:

- намален локорегионален контрол при пациенти с авансирал рак на главата и шията, подложени на лъчетерапия, при прилагане за постигане на ниво на концентрация на хемоглобина, по-високо от 14 g/dl (8,7 mmol/l),
- по-кратка обща преживяемост и повече смъртни случаи, приписвани на прогресия на заболяването за 4 месеца, при пациенти с метастатичен рак на млечната жлеза, получаващи химиотерапия, когато се прилага за постигане на диапазон на концентрацията на хемоглобин от 12 до 14 g/dl (от 7,5 до 8,7 mmol/l),
- повишен риск от смърт, когато се прилага за постигане на ниво на концентрация на хемоглобина 12 g/dl (7,5 mmol/l) при пациенти с активно малигнено заболяване, които не получават нито химиотерапия, нито лъчетерапия. ESA не са показани за употреба при тази популация пациенти.
- наблюдавано повишение от 9% на риска за PD или смърт в групата на епоетин алфа плюс стандартни грижи (СГ) от първичния анализ и 15% повишен риск, който не може да бъде статистически изключен при пациентите с метастатичен рак на млечната жлеза, получаващи химиотерапия, когато е приложен за постигане на диапазон на концентрацията на хемоглобин от 10 до 12 g/dl (6,2 до 7,5 mmol/l).

С оглед на горепосоченото, в някои клинични ситуации трансфузията на кръв трябва да е предпочитаното лечение за контрол на анемията при пациенти с рак. Решението за прилагане на лечение с рекомбинантен еритропоетин трябва да е базирано на оценката полза-риск при отделния пациент, като тя трябва да взема предвид конкретния клиничен контекст. Факторите, които трябва да се вземат предвид при тази оценка трябва да включват типа на тумора и неговия стадий; степента на анемията; очакваната продължителност на живота; средата, в която пациентът се лекува; и предпочитанието на пациента (вж. точка 5.1).

При пациентите с раково заболяване, получаващи химиотерапия, забавянето от 2 до 3 седмици между прилагането на ESA и появата на индуцирани от еритропоетин червени кръвни клетки трябва да се вземе предвид, когато се прави оценка дали лечението с еритропоетин зета е подходящо (пациент, изложен на риск от трансфузия).

Хирургични пациенти в програми за предварително депониране на автоложна кръв

Всички специални предупреждения и специални предпазни мерки, свързани с програми за предварително депониране на автоложна кръв, особено рутинно обемно заместване, трябва да се спазват.

Пациенти, планирани за големи елективни ортопедични оперативни интервенции

Добрите практики за работа с кръв трябва винаги да се прилагат при периоперативни условия.

Пациентите, планирани за голяма елективна ортопедична операция, трябва да получат адекватна антитромботична профилактика, тъй като могат да се появят тромботични и съдови

събития при хирургични пациенти, особено при тези с подлежащо сърдечносъдово заболяване. В допълнение, трябва да се вземат специални предпазни мерки при пациенти с предразположение за развитие на тромбоза на дълбоките вени (DVT). Освен това, при пациенти с изходен хемоглобин >13 g/dl (>8,1 mmol/l), не може да се изключи възможността лечението с Silapo да е свързано с повишен риск от постоперативни тромботични/съдови събития. По тази причина Silapo не трябва да се използва при пациенти с изходен хемоглобин >13 g/dl (>8,1 mmol/l).

Този лекарствен продукт съдържа фенилаланин, който може да е вреден за пациенти с фенилкетонурия.

Този лекарствен продукт съдържа до 0,5 mg фенилаланин във всяка дозова единица. Фенилаланинът може да бъде вреден за пациенти с фенилкетонурия, рядко генетично заболяване, при което се натрупва фенилаланин, тъй като организмът не може да го отдели правилно.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на дозова единица, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Липсват доказателства, че лечението с еритропоетин изменя метаболизма на други лекарствени продукти.

Лекарствените продукти, които намаляват еритропоезата, може да намалят отговора към Silapo.

Тъй като циклоспорин се свързва с червените кръвни клетки, има вероятност за лекарствено взаимодействие. Ако Silapo се прилага едновременно с циклоспорин, нивото на циклоспорин в кръвта трябва да се изследва, а дозата на циклоспорин трябва да се коригира с повишаване на хематокрита.

Няма данни, показващи взаимодействие между епоетин зета и G-CSF или GM-CSF по отношение на хематологичната диференциация или пролиферация на проби от туморна биопсия *in vitro*.

При възрастни пациенти от женски пол с метастатичен рак на млечната жлеза, едновременното подкожно приложение на 40 000 IU/ml епоетин алфа с трастузумаб 6 mg/kg не оказва ефект върху фармакокинетиката на трастузумаб.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

До момента няма или има ограничени данни от употребата на епоетин при бременни жени. Изследвания с животни показват репродуктивна токсичност. (вж. точка 5.3). Следователно, Silapo трябва да бъде използван по време на бременност, само ако потенциалната полза от лечението надвишава потенциалния риск за плода. Употребата на Silapo не се препоръчва при бременни хирургични пациентки, участващи в програми за предварително депониране на автоложна кръв.

Кърмене

Не е известно дали екзогенният епоетин зета се екскретира в кърмата. Silapo трябва да се използва с повишено внимание при кърмачки. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето, или да се приложи терапията с Silapo, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Употребата на Silapo не се препоръчва при кърмещи хирургични пациентки, участващи в програма за предварително депониране на автоложна кръв.

Фертилитет

Няма проучвания за оценка на потенциалния ефект на Silapo върху мъжкия или женския фертилитет.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщен профил на безопасност

Най-честата нежелана лекарствена реакция по време на лечението с епоетин алфа е зависимо от дозата повишение на кръвното налягане или влошаване на съществуваща хипертония. Трябва да се извършва проследяване на кръвното налягане, особено при започване на лечението (вж. точка 4.4).

Най-често възникващите нежелани лекарствени реакции, наблюдавани в клинични изпитвания на епоетин алфа, са диария, гадене, повръщане, пирексия и главоболие. Може да се получи грипозно подобно заболяване, особено при започване на лечението.

Съобщава се за конгестия на дихателните пътища, която включва събития на конгестия на горните дихателни пътища, назална конгестия и назофарингит, при проучвания с удължен интервал на прилагане, при възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които все още не са подложени на диализа.

Наблюдавана е повишена честота на тромботичните съдови инциденти (ТСИ) при пациентите, получаващи ESA (вж. точка 4.4).

Табличен списък на нежеланите реакции

От общо 3417 участници в 25 рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания или контролирани със стандартно лечение, общият профил на безопасност на епоетин алфа е оценен при 2094 участници с анемия. Включени са 228 участници с ХБН, лекувани с епоетин алфа, в 4 проучвания за хронична бъбречна недостатъчност (2 проучвания в преддиализа [N = 131 участници с ХБН с експозиция] и 2 в диализа [N = 97 експонирани участници с ХБН]); 1404 експонирани участници с рак в 16 проучвания за анемия, причинена от химиотерапия; 147 експонирани участници в 2 проучвания за автоложно кръводаряване; 213 експонирани участници в 1 проучване в периоперативния период и 102 експонирани участници в 2 МДС проучвания. В таблицата по-долу са показани нежеланите лекарствени реакции, съобщавани от $\geq 1\%$ от участниците, лекувани с епоетин алфа в тези изпитвания.

Оценка по честота: Много чести ($\geq 1/10$); Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); Много редки ($< 1/10\ 000$); С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органен клас по MedDRA конвенцията (SOC)	Нежелани реакции (Предпочитан термин)	Честота
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>	Чиста аплазия на еритроцитите ³ , Тромбоцитемия	Редки
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	Хиперкалиемия ¹	Нечести
<i>Нарушения на имунната система</i>	Свръхчувствителност ³	Нечести
	Анафилактична реакция ³	Редки
<i>Нарушения на нервната система</i>	Главоболие	Чести
	Конвулсия	Нечести
<i>Съдови нарушения</i>	Хипертония, Венозни и артериални тромбози ²	Чести
	Хипертонични кризи ³	С неизвестна честота
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>	Кашлица	Чести
	Конгестия на дихателните пътища	Нечести
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	Диария, Гадене, Повръщане	Много чести
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	Обрив	Чести
	Уртикария ³	Нечести
	Ангионевротичен оток ³	С неизвестна честота
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>	Артралгия, Костна болка, Миалгия, Болка в крайниците	Чести
<i>Вродени, фамилни и генетични нарушения</i>	Остра порфирия ³	Редки
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	Пирексия	Много чести
	Студени тръпки, Грипоподобно заболяване, Реакция на мястото на инжектиране, Периферен оток	Чести
	Лекарствена неефективност ³	С неизвестна честота
<i>Изследвания</i>	Позитивно антиеритропоетин антитяло	Редки

¹ Често при диализа

² Включва артериални и венозни, фатални и нефатални събития, като дълбока венозна тромбоза, белодробна емболия, ретинална тромбоза, артериална тромбоза (включително миокарден инфаркт), мозъчносъдови инциденти (включително мозъчен инфаркт и мозъчен кръвоизлив), преходни исхемични атаки и тромбоза на шънта (включително диализно оборудване) и тромбоза в артериовенозни шънтови аневризми.

³ Засегнати в по-долната подточка и/или в точка 4.4

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

Съобщава се за реакции на свръхчувствителност, включително случаи на обрив (включително уртикария), анафилактични реакции и ангионевротичен оток (вж. точка 4.4).

Във връзка с лечението с епоетин се съобщава за тежки кожни нежелани реакции (SCAR), включително синдром на Stevens-Johnson (SJS) и токсична епидермална некролиза (TEN), които може да са животозастрашаващи или летални (вж. точка 4.4).

Хипертонична криза с енцефалопатия и гърчове, изискваща незабавно внимание от страна на лекаря и интензивни медицински грижи, също се наблюдава по време на лечение с епоетин алфа при пациенти с преходно нормално или ниско кръвно налягане. Трябва да се обръща

особено внимание на внезапно, пронизващо, мигреноподобно главоболие, като вероятен предупредителен сигнал (вж. точка 4.4).

Съобщава се много рядко за чиста аплазия на еритроцитите, медирана от антитела, при < 1/10 000 случая/пациентогодина, месеци до години след лечението с епоетин (вж. точка 4.4). Съобщава се за повече случаи при подкожния (s.c.) път на въвеждане в сравнение с i.v. път.

Лечение на възрастни пациенти с нисък или интермедиерен-1 риск МДС

В рандомизирано, двойнослепо, плацебо-контролирано, многоцентрово проучване 4 (4,7%) участници получават ТСИ (внезапна смърт, исхемичен инсулт, емболия и флебит). Всички ТСИ се наблюдават в групата на епоетин алфа и през първите 24 седмици от проучването. В три от случаите се касае за потвърдени ТСИ, а в оставащия случай (внезапна смърт) тромбоемболичното събитие не е потвърдено. Двама участници са със значими рискови фактори (предсърдно мъждене, сърдечна недостатъчност и тромбофлебит).

Педиатрична популация с хронична бъбречна недостатъчност на хемодиализа

Експозицията на педиатрични пациенти на хемодиализа с хронична бъбречна недостатъчност в клинични проучвания и при постмаркетинговия опит е ограничена. При тази популация не са съобщавани специфични нежелани реакции, които да не са посочени преди това в таблицата по-горе, или такива, които да не съответстват на основното заболяване.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Терапевтичните възможности на еритропоетин са изключително големи. Предозиране с еритропоетин може да предизвика ефекти, които подсилват фармакологичния ефект на хормона. Флеботомия може да бъде извършена, ако се наблюдават изключително високи нива на хемоглобин. При необходимост, трябва да бъдат осигурени допълнителни поддържащи грижи.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антианемични препарати, еритропоетин
АТС код: B03XA01

Silapo е биологично подобен лекарствен продукт. Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

Механизъм на действие

Еритропоетин (ЕРО) е гликопротеинов хормон, произвеждан главно от бъбреците в отговор на хипоксия, и е основен регулатор на производството на червени кръвни клетки (RBC). ЕРО участва във всички фази на еритропоезата и има основен ефект на ниво еритроидни прекурсори. След като ЕРО се свърже със своя рецептор на повърхността на клетката, той активира пътищата на сигнална трансдукция, които пречат на апоптозата и стимулират еритроидната клетъчна пролиферация. Рекомбинантният човешки ЕРО (епоетин зета), експресиран в клетки от яйчник от китайски хамстер, има секвенция от 165 аминокиселини, идентични на тези на човешкия бъбречен ЕРО; двата не могат да бъдат разграничени въз

основа на функционални тестове. Привидното молекулно тегло на еритропоетин е 32 000 до 40 000 далтона.

Еритропоетин е растежен фактор, който стимулира главно производството на червени кръвни клетки. Рецепторите на еритроетин може да се експресират на повърхността на различни туморни клетки.

Фармакодинамични ефекти

Здрави доброволци

След единични дози (20 000 до 160 000 IU подкожно) епоетин алфа е наблюдаван зависим от дозата отговор за изследваните фармакодинамични маркери, включително: ретикулоцити, RBC и хемоглобин. Наблюдаван е дефиниран профил концентрация-време с пик и време на връщане до изходното ниво за промени в процента ретикулоцити. Не толкова добре дефиниран профил е наблюдаван за RBC и хемоглобин. По принцип всички фармакодинамични маркери се повишават по линеен начин при доза, при която се достига максимален отговор при най-високите дозови нива.

Допълнителни фармакодинамични проучвания изследват 40 000 IU веднъж седмично спрямо 150 IU/kg 3 пъти седмично. Независимо от разликите в профилите концентрация-време, фармакодинамичният отговор (измерен чрез промените в процента ретикулоцити, хемоглобин и общ брой RBC) е сходен при тези схеми на прилагане. Допълнителни проучвания сравняват схема на прилагане 40 000 IU веднъж седмично епоетин алфа с двуседмични дози, вариращи от 80 000 до 120 000 IU подкожно. Като цяло, въз основа на резултатите от тези фармакодинамични проучвания при здрави участници, схемата на прилагане 40 000 IU веднъж седмично изглежда по-ефикасна при производството на RBC, отколкото двуседмичните схеми на прилагане, независимо от наблюдаваните сходства в производството на ретикулоцити при схемите на прилагане веднъж седмично и на две седмици.

Хронична бъбречна недостатъчност

Доказано е, че епоетин алфа стимулира еритропоезата при анемични пациенти с CRF, включително диализни и преддиализни пациенти. Първото доказателство за отговор към епоетин алфа е повишаването на броя на ретикулоцитите в рамките на 10 дни, последвано от повишаване на броя на червените кръвни клетки, хемоглобина и хематокрита, обикновено в рамките на 2 до 6 седмици. Хемоглобиновият отговор варира при пациентите и може да бъде повлиян от запасите от желязо и наличието на съпътстващи медицински проблеми.

Анемия, индуцирана от химиотерапия

Доказано е, че епоетин алфа, приложен 3 пъти седмично, или веднъж седмично, повишава хемоглобина и намалява необходимостта от трансфузии след първия месец на лечение при анемични раковоболни пациенти, получаващи химиотерапия.

В проучване, сравняващо схеми на прилагане 150 IU/kg 3 пъти седмично и 40 000 IU веднъж седмично при здрави участници и анемични раковоболни участници, времевите профили на промените в процента ретикулоцити, хемоглобин и общия брой на червените кръвни клетки са сходни в двете схеми на дозиране при здрави и анемични раковоболни участници. AUC на съответните фармакодинамични параметри са сходни в двете схеми на дозиране – 150 IU/kg 3 пъти седмично и 40 000 IU веднъж седмично – при здрави участници и при анемични раковоболни участници.

Възрастни хирургични пациенти в програма за предварително депониране на автоложна кръв

Доказано е, че епоетин алфа стимулира производството на червени кръвни клетки, за да се увеличи количеството събрана автоложна кръв, както и да се ограничи намаляването на хемоглобина при възрастни пациенти, планирани за голяма елективна операция, за които не се очаква да депонират предварително цялото количество кръв за техните периперативни нужди. Най-големите ефекти се наблюдават при пациентите с нисък хемоглобин (≤ 13 g/dl; 8,1 mmol/l).

Лечение на възрастни пациенти, планирани за голяма елективна ортопедична операция

При пациентите, планирани за голяма елективна ортопедична операция, с хемоглобин преди лечението >10 до ≤ 13 g/dl, е доказано, че епоетин алфа намалява риска от получаване на алогенни трансфузии и ускорява еритроидното възстановяване (повишени нива на хемоглобин, хематокрит и брой на ретикулоцитите).

Клинична ефикасност и безопасност

Хронична бъбречна недостатъчност

Епоетин алфа е изследван в клинични изпитвания при възрастни анемични пациенти със CRF, включително диализни и предиализни, за лечение на анемия и поддържане на хематокрита в рамките на таргетния диапазон на концентрацията от 30 до 36%.

В клинични изпитвания при начални дози от 50 до 150 IU/kg три пъти седмично при приблизително 95% от всички пациенти има отговор с клинично значимо увеличаване на хематокрита. След приблизително два месеца лечение, на практика всички пациенти са независими от трансфузия. След постигане на таргетния хематокрит поддържащата доза е индивидуализирана за всеки пациент.

В трите най-големи клинични изпитвания, проведени при възрастни пациенти на диализа, медианата на поддържащата доза, необходима за поддържане на хематокрита между 30 до 36%, е приблизително 75 IU/kg, прилаган 3 пъти седмично.

В двойносляпо, плацебо-контролирано, многоцентрово изпитване за качеството на живот при пациенти със CRF на хемодиализа клинично и статистически значимо подобрене е доказано при пациентите, лекувани с епоетин алфа, в сравнение с групата на плацебо, при измерване на умора, физически симптоми, връзки и депресия (Въпросник за бъбречно заболяване (Kidney Disease Questionnaire)) след шестмесечно лечение. Пациентите от групата, лекувана с епоетин алфа, също са включени в открито разширено проучване, което демонстрира подобрения в качеството на живот, които са поддържани за допълнителни 12 месеца.

Възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които все още не са подложени на диализа

В клинични изпитвания, проведени при пациенти с CRF, които не са на диализа, лекувани с епоетин алфа, средната продължителност на лечението е почти пет месеца. Тези пациенти отговарят на лечението с епоетин алфа по начин, сходен с този при пациентите на диализа. Пациентите със CRF, които не са на диализа, демонстрират зависимо от дозата и трайно повишение на хематокрита, когато епоетин алфа е приложен по интравенозен или подкожен път. Сходни степени на повишение на хематокрита се наблюдават, когато епоетин алфа е приложен и по двата начина. Освен това е доказано, че дози епоетин алфа от 75 до 150 IU/kg седмично поддържат хематокрит от 36 до 38% за период до шест месеца.

В две проучвания с удължен интервал на прилагане на епоетин алфа (3 пъти седмично, веднъж седмично, веднъж на всеки 2 седмици и веднъж на всеки 4 седмици) при някои пациенти с подълги интервали на прилагане не се поддържат адекватни нива на хемоглобин и се достигат дефинираните в протокола критерии за спиране на лечението (0% в групата веднъж седмично, 3,7% в групата веднъж на всеки 2 седмици и 3,3% в групата веднъж на всеки 4 седмици).

Рандомизирано проспективно проучване (CHOIR) оценява 1 432 анемични пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, които не са подложени на диализа. Пациентите са рандомизирани на лечение с епоетин алфа, целящо поддържане на ниво на хемоглобин 13,5 g/dl (по-високо от препоръчителното ниво на концентрация на хемоглобин) или 11,3 g/dl. Голямо сърдечносъдово събитие (смърт, миокарден инфаркт, удар или хоспитализация за застойна сърдечна недостатъчност) е наблюдавано при 125 (18%) от 715 пациенти в групата с по-висок хемоглобин в сравнение с 97 (14%) от 717 пациенти в групата с по-нисък хемоглобин (коефициент на риск [HR] 1,3, 95% CI: 1,0, 1,7, $p=0,03$).

Сборни *post hoc* анализи на клинични изпитвания на ESA са извършени при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност (на диализа, без диализа, с диабет и без диабет). При

оценките се наблюдава тенденция към повишен риск от смъртност, сърдечносъдови и мозъчно-съдови събития, по каквато и да е причина, свързани с по-високи кумулативни дози ESA, независимо от статуса по отношение на диабет или диализа (вж. точки 4.2 и 4.4).

Лечение на пациенти с индуцирана от химиотерапия анемия

Епоетин алфа е изследван в клинични изпитвания при възрастни анемични раковоболни пациенти с лимфоидни и солидни тумори, както и при пациенти на различни химиотерапевтични схеми, включително схеми, съдържащи и несъдържащи платина. В тези проучвания е доказано, че епоетин алфа, приложен 3 пъти седмично и веднъж седмично, повишава хемоглобина и намалява необходимостта от трансфузии след първия месец на лечение при анемични раковоболни пациенти. В някои проучвания двойносляпата фаза е последвана от открита фаза, по време на която всички пациенти получават епоетин алфа и е наблюдавано поддържане на ефекта.

Наличните данни предполагат, че пациентите с хематологични злокачествени заболявания и солидни тумори отговарят равнозначно на лечение с епоетин алфа, както и че пациентите със или без туморна инфилтрация в костния мозък отговарят равнозначно на лечението с епоетин алфа. Сравним интензитет на химиотерапията в групите на епоетин алфа и плацебо в химиотерапевтичните изпитвания е доказан чрез сходна площ под кривата неутрофили-време при пациентите, лекувани с епоетин алфа и пациентите на плацебо, както и чрез сходен дял на пациентите в групите, получаващи епоетин алфа и плацебо, чийто абсолютен брой на неутрофилите попада под 1 000 и 500 клетки/ μl .

В проспективно, рандомизирано двойносляпо, плацебо-контролирано изпитване, проведено при 375 анемични пациенти с различни немиелоидни злокачествени заболявания, получаващи химиотерапия, несъдържаща платина, се наблюдава значително намаление на свързаните с анемия последствия (напр. умора, намалена енергия и понижена активност), измерено чрез следните инструменти и скали: обща скала за Функционална оценка на лечението на рак – анемия (Functional Assessment of Cancer Therapy-Anaemia, FACT-An), скала за умора FACT-An и Линейна аналогова скала за рак (Cancer Linear Analogue Scale, CLAS). Две други по-малки, рандомизирани, плацебо-контролирани изпитвания не доказват значително подобрене на качеството на живот съответно според скалата EORTC-QLQ-C30 или CLAS.

Преживяемостта и прогресията на тумора са изследвани в пет големи контролирани проучвания, включващи общо 2 833 пациенти, от които четири са двойнослепи, плацебо-контролирани и едно е открито проучване. В проучванията са включени или пациенти, които са лекувани с химиотерапия (две проучвания), или се използват пациентски популации, в които ESA не са показани: анемия при раковоболни пациенти, не получаващи химиотерапия, и пациенти с рак на главата и шията, получаващи лъчетерапия. Необходимото ниво на концентрация на хемоглобин в двете проучвания е $>13 \text{ g/dl}$ ($8,1 \text{ mmol/l}$); в останалите три проучвания е 12 до 14 g/dl (от $7,5$ до $8,7 \text{ mmol/l}$). В откритото проучване няма разлика в общата преживяемост между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролите. В четирите плацебо-контролирани проучвания коефициентите на риск за общата преживяемост варират между 1,25 и 2,47 в полза на контролите. В тези проучвания е доказано постоянно, необяснено статистически значимо нарастване на смъртността при пациентите, които имат анемия, свързана с различни често срещани ракови заболявания, получаващи рекомбинантен човешки еритропоетин, в сравнение с контролите. Резултатът за общата преживяемост в изпитванията не може да бъде задоволително обяснен с разликите в честотата на тромбоза и свързаните усложнения при тези, получаващи рекомбинантен човешки еритропоетин, и тези в контролната група.

Извършен е също анализ на данни на ниво пациенти на повече от 13 900 раковоболни пациенти (на химиотерапия, лъчетерапия, хемо-лъчетерапия или без лечение), участващи в 53 контролирани клинични изпитвания, включващи няколко епоетина. Мета-анализите на данните за общата преживяемост показват изчислен коефициент на риск 1,06 в полза на контролите (95% CI: 1,00, 1,12; 53 изпитвания и 13 933 пациенти), а за раковоболните пациенти, получаващи химиотерапия, коефициентът на риск за общата преживяемост е 1,04

(95% CI: 0,97, 1,11; 38 изпитвания и 10 441 пациенти). Мета-анализите също така показват постоянно значително увеличение на относителния риск от тромбоемболични инциденти при раковоболни пациенти, получаващи рекомбинантен човешки еритропоетин (вж. точка 4.4).

Рандомизирано, открито, многоцентрово проучване е проведено при 2098 анемични жени с метастатичен рак на млечната жлеза, които получават химиотерапия от първа или втора линия. Това е неинфериорно проучване, предвидено да изключи 15% повишение на риска за прогресия на тумора или смърт при епоетин алфа плюс стандартни грижи (СГ) в сравнение със СГ самостоятелно. Към датата на заключване на клиничните данни медианата на преживяемост без прогресия (PFS) според оценката на изследователя на прогресията на заболяването, е 7,4 месеца във всяко рамо (HR 1,09, 95% CI: 0,99, 1,20), което показва, че целта на проучването не е постигната. Значително по-малко пациенти са получавали трансфузии на RBC в рамото на епоетин алфа плюс СГ (5,8% спрямо 11,4%); значително повече пациенти обаче са имали тромботични съдови събития в рамото на епоетин алфа плюс СГ (2,8% спрямо 1,4%). При крайния анализ се съобщава за 1 653 смъртни случая. Медианата на общата преживяемост в групата на епоетин алфа плюс СГ е 17,8 месеца спрямо 18,0 месеца в групата на СГ самостоятелно (HR 1,07, 95% CI: 0,97, 1,18). Медианата на времето до прогресия (ТТР), базирано на определено от изследователя прогресивно заболяване (PD), е 7,5 месеца в групата с епоетин алфа плюс СГ и 7,5 месеца в групата на СГ (HR 1,099, 95% CI: 0,998, 1,210). Медианата на ТТР, базирано на определено от IRC PD, е 8,0 месеца в групата на епоетин алфа плюс СГ и 8,3 месеца в групата на СГ (HR 1,033, 95% CI: 0,924, 1,156).

Програма за предварително депониране на автоложна кръв

Ефектът на епоетин алфа за подпомагане на депонирането на автоложна кръв при пациентите с нисък хематокрит ($\leq 39\%$ и без основна анемия поради дефицит на желязо), планирани за голяма ортопедична операция, е оценен в двойносляпо, плацебо-контролирано проучване, проведено при 204 пациенти и единичносляпо, плацебо-контролирано проучване при 55 пациенти.

В двойносляпото проучване пациентите са лекувани с епоетин алфа 600 IU/kg или плацебо интравенозно веднъж дневно на всеки 3 до 4 дни в продължение на 3 седмици (общо 6 дози). Средно пациентите, лекувани с епоетин алфа, са успели да депонират предварително значително повече единици кръв (4,5 единици), отколкото получавалите плацебо пациенти (3,0 единици).

В единичносляпото проучване пациентите са лекувани с епоетин алфа 300 IU/kg или 600 IU/kg, или плацебо интравенозно веднъж дневно на всеки 3 до 4 дни в продължение на 3 седмици (общо 6 дози). Пациентите, лекувани с епоетин алфа, също са успели да депонират значително повече единици кръв (епоетин алфа 300 IU/kg = 4,4 единици; епоетин алфа 600 IU/kg = 4,7 единици), отколкото получавалите плацебо пациенти (2,9 единици).

Лечението с епоетин алфа намалява риска от експозиция на алогенна кръв с 50% в сравнение с пациентите, които не получават епоетин алфа.

Голяма елективна ортопедична операция

Ефектът на епоетин алфа (300 IU/kg или 100 IU/kg) върху експозицията на алогенна кръв при трансфузия е оценен в плацебо-контролирано, двойносляпо клинично изпитване при възрастни пациенти без дефицит на желязо, планирани за голяма елективна ортопедична операция на тазобедрена или колянна става. Епоетин алфа е прилаган подкожно за 10 дни преди операцията, в деня на операцията, както и в продължение на четири дни след операцията. Пациентите са стратифицирани според техния изходен хемоглобин (≤ 10 g/dl, >10 до ≤ 13 g/dl и >13 g/dl).

Епоетин алфа 300 IU/kg значително намалява риска от алогенна трансфузия при пациентите с хемоглобин преди лечението >10 до ≤ 13 g/dl. При шестнадесет процента от пациентите, лекувани с епоетин алфа 300 IU/kg, 23% от пациентите, лекувани с епоетин алфа 100 IU/kg, и 45% от получавалите плацебо пациенти е била необходима трансфузия.

Открито, паралелногрупово изпитване при възрастни участници без железен дефицит с хемоглобин преди лечението от ≥ 10 до ≤ 13 g/dl, които са планирани за голяма ортопедична операция на тазобедрена или колянна става, сравнява епоетин алфа 300 IU/kg подкожно ежедневно в продължение на 10 дни преди операцията, в деня на операцията и в продължение на четири дни след операцията с епоетин алфа 600 IU/kg подкожно веднъж седмично в продължение на 3 седмици преди операцията и в деня на операцията.

От състоянието преди лечението до това преди операцията средното повишение на хемоглобина в групата на 600 IU/kg седмично (1,44 g/dl) е два пъти по-голямо от това, наблюдавано в групата с 300 IU/kg дневно (0,73 g/dl). Средните нива на хемоглобина са сходни за двете терапевтични групи през следоперативния период.

Еритропоетичният отговор, наблюдаван в двете терапевтични групи, е довел до сходни проценти на трансфузия (16% в групата на 600 IU/kg седмично и 20% в групата на 300 IU/kg ежедневно).

Лечение на възрастни пациенти с нисък или интермедиерен-1 риск МДС

Рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано, многоцентрово проучване оценява ефикасността и безопасността на епоетин алфа при възрастни пациенти с анемия с нисък или умерен-1 риск MDS.

Участниците са стратифицирани според нивото на серумен еритропоетин (sEPO) и трансфузионния статус при скрининга. Основните изходни характеристики за подгрупата с < 200 mU/ml са показани в таблицата по-долу.

Изходни характеристики за участниците с sEPO < 200mU/ml при скрининга		
	Рандомизирани	
	Епоетин алфа	Плацебо
Общо (N) ^б	85 ^а	45
sEPO < 200 mU/ml при скрининга (N)	71	39
Хемоглобин (g/l)		
Брой (N)	71	39
Средно	92,1 (8,57)	92,1 (8,51)
Медиана	94,0	96,0
Диапазон	(71, 109)	(69, 105)
95% ДИ за подгрупата със средно ниво на хемоглобина	(90,1, 94,1)	(89,3, 94,9)
Предходни трансфузии		
Брой (N)	71	39
Да	31 (43,7%)	17 (43,6%)
≤ 2 единици RBC	16 (51,6%)	9 (52,9%)
> 2 и ≤ 4 единици RBC	14 (45,2%)	8 (47,1%)
> 4 единици RBC	1 (3,2%)	0
Не	40 (56,3%)	22 (56,4%)
^а за един участник няма данни относно sEPO		
^б в подгрупата с ≥ 200 mU/ml има 13 участници в групата на епоетин алфа и 6 участници в групата на плацебо		

Отговорът на клетките от червения кръвен ред се дефинира съгласно критериите на Международната работна група (International Working Group, IWG) от 2006 г. като повишение на хемоглобина $\geq 1,5$ g/dl спрямо изходното ниво или намаление на прелетите единици еритроцитна маса (RBC) с абсолютен брой от поне 4 единици на всеки 8 седмици, в сравнение с 8 седмици преди изходното ниво, и продължителност на отговора от поне 8 седмици.

Отговор на клетките от червения кръвен ред през първите 24 седмици на проучването се наблюдава при 27/85 (31,8%) от участниците в групата на епоетин алфа в сравнение с 2/45 (4,4%) от участниците в групата на плацебо ($p < 0,001$). Всички отговорили участници са в

подгрупата с sEPO < 200 mU/ml по време на скрининга. В тази подгрупа при 20/40 (50%), от участниците без предходни трансфузии, се наблюдава еритроиден отговор през първите 24 седмици в сравнение със 7/31 (22,6%) от участниците с предходни трансфузии (двама участници достигат първична крайна точка въз основа на прелетите единици еритроцитна маса с абсолютния брой от поне 4 единици на всеки 8 седмици, в сравнение с 8 седмици преди определяне на изходните нива).

Медианата на времето от изходното ниво до първото преливане е статистически по-голяма в групата на епоетин алфа в сравнение с плацебо (49 спрямо 37 дни; $p = 0,046$). След 4 седмици лечение времето до първото преливане се повишава допълнително в групата на епоетин алфа (142 спрямо 50 дни, $p = 0,007$). Процентът на участниците с трансфузии в групата на епоетин алфа намалява от 51,8% през 8-те седмици преди изходното ниво до 24,7% между седмици 16 и 24, в сравнение с групата на плацебо, в която се наблюдава повишение на честотата на трансфузиите от 48,9% до 54,1% през същите времеви периоди.

Педиатрична популация

Хронична бъбречна недостатъчност

Епоетин алфа е оценен в открито, нерандомизирано 52-седмично клинично проучване с отворен дозов диапазон при педиатрични CRF пациенти, на които се извършва хемодиализа. Медианата на възрастта на пациентите, включени в проучването, е 11,6 години (диапазон 0,5 до 20,1 години).

Епоетин алфа е прилаган при доза 75 IU/kg/седмично интравенозно, разделена на 2 или 3 приложения след диализа, титрирана със 75 IU/kg/седмично на интервали от 4 седмици (до максимум 300 IU/kg/седмица), за да се постигне повишение 1 g/dl/месец на хемоглобина. Желаният диапазон на концентрация на хемоглобина е 9,6 до 11,2 g/dl. Осемдесет и един процента от пациентите постигат нивото на концентрация на хемоглобина. Медианата на времето до целевото ниво е 11 седмици, а медианата на дозата при целевото ниво е 150 IU/kg/седмица. От пациентите, които постигат целевото ниво, 90% са го постигнали при схема на прилагане 3 пъти седмично.

След 52 седмици 57% от пациентите остават в проучването, получавайки доза с медиана 200 IU/kg/седмица.

Клиничните данни за подкожно приложение при деца са ограничени. В 5 малки, открити, неконтролирани проучвания (броят на пациентите варира от 9 до 22, общ $N=72$) епоетин алфа е прилаган подкожно на деца при начални дози от 100 IU/kg/седмица до 150 IU/kg/седмица с възможност за повишаване до 300 IU/kg/седмица. В тези проучвания повечето пациенти са преддиализни ($N=44$), 27 пациенти са на перитонеална диализа, а 2 – на хемодиализа, като възрастта варира от 4 месеца до 17 години. По принцип тези проучвания имат методологични ограничения, но лечението се свързва с положителни тенденции към по-високи нива на хемоглобина. Не се съобщават неочаквани нежелани събития (вж. точка 4.2).

Анемия, индуцирана от химиотерапия

Епоетин алфа 600 IU/kg (прилаган интравенозно или подкожно веднъж седмично) е оценен в рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано 16-седмично проучване и в рандомизирано, контролирано, открито 20-седмично проучване при анемични педиатрични пациенти, получаващи миелосупресивна химиотерапия за лечение на различни немиелоидни злокачествени заболявания в детска възраст.

В 16-седмичното проучване ($n=222$) при пациентите, лекувани с епоетин алфа, няма статистически значим ефект върху съобщаваните от пациента или съобщаваните от родителя скорове по Въпросник за качество на живот при децата (Paediatric Quality of Life Inventory) или Модул за рак (Cancer Module) в сравнение с плацебо (първична крайна точка за ефикасност). Наред с това не се наблюдава статистическа разлика между дела на пациентите, при които са необходими трансфузии на rRBC в групите на епоетин алфа и плацебо.

В 20-седмичното проучване (n=225) не се наблюдава значителна разлика в първичната крайна точка за ефикасност, т.е. в дела на пациентите, при които е необходима трансфузия на RBC след ден 28 (62% от пациентите на епоетин алфа спрямо 69% от пациентите на стандартно лечение).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Нивата на серумен еритропоетин, инжектиран подкожно, достигат пик между 12 и 18 часа след приложението. Не се наблюдава акумулиране след прилагане на многократни дози от 600 IU/kg, приложени подкожно седмично.

Абсолютната бионаличността на подкожно инжектирания еритропоетин е приблизително 20% при здрави участници.

Разпределение

Средният обем на разпределение е 49,3 ml/kg след интравенозни дози от 50 и 100 IU/kg при здрави участници. След интравенозно приложение на еритропоетин при участници с хронична бъбречна недостатъчност обемът на разпределение варира съответно от 57-107 ml/kg след единична доза (12 IU/kg) до 42-64 ml/kg след многократни дози (48-192 IU/kg). Следователно обемът на разпределение е малко по-голям от плазменото пространство.

Елиминиране

Полуживотът на еритропоетин след интравенозно приложение на многократни дози е приблизително 4 часа при здрави участници. Изчислено е, че полуживотът при подкожно прилагане е приблизително 24 часа при здрави участници.

Средният CL/F за схеми на прилагане 150 IU/kg 3 пъти седмично и 40 000 IU веднъж седмично при здрави доброволци е съответно 31,2 и 12,6 ml/h/kg. Средният CL/F за схеми на прилагане 150 IU/kg 3 пъти седмично и 40 000 IU веднъж седмично при анемични раковоболни участници е съответно 45,8 и 11,3 ml/h/kg. При повечето анемични раковоболни участници, получаващи циклична химиотерапия, CL/F е по-нисък след подкожни дози 40 000 IU веднъж седмично и 150 IU/kg 3 пъти седмично, в сравнение със стойностите при здрави участници.

Линейност/нелинейност

При здрави участници се наблюдава пропорционално на дозата повишение на серумните концентрации на еритропоетин след интравенозно приложение на 150 и 300 IU/kg 3 пъти седмично. Приложението на единични дози еритропоетин от 300 до 2400 IU/kg подкожно води до линейна зависимост между средната C_{max} и дозата и между средната AUC и дозата. При здрави участници се наблюдава обратна зависимост между наблюдавания клирънс и дозата.

В проучвания за изследване на удължени интервали на прилагане (40 000 IU веднъж седмично и 80 000, 100 000 и 120 000 IU на две седмици) се наблюдава линейна, но непропорционална на дозата зависимост между средната C_{max} и дозата, както и между средната AUC и дозата в стационарно състояние.

Връзки фармакокинетика-фармакодинамика

Еритропоетините проявяват свързан с дозата ефект върху хематологичните показатели, който е независим от начина на приложение.

Педиатрична популация

Съобщава се за полуживот приблизително 6,2 до 8,7 часа при педиатрични участници с хронична бъбречна недостатъчност след интравенозно приложение на многократни дози еритропоетин. Фармакокинетичният профил на еритропоетините при деца и юноши изглежда сходен с този при възрастни.

Фармакокинетичните данни при новородени са ограничени.

Проучване при 7 недоносени новородени с много ниско тегло при раждането и 10 здрави възрастни, на които е приложен интравенозно еритропоетин, предполага обем на разпределение приблизително 1,5 до 2 пъти по-висок при недоносените новородени, отколкото при здравите възрастни, а клирънсът е приблизително 3 пъти по-висок при недоносените новородени, отколкото при здравите възрастни.

Бъбречно увреждане

При пациентите с хронична бъбречна недостатъчност полуживотът на интравенозно приложен еритропоетин е леко удължен, приблизително 5 часа, в сравнение със здрави участници.

5.3 Предклинични данни за безопасност

По време на токсикологични проучвания с многократни дози при кучета и плъхове, но не при маймуни, лечението с епоетин алфа е свързано с субклинична фиброза на костния мозък. Фиброзата на костния мозък е известно усложнение на хроничната бъбречна недостатъчност при хората и може да се свърже с вторичен хиперпаратиреоидизъм или с неизвестни фактори. Тези инциденти с костно-мозъчна фиброза не се увеличават при изследване на хемодиализни пациенти, които са лекувани с епоетин алфа в продължение на 3 години, в сравнение с подобрена контролна група пациенти на диализа, които не са били лекувани с епоетин алфа.

Епоетин алфа не индуцира бактериални генни мутации (тест на Ames), хромозомни аберации в клетки от бозайници, микронуклеуси при мишки или генни мутации в HGPRT локуса.

Не са провеждани дългосрочни проучвания за канцерогенност. Противоречиви доклади в литературата, базирани на *in vitro* находки от човешки туморни проби, предполагат, че еритропоетините може да играят роля като туморни пролифератори. Значимостта на това е неясна в клинични условия.

В клетъчни култури на клетки от човешки костен мозък епоетин алфа стимулира конкретно еритропоезата и не повлиява левкопоезата. Цитотоксичните ефекти на епоетин алфа върху клетките на костния мозък не могат да бъдат установени.

Проучвания при животни показват, че когато епоетин алфа се прилага в 20 пъти по-висока доза от препоръчителната седмична доза при хора, това води до намаляване на ембрионалното тегло, забавена осификация и повишена смъртност при зародишите. Тези изменения се обясняват като вторични от намаленото телесно тегло на майчиния организъм и значимостта при хора е неизвестна при терапевтични дозови нива.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Динатриев фосфат дихидрат
Натриев дихидроген фосфат дихидрат
Натриев хлорид
Калциев хлорид дихидрат
Полисорбат 20
Глицин
Левцин
Изолевцин
Треонин
Глутаминова киселина
Фенилаланин
Вода за инжекции
Натриев хидроксид (за коригиране на рН)

Солна киселина (за коригиране на рН)

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

30 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (от 2°C до 8°C). Този температурен диапазон трябва да бъде строго поддържан до прилагането на пациента.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За целите на амбулаторната употреба лекарственият продукт трябва да бъде изваден от хладилника, без да се връща обратно, за максимален период от 3 дни при температура, която не превишава 25°C. Ако лекарственият продукт не се използва в края на този период, той трябва да се изхвърли.

Да не се замразява или разклаща.

6.5 Данни за опаковката

Silapo 1 000 IU/0,3 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
0,3 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка от стъкло тип I, с фиксирана инжекционна игла от стомана и бутало с PTFE покритие със или без предпазител за игла.

Всяка опаковка съдържа 1 или 6 предварително напълнени спринцовки.

Silapo 2 000 IU/0,6 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
0,6 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка от стъкло тип I, с фиксирана инжекционна игла от стомана и бутало с PTFE покритие със или без предпазител за игла.

Всяка опаковка съдържа 1 или 6 предварително напълнени спринцовки.

Silapo 3 000 IU/0,9 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
0,9 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка от стъкло тип I, с фиксирана инжекционна игла от стомана и бутало с PTFE покритие със или без предпазител за игла.

Всяка опаковка съдържа 1 или 6 предварително напълнени спринцовки.

Silapo 4 000 IU/0,4 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
0,4 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка от стъкло тип I, с фиксирана инжекционна игла от стомана и бутало с PTFE покритие със или без предпазител за игла.

Всяка опаковка съдържа 1 или 6 предварително напълнени спринцовки.

Silapo 5 000 IU/0,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
0,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка от стъкло тип I, с фиксирана инжекционна игла от стомана и бутало с PTFE покритие със или без предпазител за игла.

Всяка опаковка съдържа 1 или 6 предварително напълнени спринцовки.

Silapo 6 000 IU/0,6 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
0,6 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка от стъкло тип I, с фиксирана инжекционна игла от стомана и бутало с PTFE покритие със или без предпазител за игла.

Всяка опаковка съдържа 1 или 6 предварително напълнени спринцовки.

Silapo 8 000 IU/0,8 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
0,8 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка от стъкло тип I, с фиксирана инжекционна игла от стомана и бутало с PTFE покритие със или без предпазител за игла.

Всяка опаковка съдържа 1 или 6 предварително напълнени спринцовки.

Silapo 10 000 IU/1 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
1 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка от стъкло тип I, с фиксирана инжекционна игла от стомана и бутало с PTFE покритие със или без предпазител за игла.

Всяка опаковка съдържа 1 или 6 предварително напълнени спринцовки.

Silapo 20 000 IU/0,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
0,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка от стъкло тип I, с фиксирана инжекционна игла от стомана и бутало с PTFE покритие със или без предпазител за игла.

Всяка опаковка съдържа 1, 4 или 6 предварително напълнени спринцовки.

Silapo 30 000 IU/0,75 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
0,75 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка от стъкло тип I, с фиксирана инжекционна игла от стомана и бутало с PTFE покритие със или без предпазител за игла.

Всяка опаковка съдържа 1, 4 или 6 предварително напълнени спринцовки.

Silapo 40 000 IU/1 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
1 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка от стъкло тип I, с фиксирана инжекционна игла от стомана и бутало с PTFE покритие със или без предпазител за игла.

Всяка опаковка съдържа 1, 4 или 6 предварително напълнени спринцовки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Silapo не трябва да се използва и трябва да се изхвърли:

- ако целостта е нарушена
- ако течността е оцветена или ако виждате плуващи частици в нея
- ако някаква течност е изтекла от предварително напълнената спринцовка или видимо се наблюдава конденз в запечатания блистер
- ако знаете или мислите, че може да е бил случайно замразен, или
- ако е имало повреда на хладилника.

Този продукт е предназначен само за еднократна употреба. Прилагайте само една доза Silapo от всяка спринцовка.

Да не се разклаща.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
D-61118 Bad Vilbel
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Silapo 1 000 IU/0,3 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

EU/1/07/432/001 [1 предварително напълнена спринцовка]
EU/1/07/432/002 [6 предварително напълнени спринцовки]
EU/1/07/432/023 [1 предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата]
EU/1/07/432/024 [6 предварително напълнени спринцовки с предпазител за иглата]

Silapo 2 000 IU/0,6 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

EU/1/07/432/003 [1 предварително напълнена спринцовка]
EU/1/07/432/004 [6 предварително напълнени спринцовки]
EU/1/07/432/025 [1 предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата]
EU/1/07/432/026 [6 предварително напълнени спринцовки с предпазител за иглата]

Silapo 3 000 IU/0,9 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

EU/1/07/432/005 [1 предварително напълнена спринцовка]
EU/1/07/432/006 [6 предварително напълнени спринцовки]
EU/1/07/432/027 [1 предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата]
EU/1/07/432/028 [6 предварително напълнени спринцовки с предпазител за иглата]

Silapo 4 000 IU/0,4 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

EU/1/07/432/007 [1 предварително напълнена спринцовка]
EU/1/07/432/008 [6 предварително напълнени спринцовки]
EU/1/07/432/029 [1 предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата]
EU/1/07/432/030 [6 предварително напълнени спринцовки с предпазител за иглата]

Silapo 5 000 IU/0,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

EU/1/07/432/009 [1 предварително напълнена спринцовка]
EU/1/07/432/010 [6 предварително напълнени спринцовки]
EU/1/07/432/031 [1 предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата]
EU/1/07/432/032 [6 предварително напълнени спринцовки с предпазител за иглата]

Silapo 6 000 IU/0,6 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

EU/1/07/432/011 [1 предварително напълнена спринцовка]
EU/1/07/432/012 [6 предварително напълнени спринцовки]
EU/1/07/432/033 [1 предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата]
EU/1/07/432/034 [6 предварително напълнени спринцовки с предпазител за иглата]

Silapo 8 000 IU/0,8 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

EU/1/07/432/013 [1 предварително напълнена спринцовка]
EU/1/07/432/014 [6 предварително напълнени спринцовки]
EU/1/07/432/035 [1 предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата]
EU/1/07/432/036 [6 предварително напълнени спринцовки с предпазител за иглата]

Silapo 10 000 IU/1 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

EU/1/07/432/015 [1 предварително напълнена спринцовка]

EU/1/07/432/016 [6 предварително напълнени спринцовки]

EU/1/07/432/037 [1 предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата]

EU/1/07/432/038 [6 предварително напълнени спринцовки с предпазител за иглата]

Silapo 20 000 IU/0.5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

EU/1/07/432/017 [1 предварително напълнена спринцовка]

EU/1/07/432/020 [4 предварително напълнени спринцовки]

EU/1/07/432/039 [1 предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата]

EU/1/07/432/040 [4 предварително напълнени спринцовки с предпазител за иглата]

EU/1/07/432/045 [6 предварително напълнени спринцовки с предпазител за иглата]

Silapo 30 000 IU/0.75 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

EU/1/07/432/018 [1 предварително напълнена спринцовка]

EU/1/07/432/021 [4 предварително напълнени спринцовки]

EU/1/07/432/041 [1 предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата]

EU/1/07/432/042 [4 предварително напълнени спринцовки с предпазител за иглата]

EU/1/07/432/046 [6 предварително напълнени спринцовки с предпазител за иглата]

Silapo 40 000 IU/1 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

EU/1/07/432/019 [1 предварително напълнена спринцовка]

EU/1/07/432/022 [4 предварително напълнени спринцовки]

EU/1/07/432/043 [1 предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата]

EU/1/07/432/044 [4 предварително напълнени спринцовки с предпазител за иглата]

EU/1/07/432/047 [6 предварително напълнени спринцовки с предпазител за иглата]

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 18 декември 2007

Дата на последно подновяване: 20 декември 2012

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологичното активно вещество

Norbitec GmbH
Pinnauallee 4
D-25436 Uetersen
Германия

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
D-61118 Bad Vilbel
Германия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарство предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ И ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФИКАСНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Silapo 1 000 IU/0,3ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка епоетин зета (epoetin zeta)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 предварително напълнена спринцовка съдържа 1 000 IU епоетин зета

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

динатриев фосфат дихидрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат, натриев хлорид, калциев хлорид дихидрат, полисорбат 20, глицин, вевцин, изолевцин, треонин, тлутаминова киселина, фенилаланин и вода за инжекции, натриев хидроксид (за корекция на рН), солна киселина (за корекция на рН)

Съдържа фенилаланин, вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

1 предварително напълнена спринцовка без предпазител за иглата, съдържаща 0,3 ml инжекционен разтвор

6 предварително напълнени спринцовки без предпазител за иглата, съдържащи 0,3 ml инжекционен разтвор

1 предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата, съдържаща 0,3 ml инжекционен разтвор

6 предварително напълнени спринцовки с предпазител за иглата, съдържащи 0,3 ml инжекционен разтвор

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно или интравенозно приложение.

Преди употреба прочетете листовката.

Не разклащайте.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява във хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.
Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШИТЕЛНО ЗА УПОТРЕБА**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/432/001 [1 предварително напълнена спринцовка]
EU/1/07/432/002 [6 предварително напълнени спринцовки]
EU/1/07/432/023 [1 предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата]
EU/1/07/432/024 [6 предварително напълнени спринцовки с предпазител за иглата]

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Silapo 1 000 IU

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТИ ВЪРХУ СПРИНЦОВКИТЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Silapo 1 000 IU инжекция
Епоетин зета
i.v. и s.c. приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ В ЕДИНИЦИ

1 000 IU/0,3 ml

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**КАРТОНЕНА КУТИЯ****1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Silaro 2 000 IU/0,6 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Епоетин зета (Epoetin zeta)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 предварително напълнена спринцовка съдържа 2 000 IU епоетин зета

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

динатриев фосфат дихидрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат, натриев хлорид, калциев хлорид дихидрат, полисорбат 20, глицин, вевцин, изолеуцин, треонин, тлутаминова киселина, фенилаланин и вода за инжекции, натриев хидроксид (за корекция на рН), солна киселина (за корекция на рН)

Съдържа фенилаланин, вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

1 предварително напълнена спринцовка без предпазител за иглата, съдържаща 0,6 ml инжекционен разтвор

6 предварително напълнени спринцовки без предпазител за иглата, съдържащи 0,6 ml инжекционен разтвор

1 предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата, съдържаща 0,6 ml инжекционен разтвор

6 предварително напълнени спринцовки с предпазител за иглата, съдържащи 0,6 ml инжекционен разтвор

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно или интравенозно приложение.

Преди употреба прочетете листовката.

Не разклащайте.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява във хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.
Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШИТЕЛНО ЗА УПОТРЕБА**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/432/003 [1 предварително напълнена спринцовка]
EU/1/07/432/004 [6 предварително напълнени спринцовки]
EU/1/07/432/025 [1 предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата]
EU/1/07/432/026 [6 предварително напълнени спринцовки с предпазител за иглата]

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Silapo 2 000 IU

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТИ ВЪРХУ СПРИНЦОВКИТЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Silapo 2 000 IU инжекция
Епоетин зета
i.v. и s.c. приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ В ЕДИНИЦИ

2 000 IU/0,6 ml

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**КАРТОНЕНА КУТИЯ****1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Silaro 3 000 IU/0,9 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Епоетин зета (Epoetin zeta)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 предварително напълнена спринцовка съдържа 3 000 IU епоетин зета

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

динатриев фосфат дихидрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат, натриев хлорид, калциев хлорид дихидрат, полисорбат 20, глицин, вевцин, изолевцин, треонин, тлутаминова киселина, фенилаланин и вода за инжекции, натриев хидроксид (за корекция на рН), солна киселина (за корекция на рН)

Съдържа фенилаланин, вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

1 предварително напълнена спринцовка без предпазител за иглата, съдържаща 0,9 ml инжекционен разтвор

6 предварително напълнени спринцовки без предпазител за иглата, съдържащи 0,9 ml инжекционен разтвор

1 предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата, съдържаща 0,9 ml инжекционен разтвор

6 предварително напълнени спринцовки с предпазител за иглата, съдържащи 0,9 ml инжекционен разтвор

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно или интравенозно приложение.

Преди употреба прочетете листовката.

Не разклащайте.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява във хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.
Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШИТЕЛНО ЗА УПОТРЕБА**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/432/005 [1 предварително напълнена спринцовка]
EU/1/07/432/006 [6 предварително напълнени спринцовки]
EU/1/07/432/027 [1 предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата]
EU/1/07/432/028 [6 предварително напълнени спринцовки с предпазител за иглата]

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Silapo 3 000 IU

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТИ ВЪРХУ СПРИНЦОВКИТЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Silapo 3 000 IU инжекция
Епоетин зета
i.v. и s.c. приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ В ЕДИНИЦИ

3 000 IU/0,9 ml

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Silaro 4 000 IU/0,4 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Епоетин зета (Epoetin zeta)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 предварително напълнена спринцовка съдържа 4 000 IU епоетин зета

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

динатриев фосфат дихидрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат, натриев хлорид, калциев хлорид дихидрат, полисорбат 20, глицин, вевцин, изолевцин, треонин, тлутаминова киселина, фенилаланин и вода за инжекции, натриев хидроксид (за корекция на рН), солна киселина (за корекция на рН)

Съдържа фенилаланин, вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

1 предварително напълнена спринцовка без предпазител за иглата, съдържаща 0,4 ml инжекционен разтвор

6 предварително напълнени спринцовки без предпазител за иглата, съдържащи 0,4 ml инжекционен разтвор

1 предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата, съдържаща 0,4 ml инжекционен разтвор

6 предварително напълнени спринцовки с предпазител за иглата, съдържащи 0,4 ml инжекционен разтвор

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно или интравенозно приложение.

Преди употреба прочетете листовката.

Не разклащайте.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява във хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.
Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШИТЕЛНО ЗА УПОТРЕБА**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/432/007 [1 предварително напълнена спринцовка]
EU/1/07/432/008 [6 предварително напълнени спринцовки]
EU/1/07/432/029 [1 предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата]
EU/1/07/432/030 [6 предварително напълнени спринцовки с предпазител за иглата]

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Silapo 4 000 IU

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТИ ВЪРХУ СПРИНЦОВКИТЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Silapo 4 000 IU инжекция
Епоетин зета
i.v. и s.c. приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ В ЕДИНИЦИ

4 000 IU/0,4 ml

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Silaro 5 000 IU/0,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Епоетин зета (Epoetin zeta)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 предварително напълнена спринцовка съдържа 5 000 IU епоетин зета

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

динатриев фосфат дихидрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат, натриев хлорид, калциев хлорид дихидрат, полисорбат 20, глицин, вевцин, изолевцин, треонин, тлутаминова киселина, фенилаланин и вода за инжекции, натриев хидроксид (за корекция на рН), солна киселина (за корекция на рН)

Съдържа фенилаланин, вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

1 предварително напълнена спринцовка без предпазител за иглата, съдържаща 0,5 ml инжекционен разтвор

6 предварително напълнени спринцовки без предпазител за иглата, съдържащи 0,5 ml инжекционен разтвор

1 предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата, съдържаща 0,5 ml инжекционен разтвор

6 предварително напълнени спринцовки с предпазител за иглата, съдържащи 0,5 ml инжекционен разтвор

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно или интравенозно приложение.

Преди употреба прочетете листовката.

Не разклащайте.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява във хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.
Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШИТЕЛНО ЗА УПОТРЕБА**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/432/009 [1 предварително напълнена спринцовка]
EU/1/07/432/010 [6 предварително напълнени спринцовки]
EU/1/07/432/031 [1 предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата]
EU/1/07/432/032 [6 предварително напълнени спринцовки с предпазител за иглата]

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Silapo 5 000 IU

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТИ ВЪРХУ СПРИНЦОВКИТЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Silapo 5 000 IU инжекция
Епоетин зета
i.v. и s.c. приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ В ЕДИНИЦИ

5 000 IU/0,5 ml

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Silapo 6 000 IU/0,6 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Епоетин зета (Epoetin zeta)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 предварително напълнена спринцовка съдържа 6 000 IU епоетин зета

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

динатриев фосфат дихидрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат, натриев хлорид, калциев хлорид дихидрат, полисорбат 20, глицин, вевцин, изолевцин, треонин, тлутаминова киселина, фенилаланин и вода за инжекции, натриев хидроксид (за корекция на рН), солна киселина (за корекция на рН)

Съдържа фенилаланин, вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

1 предварително напълнена спринцовка без предпазител за иглата, съдържаща 0,6 ml инжекционен разтвор

6 предварително напълнени спринцовки без предпазител за иглата, съдържащи 0,6 ml инжекционен разтвор

1 предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата, съдържаща 0,6 ml инжекционен разтвор

6 предварително напълнени спринцовки с предпазител за иглата, съдържащи 0,6 ml инжекционен разтвор

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно или интравенозно приложение.

Преди употреба прочетете листовката.

Не разклащайте.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява във хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.
Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШИТЕЛНО ЗА УПОТРЕБА**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/432/011 [1 предварително напълнена спринцовка]
EU/1/07/432/012 [6 предварително напълнени спринцовки]
EU/1/07/432/033 [1 предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата]
EU/1/07/432/034 [6 предварително напълнени спринцовки с предпазител за иглата]

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Silapo 6 000 IU

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТИ ВЪРХУ СПРИНЦОВКИТЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Silapo 6 000 IU инжекция
Епоетин зета
i.v. и s.c. приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ В ЕДИНИЦИ

6 000 IU/0,6 ml

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Silaro 8 000 IU/0,8 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Епоетин зета (Epoetin zeta)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 предварително напълнена спринцовка съдържа 8 000 IU епоетин зета

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

динатриев фосфат дихидрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат, натриев хлорид, калциев хлорид дихидрат, полисорбат 20, глицин, вевцин, изолевцин, треонин, тлутаминова киселина, фенилаланин и вода за инжекции, натриев хидроксид (за корекция на рН), солна киселина (за корекция на рН)

Съдържа фенилаланин, вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

1 предварително напълнена спринцовка без предпазител за иглата, съдържаща 0,8 ml инжекционен разтвор

6 предварително напълнени спринцовки без предпазител за иглата, съдържащи 0,8 ml инжекционен разтвор

1 предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата, съдържаща 0,8 ml инжекционен разтвор

6 предварително напълнени спринцовки с предпазител за иглата, съдържащи 0,8 ml инжекционен разтвор

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно или интравенозно приложение.

Преди употреба прочетете листовката.

Не разклащайте.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява във хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.
Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШИТЕЛНО ЗА УПОТРЕБА**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/432/013 [1 предварително напълнена спринцовка]
EU/1/07/432/014 [6 предварително напълнени спринцовки]
EU/1/07/432/035 [1 предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата]
EU/1/07/432/036 [6 предварително напълнени спринцовки с предпазител за иглата]

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Silapo 8 000 IU

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТИ ВЪРХУ СПРИНЦОВКИТЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Silaro 8 000 IU инжекция
Епоетин зета
i.v. и s.c. приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ В ЕДИНИЦИ

8 000 IU/0,8 ml

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Silapo 10 000 IU/1 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Епоетин зета (Epoetin zeta)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 предварително напълнена спринцовка съдържа 10 000 IU епоетин зета

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

динатриев фосфат дихидрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат, натриев хлорид, калциев хлорид дихидрат, полисорбат 20, глицин, вевцин, изолеуцин, треонин, тлутаминова киселина, фенилаланин и вода за инжекции, натриев хидроксид (за корекция на рН), солна киселина (за корекция на рН)

Съдържа фенилаланин, вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

1 предварително напълнена спринцовка без предпазител за иглата, съдържаща 1 ml инжекционен разтвор

6 предварително напълнени спринцовки без предпазител за иглата, съдържащи 1 ml инжекционен разтвор

1 предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата, съдържаща 1 ml инжекционен разтвор

6 предварително напълнени спринцовки с предпазител за иглата, съдържащи 1 ml инжекционен разтвор

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно или интравенозно приложение.

Преди употреба прочетете листовката.

Не разклащайте.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява във хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.
Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШИТЕЛНО ЗА УПОТРЕБА**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/432/015 [1 предварително напълнена спринцовка]
EU/1/07/432/016 [6 предварително напълнени спринцовки]
EU/1/07/432/037 [1 предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата]
EU/1/07/432/038 [6 предварително напълнени спринцовки с предпазител за иглата]

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Silapo 10 000 IU

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТИ ВЪРХУ СПРИНЦОВКИТЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Silaro 10 000 IU инжекция
Епоетин зета
i.v. и s.c. приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ В ЕДИНИЦИ

10 000 IU/1 ml

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Silapo 20 000 IU/0,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Епоетин зета (Epoetin zeta)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 предварително напълнена спринцовка съдържа 20 000 IU епоетин зета

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

динатриев фосфат дихидрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат, натриев хлорид, калциев хлорид дихидрат, полисорбат 20, глицин, вевцин, изолевцин, треонин, тлутаминова киселина, фенилаланин и вода за инжекции, натриев хидроксид (за корекция на рН), солна киселина (за корекция на рН)

Съдържа фенилаланин, вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

1 предварително напълнена спринцовка без предпазител за иглата, съдържаща 0,5 ml инжекционен разтвор

4 предварително напълнени спринцовки без предпазител за иглата, съдържащи 0,5 ml инжекционен разтвор

1 предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата, съдържаща 0,5 ml инжекционен разтвор

4 предварително напълнени спринцовки с предпазител за иглата, съдържащи 0,5 ml инжекционен разтвор

6 предварително напълнени спринцовки с предпазител за иглата, съдържащи 0,5 ml инжекционен разтвор

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно или интравенозно приложение.

Преди употреба прочетете листовката.

Не разклащайте.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява във хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.
Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШИТЕЛНО ЗА УПОТРЕБА**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/432/017 [1 предварително напълнена спринцовка]
EU/1/07/432/020 [4 предварително напълнени спринцовки]
EU/1/07/432/039 [1 предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата]
EU/1/07/432/040 [4 предварително напълнени спринцовки с предпазител за иглата]
EU/1/07/432/045 [6 предварително напълнени спринцовки с предпазител за иглата]

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Silapo 20 000 IU

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТИ ВЪРХУ СПРИНЦОВКИТЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Silaro 20 000 IU инжекция
Епоетин зета
i.v. и s.c. приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ В ЕДИНИЦИ

20 000 IU/0,5 ml

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**КАРТОНЕНА КУТИЯ****1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Silapo 30 000 IU/0,75 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Епоетин зета (Epoetin zeta)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 предварително напълнена спринцовка съдържа 30 000 IU епоетин зета

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

динатриев фосфат дихидрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат, натриев хлорид, калциев хлорид дихидрат, полисорбат 20, глицин, вевцин, изолевцин, треонин, тлутаминова киселина, фенилаланин и вода за инжекции, натриев хидроксид (за корекция на рН), солна киселина (за корекция на рН)

Съдържа фенилаланин, вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

1 предварително напълнена спринцовка без предпазител за иглата, съдържаща 0,75 ml инжекционен разтвор

4 предварително напълнени спринцовки без предпазител за иглата, съдържащи 0,75 ml инжекционен разтвор

1 предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата, съдържаща 0,75 ml инжекционен разтвор

4 предварително напълнени спринцовки с предпазител за иглата, съдържащи 0,75 ml инжекционен разтвор

6 предварително напълнени спринцовки с предпазител за иглата, съдържащи 0,75 ml инжекционен разтвор

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно или интравенозно приложение.

Преди употреба прочетете листовката.

Не разклащайте.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява във хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.
Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШИТЕЛНО ЗА УПОТРЕБА**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/432/018 [1 предварително напълнена спринцовка]
EU/1/07/432/021 [4 предварително напълнени спринцовки]
EU/1/07/432/041 [1 предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата]
EU/1/07/432/042 [4 предварително напълнени спринцовки с предпазител за иглата]
EU/1/07/432/046 [6 предварително напълнени спринцовки с предпазител за иглата]

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Silapo 30 000 IU

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТИ ВЪРХУ СПРИНЦОВКИТЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Silaro 30 000 IU инжекция
Епоетин зета
i.v. и s.c. приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ В ЕДИНИЦИ

30 000 IU/0,75 ml

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Silapo 40 000 IU/1 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Епоетин зета (Epoetin zeta)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 предварително напълнена спринцовка съдържа 40 000 IU епоетин зета

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

динатриев фосфат дихидрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат, натриев хлорид, калциев хлорид дихидрат, полисорбат 20, глицин, вевцин, изолевцин, треонин, тлутаминова киселина, фенилаланин и вода за инжекции, натриев хидроксид (за корекция на рН), солна киселина (за корекция на рН)

Съдържа фенилаланин, вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

1 предварително напълнена спринцовка без предпазител за иглата, съдържаща 1 ml инжекционен разтвор

4 предварително напълнени спринцовки без предпазител за иглата, съдържащи 1 ml инжекционен разтвор

1 предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата, съдържаща 1 ml инжекционен разтвор

4 предварително напълнени спринцовки с предпазител за иглата, съдържащи 1 ml инжекционен разтвор

6 предварително напълнени спринцовки с предпазител за иглата, съдържащи 1 ml инжекционен разтвор

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно или интравенозно приложение.

Преди употреба прочетете листовката.

Не разклащайте.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява във хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.
Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШИТЕЛНО ЗА УПОТРЕБА**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/432/019 [1 предварително напълнена спринцовка]
EU/1/07/432/022 [4 предварително напълнени спринцовки]
EU/1/07/432/043 [1 предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата]
EU/1/07/432/044 [4 предварително напълнени спринцовки с предпазител за иглата]
EU/1/07/432/047 [6 предварително напълнени спринцовки с предпазител за иглата]

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Silapo 40 000 IU

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТИ ВЪРХУ СПРИНЦОВКИТЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Silaro 40 000 IU инжекция
Епоетин зета
i.v. и s.c. приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ В ЕДИНИЦИ

40 000 IU/1 ml

6. ДРУГО

В. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Silaro 1 000 IU/0,3 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Silaro 2 000 IU/0,6 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Silaro 3 000 IU/0,9 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Silaro 4 000 IU/0,4 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Silaro 5 000 IU/0,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Silaro 6 000 IU/0,6 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Silaro 8 000 IU/0,8 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Silaro 10 000 IU/1 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Silaro 20 000 IU/0,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Silaro 30 000 IU/0,75 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Silaro 40 000 IU/1 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Епоетин зета (Epoetin zeta)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите както Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Silaro и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Silaro
3. Как да прилагате Silaro
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Silaro
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Silaro и за какво се използва

Silaro съдържа активното вещество епоетин зета – белтък, който стимулира костния мозък да произвежда по-голям брой червени кръвни клетки, които носят хемоглобина (вещество, което транспортира кислорода). Епоетин зета е копие на човешкия протеин, наречен „еритропоетин” и действа по същия начин.

• Silaro се прилага за лечение на симптоматична анемия, причинена от бъбречно заболяване

- при деца на хемодиализа
- при възрастни на хемодиализа или перитониална диализа
- при възрастни с тежка анемия, които все още не са на диализа

Ако имате бъбречно заболяване, може да имате недостиг на червени кръвни клетки, ако Вашият бъбрек не произвежда достатъчно еритропоетин (необходим за производството на червени кръвни клетки). Silaro се предписва за стимулиране на костния мозък да произвежда повече червени кръвни клетки.

• Silaro се използва за лечение на анемия при възрастни на химиотерапия за лечение на солидни тумори, злокачествен лимфом или мултиплен миелом (рак на костния

мозък), които може да се нуждаят от преливане на кръв. Silapo може да понижи нуждата от кръвопреливане при тези пациенти.

- **Silapo се използва при умерено анемични възрастни, на които предстои да дарят кръв** преди операция, така че да може тя да им се прелее обратно по време или след операцията. Тъй като Silapo стимулира производството на червени кръвни клетки, лекарите могат да вземат повече кръв от тези лица.
- **Silapo се използва при умерено анемични възрастни, на които предстои голяма ортопедична операция** (например заместване на тазобедрена или колянна става), за да се намали потенциалната необходимост от преливане на кръв.
- **Silapo се използва за лечение на анемия при възрастни с нарушение в костния мозък, което причинява тежко нарушение на образуването на кръвни клетки (миелодиспластичен синдром).** Silapo може да намали необходимостта от кръвопреливане.

2. Какво трябва да знаете преди да използвате Silapo

Не приемайте Silapo

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към епоетин зета или някои от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако сте диагностицирани с чиста аплазия на еритроцитите (костният мозък не може да произвежда достатъчно червени кръвни клетки) след предходно лечение с какъвто и да е продукт, стимулиращ производството на червени кръвни клетки (включително Silapo). Вижте точка 4.
- ако имате високо кръвно налягане, което не е контролирано правилно с лекарствени продукти.
- за стимулиране на производството на червени кръвни клетки (за да могат лекарите да вземат повече кръв от Вас), ако не можете да получите преливания с **Ваша собствена кръв** по време или след операция.
- ако трябва да бъдете подложени на голяма елективна ортопедична операция (като операция на тазобедрена или колянна става) и Вие:
 - имате тежко сърдечно заболяване
 - имате тежки нарушения на вените и артериите
 - прекарвали сте наскоро инфаркт или инсулт
 - не можете да приемате лекарства за разреждане на кръвта

Silapo може да не е подходящ за Вас. Обсъдете с Вашия лекар. Докато се прилага Silapo, някои хора може да се нуждаят от лекарства за намаляване на риска от образуване на кръвни съсиреци. **Ако не можете да приемате лекарства, които предотвратяват образуването на кръвни съсиреци, не трябва да приемате Silapo.**

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Silapo.

Silapo и други продукти, които стимулират производството на червени кръвни клетки, може да повишат риска от образуване на кръвни съсиреци при всички пациенти. Този риск може да е по-висок, ако имате други рискови фактори за образуване на кръвни съсиреци (например, ако сте имали кръвен съсирек в миналото или сте с наднормено тегло, имате диабет, сърдечно заболяване или не се движите от дълго време поради операция или заболяване). Информирайте Вашия лекар за което и да е от тези неща. Вашият лекар ще Ви помогне да решите дали Silapo е подходящ за Вас.

Говорете с Вашия лекар, ако някое от следните се отнася за Вас. Възможно е все пак да използвате Silapo, но първо обсъдете това с Вашия лекар:

- **Ако знаете, че страдате или сте страдали от:**
 - високо кръвно налягане
 - епилептични пристъпи или гърчове
 - заболяване на черния дроб
 - анемия от други заболявания
 - порфирия (рядко нарушение на кръвта)
- **Ако сте пациент с хронична бъбречна недостатъчност** и особено ако не отговаряте адекватно на лечението с Silapo, Вашият лекар ще провери дозата на Silapo, тъй като многократното увеличаване на дозата на Silapo може да увеличи риска от възникване на проблеми със сърцето или кръвоносните съдове и може да увеличи риска от инфаркт на миокарда, инсулт и смърт.
- **Ако сте пациент с рак**, трябва да знаете, че продуктите, които стимулират производството на червени кръвни клетки (като Silapo), може да действат като растежен фактор и следователно теоретично да повлияят прогресията на Вашето раково заболяване. **В зависимост от Вашата конкретна ситуация може да е за предпочитане преливане на кръв. Обсъдете това с Вашия лекар.**
- **Ако сте пациент с рак**, обърнете внимание, че употребата на Silapo може да е свързана с по-кратка преживяемост и по-висока смъртност при пациенти с рак на главата и шията, както и при пациенти с метастатичен рак на гръдата, които получават химиотерапия.
- **Тежки кожни реакции**, включително синдром на Стивънс-Джонсън и токсична епидермална некролиза, се съобщават във връзка с лечението с епоетин.

Синдром на Стивънс-Джонсън и токсична епидермална некролиза могат да се проявят по тялото първоначално като червеникави, подобни на мишена петна или кръгли плаки, често с мехури в средата. Могат също така да се получат язви в устата, носа, половите органи и очите (червени и подути очи). Тези сериозни кожни обриви често се предшества от повишена температура и/или грипозни симптоми. Обривите могат да прогресират до белене на обширни участъци от кожата и животозастрашаващи усложнения.

Ако получите тежък обрив или друг от тези кожни симптоми, спрете приема на Silapo и се свържете с Вашия лекар или незабавно потърсете медицинска помощ.

Обърнете специално внимание при употребата на други продукти, които стимулират производството на червени кръвни клетки:

Silapo е един от групата продукти, които стимулират производството на червени кръвни клетки подобно на човешкия протеин еритропоетин. Вашият медицински специалист винаги ще записва точно този продукт, който използвате.

Ако по време на Вашето лечение приемате продукт в тази група, различен от Silapo, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да го използвате.

Други лекарства и Silapo

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Ако приемате лекарство, наречено циклоспорин, (използвано например след бъбречна трансплантация), Вашият лекар може да Ви назначи кръвен тест, с който ще провери нивото на циклоспорин в кръвта Ви, докато Ви се прилага Silapo.

Добавки на желязо и други кръвни стимуланти могат да увеличат ефективността на Silapo. Вашият лекар ще прецени и реши, дали е правилно да ги приемате.

Ако посетите болница, клиника или личен лекар, информирайте ги, че получавате лечение с Silapo. То може да окаже влияние върху други лечения или резултати от изследвания.

Бременност и кърмене и фертилитет

Важно е да информирате Вашия лекар, ако някое от следните се отнася за Вас. Възможно е все пак да можете да използвате Silapo, но първо обсъдете това с Вашия лекар.

- Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди употребата на това лекарство.

Няма проучвания за оценка на потенциалния ефект на Silapo върху мъжкия или женския фертилитет.

Шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

Silapo съдържа фенилаланин

Това лекарство съдържа до 0,5 mg фенилаланин във всяка дозова единица. Фенилаланинът може да Ви навреди, ако имате фенилкетонурия, рядко генетично заболяване, при което се натрупва фенилаланин, тъй като организмът не може да го отделя правилно.

Silapo съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на дозова единица, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Silapo

Винаги прилагайте това лекарство така, както Ви е показал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар.

Вашият лекар е направил кръвни изследвания и е решил, че се нуждаете от Silapo.

Silapo може да се прилага чрез инжекция:

- **или** във вена или в тръбичка, която влиза във вената (интравенозно)
- **или** под кожата (подкожно).

Вашият лекар ще реши как ще бъде инжектиран Silapo. Обикновено инжекциите ще Ви бъдат прилагани от лекар, медицинска сестра или друг медицински специалист. Някои хора, в зависимост от това защо се нуждаят от лечението с Silapo, може по-късно да се научат как да се инжектират сами подкожно: вижте *Инструкции как да инжектирате Silapo сами*.

Silapo не трябва да се използва:

- след изтичане на срока на годност, посочен върху опаковката
- ако знаете или мислите, че може случайно да е бил замразен, или
- ако е имало повреда на хладилника.

Дозата Silapo, която получавате, е определена на база Вашето телесно тегло в килограми. Причината за Вашата анемия също е фактор при вземането на решение от Вашия лекар относно правилната доза.

Вашият лекар ще проследява Вашето кръвно налягане редовно, докато използвате Silapo.

Хора с бъбречно заболяване

- Вашият лекар ще поддържа нива на хемоглобина Ви между 10 и 12 g/dl, тъй като високото ниво на хемоглобин може да увеличи риска от възникване на кръвни съсиреци и смърт. При деца нивото на хемоглобина трябва да се поддържа между 9,5 и 11 g/dl.
- **Препоръчителната доза** Silapo за възрастни и деца е 50 Международни единици (IU) за кг. (/kg) телесно тегло, прилагани три пъти седмично.
- При пациенти на перитонеална диализа Silapo може да се прилага два пъти седмично.
- За възрастни и деца Silapo се прилага като инжекция във вена (интравенозно) или чрез тръбичка, която влиза във вена. Когато този достъп (чрез вена или тръбичка) не е наличен, Вашият лекар може да реши, че Silapo трябва да се инжектира под кожата (подкожно). Това включва пациенти, които са на диализа, и такива, които все още не са на диализа.
- Вашият лекар ще Ви назначава периодични кръвни тестове, за да следи как се повлиява Вашата анемия и може да адаптира дозата, обикновено не по-често от на всеки четири седмици. Трябва да се избягва повишаване на хемоглобина с повече от 2 g/dl за период от четири седмици.
- След като анемията Ви бъде коригирана, Вашият лекар ще продължи да изследва редовно кръвта Ви. Вашата доза на Silapo и честота на приложение може да бъдат допълнително коригирани за поддържане на отговора Ви към лечението. Вашият лекар ще използва най-ниската ефективна доза за контролиране на симптомите на Вашата анемия.
- Ако отговорът Ви към Silapo е неадекватен, Вашият лекар ще провери Вашата доза и ще Ви информира, ако е необходима промяна на дозите на Silapo.
- Ако сте на по-дълъг интервал на прилагане (по-дълъг от веднъж седмично) на Silapo, е възможно да не можете да поддържате адекватни нива на хемоглобин и може да е необходимо повишение на дозата на Silapo или на честотата на приложение.
- Може да Ви бъдат дадени добавки, съдържащи желязо преди и по време на лечението с Silapo, за да е по-ефективно.
- Ако сте на лечение с диализа, когато започнете лечение с Silapo, може да е необходима корекция на Вашия режим на диализа. Вашият лекар ще реши това.

Възрастни на химиотерапия

- Вашият лекар може да започне лечение със Silapo, ако стойностите на хемоглобина Ви са 10 g/dl или по-ниски.
- Вашият лекар ще поддържа нивата на хемоглобина Ви между 10 и 12 g/dl, тъй като високото ниво на хемоглобин може да повиши риска от образуване на кръвни съсиреци и смърт.
- Началната доза е **или** 150 IU на килограм телесно тегло три пъти седмично, или 450 IU на килограм телесно тегло, веднъж седмично.
- Silapo се прилага чрез инжекция под кожата.
- Вашият лекар ще назначи кръвни изследвания и може да коригира дозата в зависимост от това какъв е Вашият отговор на лечението с Silapo.
- Може да Ви бъдат давани добавки, съдържащи желязо преди и по време на лечението с Silapo, за да е по-ефективно.
- Обикновено ще продължите лечението с Silapo за един месец след края на химиотерапията.

Възрастни, даряващи своя собствена кръв

- **Препоръчителната доза** е 600 IU на килограм телесно тегло два пъти седмично.
- Silapo се прилага чрез инжекция във вена, веднага след като сте дарили кръв в продължение на 3 седмици преди операцията.
- За да е по-ефективно лечението, ще приемате и добавки, съдържащи желязо преди и по време на лечението със Silapo.

Възрастни пациенти, планирани за голяма ортопедична операция

- **Препоръчителната доза** е 600 IU на килограм телесно тегло веднъж седмично.
- Silapo се прилага чрез инжектиране под кожата всяка седмица за три седмици преди операцията и в деня на операцията.

- Ако има медицинска необходимост от намаляване на времето преди операцията, ще Ви бъде приложена дневна доза от 300 IU/kg за период до десет дни преди операцията, в деня на операцията и четири дни непосредствено след това.
- Ако кръвните изследвания показват твърде висок хемоглобин преди операцията, лечението ще бъде прекратено.
- Може да Ви бъдат дадени добавки, съдържащи желязо преди и по време на лечението с Silapo, за да е по-ефективно.

Възрастни с миелодиспластичен синдром

- Вашият лекар може да започне лечение с Silapo, ако Вашият хемоглобин е 10 g/dl или по-нисък. Целта на лечението е да се поддържа ниво на Вашия хемоглобин между 10 и 12 g/dl, тъй като по-високото ниво на хемоглобин може да увеличи риска от кръвни съсиреци и смърт.
- Silapo се прилага чрез инжектиране под кожата.
- Началната доза е 450 IU на килограм телесно тегло веднъж седмично.
- Вашият лекар ще назначи кръвни изследвания и може да коригира дозата, в зависимост от това какъв е Вашият отговор на лечението с Silapo.

Инструкции как да инжектирате Silapo сами

Когато започне лечението, Silapo обикновено се инжектира от медицински специалист или медицинска сестра. По-късно Вашият лекар може да предложи Вие или човекът, който се грижи за Вас да се научи как да инжектира Silapo под кожата (*подкожно*) сам.

- **Не се опитвайте да поставяте сами инжекцията, освен ако не сте били обучени как да правите това от Вашия лекар или медицинска сестра.**
- **Винаги използвайте Silapo, точно както Ви е инструктирал Вашият лекар или медицинска сестра.**
- **Използвайте Silapo, само ако е бил съхраняван правилно – вижте точка 5 *Как да съхранявате Silapo*.**
- **Преди употреба оставете спринцовката Silapo да достигне стайна температура. Това обикновено отнема между 15 и 30 минути.**

Прилагайте само една доза Silapo от всяка спринцовка.

Ако Silapo се инжектира под кожата (подкожно), инжектираното количество обикновено не е повече от един милилитър (1 ml) за една инжекция.

Silapo се прилага самостоятелно и не се смесва с други инжекционни разтвори.

Не разклащайте спринцовките Silapo. Продължително енергично разклащане може да повреди продукта. Не го използвайте, ако продуктът е бил разклащан енергично.

Как да си поставите инжекция сами с помощта на предварително напълнена спринцовка

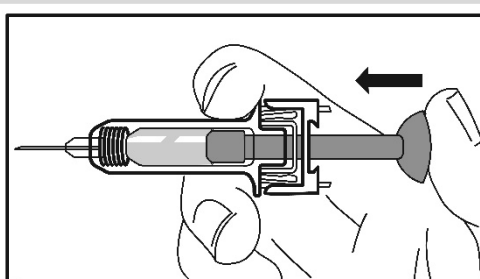
- Извадете спринцовката от хладилника. Течността трябва да достигне стайна температура. Не махайте защитната капачка от иглата на спринцовката, докато не достигне стайна температура.
- Проверете спринцовката, за да се уверите, че това е правилната доза, срокът на годност не е изтекъл, не е повредена и течността е бистра и не е замръзнала.
- Изберете място на инжектиране. Подходящи места за инжектиране са горната част на бедрата и корема, с изключение на областта около пъпа. Променяйте мястото на инжектиране всеки ден.
- Измийте ръцете си. Използвайте антисептичен тампон, за да дезинфекцирате мястото на инжектиране.
- Хванете предварително напълнената спринцовка за тялото на спринцовката, с покрита игла насочена нагоре.
- Не я хващайте при главата на буталото, за буталото или за защитната капачка на иглата.
- Никога не дърпайте буталото назад.

- Не сваляйте защитната капачка от иглата на предварително напълнената спринцовка, докато не сте готови да си инжектирате Вашето лекарство.
- Махнете защитната капачка от спринцовката, като държите резервоара и издърпате внимателно капачката без да я въртите. Не натискайте буталото, не докосвайте иглата и не разклащайте спринцовката.
- Захванете кожна гънка между палеца и показалеца си. Не стискайте.
- Вкарайте иглата докрай. Вашият лекар или медицинска сестра са Ви показали как да го направите.
- Натискайте буталото с палец, докато инжектирате цялото количество течност. Натискайте бавно и равномерно, като продължавате да държите кожната гънка.
- Когато буталото е натиснато докрай, извадете иглата и пуснете кожата.
- Когато извадите иглата от кожата, може да има леко кръвене на мястото на инжектиране. Това е нормално. Можете да притиснете антисептичен тампон за няколко секунди върху мястото на инжектиране.
- Изхвърлете използваната спринцовка в контейнер за остри предмети. Не се опитвайте да поставите обратно защитната капачка.
- Никога не поставяйте използваните спринцовки в контейнера за битови отпадъци.

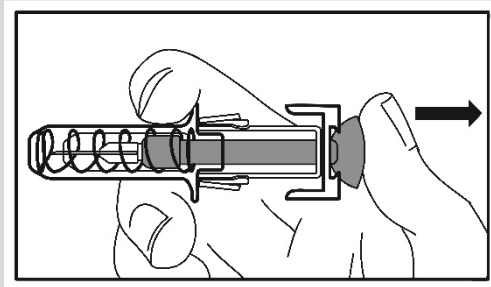
Как да си поставите инжекция сами с помощта на предварително напълнена спринцовка

Вашата предварително напълнената спринцовка има прикрепен предпазител за игла, за да Ви предпази от нараняване от иглата.

- Извадете спринцовката от хладилника. Течността трябва да достигне стайна температура. Не махайте защитната капачка от иглата на спринцовката, докато не достигне стайна температура.
- Проверете спринцовката, за да се уверите, че това е правилната доза, срокът на годност не е изтекъл, не е повредена и течността е бистра и не е замръзнала.
- Изберете място на инжектиране. Подходящи места за инжектиране са горната част на бедрата и корема, с изключение на областта около пъпа. Променяйте мястото на инжектиране всеки ден.
- Измийте ръцете си. Използвайте антисептичен тампон, за да дезинфекцирате мястото на инжектиране.
- Хванете предварително напълнената спринцовка за тялото на спринцовката, с покрита игла насочена нагоре.
- Не я хващайте при главата на буталото, за буталото или за защитната капачка на иглата.
- Никога не дърпайте буталото назад.
- Не сваляйте защитната капачка от иглата на предварително напълнената спринцовка, докато не сте готови да си инжектирате Вашето лекарство.
- Махнете защитната капачка от спринцовката, като държите резервоара и издърпате внимателно капачката без да я въртите. Не натискайте буталото, не докосвайте иглата и не разклащайте спринцовката.
- Захванете кожна гънка между палеца и показалеца си. Не стискайте.
- Вкарайте иглата докрай. Вашият лекар или медицинска сестра са Ви показали как да го направите.
- Натискайте буталото, като държите ръба с пръсти, до прилагане на цялата доза. Пасивният предпазител за игла **НЯМА** да се активира, докато не бъде приложена **ЦЯЛАТА** доза.



- Когато буталото е натиснато докрай, извадете иглата и пуснете кожата.
- Освободете буталото и позволете на спринцовката да се придвижи нагоре, докато иглата се обезопаси и заключи на място.



- Когато извадите иглата от кожата, може да има леко кървене на мястото на инжектиране. Това е нормално. Можете да притиснете антисептичен тампон за няколко секунди върху мястото на инжектиране.
- Изхвърлете използваната спринцовка в контейнер за остри предмети. Не се опитвайте да поставите обратно защитната капачка.
- Никога не поставяйте използваните спринцовки в контейнера за битови отпадъци.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Silapo

Информирайте незабавно лекаря или медицинската сестра, ако смятате, че твърде голяма доза Silapo е била инжектирана. Нежеланите реакции от предозиране на Silapo са малко вероятни.

Ако сте пропуснали да използвате Silapo

Направете следващата инжекция, веднага след като си спомните. Ако Ви остава един ден до следващата инжекция, не правете пропуснатата инжекция и продължете по нормалната схема. Не правете две инжекции, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте пациент с хепатит С и получавате интерферон и рибавирин

Трябва да обсъдите това с Вашия лекар, тъй като комбинирането на епоетин зета с интерферон и рибавирин води до загуба на ефикасност и развитие на състояние, наречено чиста аплазия на еритроцитите – тежка форма на анемия в редки случаи. Silapo не е разрешен за употреба за лечение на анемия, свързана с хепатит С.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, попитайте Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Като всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки, че не всеки ги получава.

Уведомете Вашия лекар или медицинска сестра незабавно, ако забележите някоя от нежеланите лекарствени реакции в този списък.

Съобщават се сериозни кожни обриви, включително синдром на Стивънс-Джонсън и токсична епидермална некролиза, свързани с лечението с епоетин. Те могат да се проявят по тялото като червеникави, подобни на мишена петна или кръгли плаки, често с мехури в средата, белене на кожата, язви в устата, гърлото, носа, гениталиите и очите и могат да бъдат предшествани от повишена температура и грипоподобни симптоми. Прекратете употребата на Silapo, ако развиете тези симптоми, и се свържете с Вашия лекар, или незабавно потърсете медицинска помощ. Вижте също точка 2.

Много чести: могат да засегнат повече от 1 на 10 човека.

- Диария
- Гадене в стомаха
- Повръщане
- Повишена температура
- Конгестия на дихателните пътища, като запушен нос и възпалено гърло - съобщават се при пациенти с бъбречно заболяване, които все още не са на диализа,

Чести: могат да засегнат до 1 на 10 човека.

- **Повишено кръвно налягане.** Главоболие, особено внезапно, пронизващо, мигреноподобно главоболие, **чувство за обърканост или получаване на гърчове** може да са признаци на внезапно повишаване на кръвното налягане. Това изисква спешно лечение. Повишеното кръвно налягане може да изисква лечение с лекарства (или коригиране на лекарства, които вече приемате за високо кръвно налягане).
- **Кръвни съсиреци** (включително дълбока венозна тромбоза и емболия), които може да налагат спешно лечение. Възможните симптоми за това са **болка в гърдите, задух, болезнено подуване и зачервяване, обикновено на краката.**
- Кашлица
- **Кожен обрив, който може да е резултат от алергична реакция.**
- **Костна или мускулна болка.**
- **Грипоподобни симптоми**, като главоболие, болки в ставите, усещане за слабост, втрисане, уморяемост и замаяност. Тези симптоми могат да се проявят по-често в началото на лечението. Ако изпитвате тези симптоми при инжектиране във вената, по-бавната скорост на инжектиране може да спомогне за избягването им в бъдеще.
- **Зачервяване, парене и болка на мястото на инжектиране**
- **Подуване на глезените, стъпалата или пръстите**
- **Болка в ръката или крака**

Нечести: могат да засегнат до 1 на 100 човека.

- **Високи нива на калий в кръвта**, които могат да предизвикат абнормен сърдечен ритъм (това е много честа нежелана реакция при пациенти на диализа)
- Припадъци
- **Запушване на носа или дихателните пътища**
- Алергична реакция
- **Копривна треска**

Редки: могат да засегнат до 1 на 1 000 човека.

- **Симптоми на чиста аплазия на еритроцитите**

„Чиста аплазия на еритроцитите“ означава, че костният мозък не произвежда достатъчно на брой червени кръвни клетки. Това предизвиква **внезапна и тежка анемия.**

Симптомите са:

- **необичайна уморяемост,**
- **замаяност,**
- **задух.**

Съобщенията за чиста аплазия на еритроцитите са много редки, най-вече при пациенти с бъбречно заболяване след месеци или години на лечение с Silapo и други продукти, които стимулират образуването на червени кръвни клетки.

- Повишение на нивата на вид малки кръвни клетки (наречени тромбоцити), които обичайно са в основата на образуването на кръвни съсиреци – това може да се случи предимно в началото на лечението. Вашият лекар ще следи за това.
- Тежка алергична реакция, която може да включва:
 - подуване на лицето, устните, устата, езика или гърлото

- затруднено преглъщане или дишане
 - сърбящ обрив (копривна треска)
- Проблем с кръвта, който може да предизвика болка, тъмно оцветяване на урината или повишена чувствителност на кожата към слънчева светлина (порфирия)

Ако сте подложени на хемодиализа:

- Във Вашия диализен шънт може да се образуват **кръвни съсиреци** (тромбоза). По-вероятно е това да се случи, ако имате ниско кръвно налягане или усложнения с Вашата фистула.
- **Кръвни съсиреци** могат да се образуват и в диализната Ви система. Вашият лекар ще прецени дали да повиши дозата Ви хепарин по време на диализата.

Незабавно уведомете Вашия лекар или медицинска сестра, ако получите някоя от тези нежелани лекарствени реакции или забележите други нежелани реакции, докато сте на лечение с Silapo.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Silapo

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху кутията и етикета съответно след „Годен до:“ и „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C-8°C). Можете да извадите Silapo от хладилника и да го съхранявате при стайна температура (до 25°C) за не повече от 3 дни. След като спринцовката бъде извадена от хладилника и достигне стайна температура (до 25°C), тя или трябва да се използва в рамките на 3 дни, или да се изхвърли.

Да не се замразява или разклаща.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че целостта е нарушена или течността е оцветена, или виждате частици, които плуват в нея. Ако забележите някое от тези неща, изхвърлете лекарствения продукт.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Silapo

- Другите съставки са Динатриев фосфат дихидрат, натриев дихидроген фосфат дихидрат, натриев хлорид, калциев хлорид дихидрат, полисорбат 20, глицин, левцин, изолевцин, треонин, глутаминова киселина, фенилаланин, вода за инжектиране, натриев хидроксид (за коригиране на рН), солна киселина (за коригиране на рН).

Как изглежда Silapo и какво съдържа опаковката

Silapo е бистър, и безцветен инжекционен разтвор, напълнена предварително напълнена спринцовка с фиксирана инжекционна игла.

Предварително напълнената спринцовка съдържа между 0,3 и 1 ml разтвор, в зависимост от количеството на епоетин зета (вижте “Какво съдържа Silapo”).

Една опаковка съдържа 1, 4 или 6 предварително напълнени спринцовки със или без предпазител за игла.

Притежател на разрешението за употреба

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
D-61118 Bad Vilbel
Германия

Производител

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
D-61118 Bad Vilbel
Германия

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

STADAPHARM GmbH
Stadastraße 2-18
D-61118 Bad Vilbel
Тел: +49 (0) 6101 603-0
Факс: +49 (0) 6101 603-3888

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>