

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Silapo 1 000 IU/0,3 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce  
Silapo 2 000 IU/0,6 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce  
Silapo 3 000 IU/0,9 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce  
Silapo 4 000 IU/0,4 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce  
Silapo 5 000 IU/0,5 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce  
Silapo 6 000 IU/0,6 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce  
Silapo 8 000 IU/0,8 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce  
Silapo 10 000 IU/1 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce  
Silapo 20 000 IU/0,5 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce  
Silapo 30 000 IU/0,75 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce  
Silapo 40 000 IU/1 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

### Silapo 1 000 IU/0,3 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

1 předplněná injekční stříkačka s 0,3 ml injekčního roztoku obsahuje 1 000 mezinárodních jednotek (International Units, IU) epoetinum zeta\* (rekombinantního lidského erythropoetinu). Roztok obsahuje 3 333 IU epoetinu zeta v 1 ml.

#### *Pomocná látka se známým účinkem*

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 0,15 mg fenylalaninu.

### Silapo 2 000 IU/0,6 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

1 předplněná injekční stříkačka s 0,6 ml injekčního roztoku obsahuje 2 000 mezinárodních jednotek (International Units IU) epoetinum zeta\* (rekombinantního lidského erythropoetinu). Roztok obsahuje 3 333 IU epoetinu zeta v 1 ml.

#### *Pomocná látka se známým účinkem*

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 0,30 mg fenylalaninu.

### Silapo 3 000 IU/0,9 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

1 předplněná injekční stříkačka s 0,9 ml injekčního roztoku obsahuje 3 000 mezinárodních jednotek (International Units IU) epoetinum zeta\* (rekombinantního lidského erythropoetinu). Roztok obsahuje 3 333 IU epoetinu zeta v 1 ml.

#### *Pomocná látka se známým účinkem*

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 0,45 mg fenylalaninu.

### Silapo 4 000 IU/0,4 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

1 předplněná injekční stříkačka s 0,4 ml injekčního roztoku obsahuje 4 000 mezinárodních jednotek (International Units IU) epoetinum zeta\* (rekombinantního lidského erythropoetinu). Roztok obsahuje 10 000 IU epoetinu zeta v 1 ml.

#### *Pomocná látka se známým účinkem*

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 0,20 mg fenylalaninu.

### Silapo 5 000 IU/0,5 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

1 předplněná injekční stříkačka s 0,5 ml injekčního roztoku obsahuje 5 000 mezinárodních jednotek (International Units IU) epoetinum zeta\* (rekombinantního lidského erythropoetinu). Roztok obsahuje 10 000 IU epoetinu zeta v 1 ml.

#### *Pomocná látka se známým účinkem*

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 0,25 mg fenylalaninu.

Silapo 6 000 IU/0,6 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

1 předplněná injekční stříkačka s 0,6 ml injekčního roztoku obsahuje 6 000 mezinárodních jednotek (International Units IU) epoetinum zeta\* (rekombinantního lidského erythropoetinu). Roztok obsahuje 10 000 IU epoetinu zeta v 1 ml.

*Pomocná látka se známým účinkem*

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 0,30 mg fenylalaninu.

Silapo 8 000 IU/0,8 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

1 předplněná injekční stříkačka s 0,8 ml injekčního roztoku obsahuje 8 000 mezinárodních jednotek (International Units IU) epoetinum zeta\* (rekombinantního lidského erythropoetinu). Roztok obsahuje 10 000 IU epoetinu zeta v 1 ml.

*Pomocná látka se známým účinkem*

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 0,40 mg fenylalaninu.

Silapo 10 000 IU/1 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

1 předplněná injekční stříkačka s 1 ml injekčního roztoku obsahuje 10 000 mezinárodních jednotek (International Units IU) epoetinum zeta\* (rekombinantního lidského erythropoetinu). Roztok obsahuje 10 000 IU epoetinu zeta v 1 ml.

*Pomocná látka se známým účinkem*

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 0,50 mg fenylalaninu.

Silapo 20 000 IU/0,5 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

1 předplněná injekční stříkačka s 0,5 ml injekčního roztoku obsahuje 20 000 mezinárodních jednotek (International Units IU) epoetinum zeta\* (rekombinantního lidského erythropoetinu). Roztok obsahuje 40 000 IU epoetinu zeta v 1 ml.

*Pomocná látka se známým účinkem*

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 0,25 mg fenylalaninu.

Silapo 30 000 IU/0,75 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

1 předplněná injekční stříkačka s 0,75 ml injekčního roztoku obsahuje 30 000 mezinárodních jednotek (International Units IU) epoetinum zeta\* (rekombinantního lidského erythropoetinu). Roztok obsahuje 40 000 IU epoetinu zeta v 1 ml.

*Pomocná látka se známým účinkem*

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 0,38 mg fenylalaninu.

Silapo 40 000 IU/1 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

1 předplněná injekční stříkačka s 1 ml injekčního roztoku obsahuje 40 000 mezinárodních jednotek (International Units IU) epoetinum zeta\* (rekombinantního lidského erythropoetinu). Roztok obsahuje 40 000 IU epoetinu zeta v 1 ml.

*Pomocná látka se známým účinkem*

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 0,50 mg fenylalaninu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

\*Vyrobeno rekombinantní technologií DNA v buněčné řadě vaječníku čínského křečička (CHO).

### **3. LÉKOVÁ FORMA**

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce (injekce).

Čirý, bezbarvý roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Silapo je indikován k léčbě symptomatické anémie spojené s chronickým renálním selháním (CHRS):

- u dospělých a pediatrických pacientů ve věku 1 až 18 let na hemodialýze a dospělých pacientů na peritoneální dialýze (viz bod 4.4).
- u dospělých s renální nedostatečností, kteří ještě nepodstupují dialýzu, k léčbě závažné anémie renálního původu doprovázené klinickými příznaky (viz bod 4.4).

Silapo je indikován u dospělých podstupujících chemoterapii pro solidní nádory, maligní lymfom nebo mnohočetný myelom, pokud je u nich transfuze vzhledem k celkovému zdravotnímu stavu riziková (např. stav kardiovaskulárního systému, anémie existující již před začátkem chemoterapie), k léčbě anémie a snížení nutnosti transfuze.

Silapo je indikován u dospělých v programu přípravy autologní krevní transfuze ke zvýšení výtěžku autologní krve. Léčba by se měla podávat pouze pacientům se středně těžkou anémií (rozmezí koncentrace hemoglobinu [Hb] mezi 10 až 13 g/dl [6,2 až 8,1 mmol/l], bez nedostatku železa), nejsou-li k dispozici procedury šetřící krev nebo jsou-li nedostatečné, pokud plánovaný velký chirurgický zákrok vyžaduje velké množství krve (4 a více krevních jednotek pro ženy nebo 5 a více jednotek pro muže).

Silapo je indikován u dospělých bez nedostatku železa před velkým plánovaným ortopedickým zákrokem, u kterých se předpokládá vysoké riziko komplikací spojených s transfuzí, ke snížení počtu alogenních krevních transfuzí. Použití má být omezeno na pacienty se středně těžkou anémií (např. rozmezí koncentrace hemoglobinu mezi 10 až 13 g/dl nebo 6,2 až 8,1 mmol/l), kteří neměli možnost přípravy autologní krevní transfuze a u kterých se očekává středně významná ztráta krve (900 až 1 800 ml).

Silapo je indikován k léčbě symptomatické anémie (koncentrace hemoglobinu  $\leq 10$  g/dl) u dospělých s primárním myelodysplastickým syndromem (MDS) s nízkým nebo středním I rizikem, kteří mají nízkou sérovou hladinu erytropoetinu ( $< 200$  mU/ml).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem Silapo je třeba zahájit pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s vedením pacientů s výše uvedenými indikacemi.

#### Dávkování

Před zahájením léčby Silapo a při rozhodování o zvýšení dávky je třeba vyhodnotit veškeré další příčiny anémie (nedostatek železa, folátů nebo vitamínu B<sub>12</sub>, intoxikaci hliníkem, infekci nebo zánět, ztrátu krve, hemolýzu a fibrózu kostní dřeně jakéhokoli původu) a léčit je. Aby byla zajištěna optimální odpověď na Silapo, je třeba zajistit adekvátní zásoby železa a v případě potřeby doplnit železo (viz bod 4.4).

#### ***Léčba symptomatické anémie u dospělých a dětských pacientů s chronickým renálním selháním:***

Příznaky a následky anémie se mohou lišit v závislosti na věku, pohlaví a komorbiditách; průběh léčby a stav jednotlivých pacientů musí hodnotit lékař.

Doporučené požadované rozmezí koncentrace hemoglobinu je mezi 10 g/dl a 12 g/dl (6,2 až 7,5 mmol/l). Přípravek Silapo by měl být podáván za účelem zvýšení hladiny hemoglobinu ne více, než na 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba vyhnout se nárůstu hemoglobinu vyššímu než 2 g/dl (1,25 mmol/l) během čtyř týdnů. Pokud k němu dojde, je třeba provést odpovídající úpravu dávky tak, jak je dále uvedeno.

Vzhledem k variabilitě u pacienta je možné občas pozorovat jednotlivé hladiny hemoglobinu vyšší a nižší, než je požadované rozmezí koncentrací. Variabilita hemoglobinu by měla být řízena dávkou s ohledem na cílové rozmezí koncentrace hemoglobinu 10 g/dl (6,2 mmol/l) až 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba se vyhnout dlouhodobé hladině hemoglobinu vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l). Pokud koncentrace hemoglobinu vzrůstá o více než 2 g/dl (1,25 mmol/l) za měsíc nebo pokud dlouhodobá koncentrace hemoglobinu přesáhne 12 g/dl (7,5 mmol/l), snižte dávku přípravku Silapo o 25 %. Pokud koncentrace hemoglobinu přesáhne 13 g/dl (8,1 mmol/l), přerušete léčbu dokud koncentrace neklesne pod 12 g/dl (7,5 mmol/l), a poté znovu nasadíte léčbu přípravkem Silapo v dávce o 25 % nižší, než byla předchozí dávka.

Pacienti mají být důkladně monitorováni, aby byla zajištěna adekvátní kontrola příznaků anémie při použití nejnižší účinné vyzkoušené dávky přípravku Silapo a udržení koncentrace hemoglobinu pod nebo na 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Opatrnosti je třeba při zvyšování dávek přípravku stimulujícího erytropoézu (ESA) u pacientů s chronickým renálním selháním. U pacientů se slabou odpovědí hemoglobinu na ESA, mají být zvážena alternativní vysvětlení pro tuto slabou odpověď (viz body 4.4 a 5.1).

Léčba přípravkem Silapo je rozdělena do dvou etap – korekční a udržovací fáze.

### ***Dospělí hemodialyzovaní pacienti***

U hemodialyzovaných pacientů, u kterých je snadno dostupný intravenózní přístup, se preferuje podání intravenózní cestou.

#### ***Korekční fáze***

Počáteční dávka je 50 IU/kg 3krát týdně.

V případě potřeby dávku zvyšujte nebo snižujte o 25 IU/kg (3krát týdně) až do dosažení požadovaného rozmezí koncentrace hemoglobinu mezi 10 g/dl a 12 g/dl (6,2 až 7,5 mmol/l) (tato úprava se má provádět postupně po dobu alespoň čtyř týdnů).

#### ***Udržovací fáze***

Doporučená celková týdenní dávka přípravku Silapo je mezi 75 IU/kg a 300 IU/kg.

Je třeba provést vhodnou úpravu dávky za účelem udržení hodnot hemoglobinu v požadovaném rozmezí koncentrace mezi 10 g/dl a 12 g/dl (6,2 až 7,5 mmol/l).

U pacientů s velice nízkou počáteční koncentrací hemoglobinu (< 6 g/dl nebo < 3,75 mmol/l) může být nutné použít vyšší udržovací/udržovací dávky než u pacientů, jejichž počáteční anémie je méně závažná (> 8 g/dl nebo > 5 mmol/l).

### ***Dosud nedialyzovaní dospělí pacienti s renální insuficiencí***

U pacientů bez snadno dostupného intravenózního přístupu lze přípravek Silapo podávat subkutánně.

#### ***Korekční fáze***

Počáteční dávka 50 IU/kg 3krát týdně, následovaná v případě potřeby zvyšováním dávky po 25 IU/kg (3krát týdně), dokud nebude dosaženo požadovaného cíle (tuto úpravu je nutno provádět postupně po dobu alespoň čtyř týdnů).

#### ***Udržovací fáze***

Během udržovací fáze lze přípravek Silapo podávat buď 3krát týdně, nebo v případě subkutánního podání jednou týdně nebo jednou za 2 týdny.

Je nutné provést vhodnou úpravu dávky a intervalů mezi dávkami za účelem udržení koncentrace hemoglobinu na požadované úrovni: hemoglobin mezi 10 g/dl a 12 g/dl (6,2 až 7,5 mmol/l). Prodloužení intervalu mezi dávkami může vyžadovat zvýšení dávky.

Maximální dávkování nemá překročit 150 IU/kg 3krát týdně, 240 IU/kg (až do maxima 20 000 IU) jednou týdně nebo 480 IU/kg (až do maxima 40 000 IU) jednou za 2 týdny.

### ***Dospělí pacienti na peritoneální dialýze***

U pacientů bez snadno dostupného intravenózního přístupu lze přípravek Silapo podávat subkutánně.

#### Korekční fáze

Počáteční dávka 50 IU/kg 2krát týdně.

#### Udržovací fáze

Doporučená udržovací dávka je od 25 IU/kg do 50 IU/kg 2krát týdně ve 2 stejných injekcích.

Je nutné provést vhodnou úpravu dávky za účelem udržení koncentrace hemoglobinu na požadované úrovni mezi 10 g/dl a 12 g/dl (6,2 až 7,5 mmol/l).

### ***Léčba dospělých pacientů s anémií indukovanou chemoterapií***

Příznaky a následky anémie se mohou lišit v závislosti na věku, pohlaví a celkových obtížích způsobených chorobou; průběh léčby a stav jednotlivých pacientů musí hodnotit lékař.

Přípravek Silapo se podává pacientům s anémií (tj. koncentrace hemoglobinu  $\leq 10$  g/dl [6,2 mmol/l]).

Počáteční dávka je 150 IU/kg subkutánně 3krát týdně.

Alternativně lze přípravek Silapo podávat s počáteční dávkou 450 IU/kg subkutánně jednou týdně.

Je nutné provést vhodnou úpravu dávky za účelem udržení koncentrací hemoglobinu v požadovaném rozmezí mezi 10 g/dl a 12 g/dl (6,2 až 7,5 mmol/l).

Vzhledem k variabilitě u pacienta je možné občas pozorovat jednotlivé koncentrace hemoglobinu vyšší a nižší, než je požadované rozmezí koncentrace hemoglobinu. Variabilita hemoglobinu by měla být řízena dávkou s ohledem na požadované cílové rozmezí koncentrace hemoglobinu mezi 10 g/dl (6,2 mmol/l) až 12 g/dl (7,5 mmol/l). Je třeba se vyhnout dlouhodobé hladině koncentrací vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l). Postup, pro vhodnou úpravu dávky v případě, kdy koncentrace hemoglobinu přesáhne 12 g/dl (7,5 mmol/l), je popsán níže.

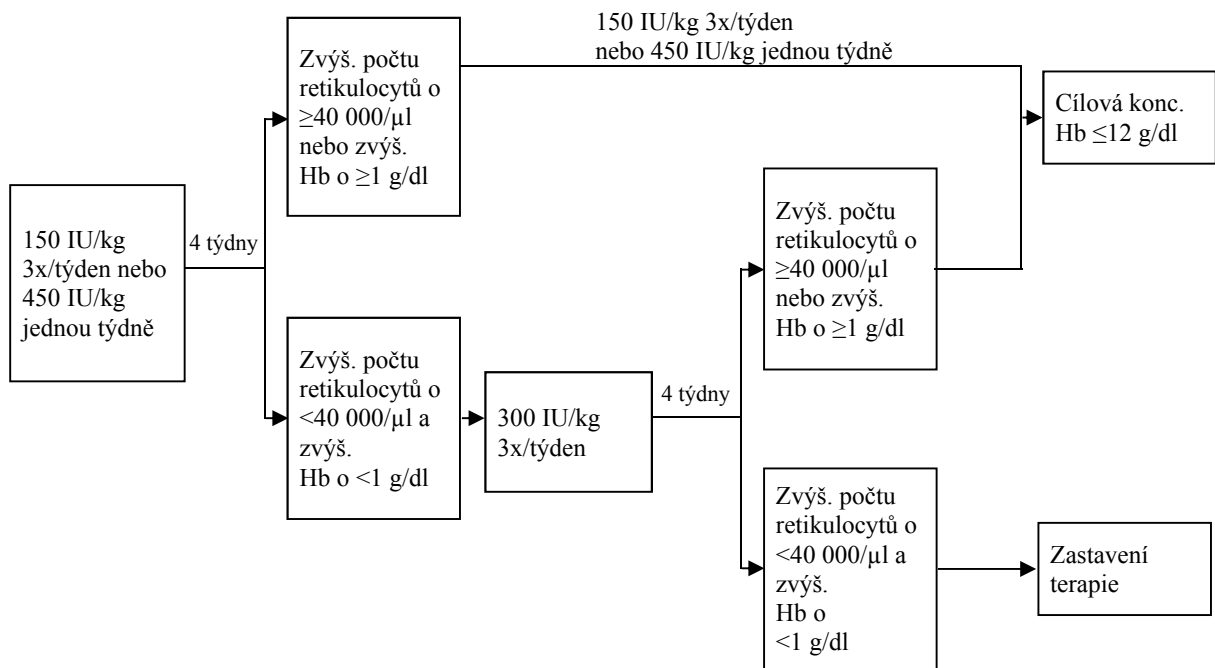
- Zvýšila-li se koncentrace hemoglobinu alespoň o 1 g/dl (0,62 mmol/l) nebo se počet retikulocytů zvýšil o  $\geq 40\,000$  buněk/ $\mu$ l nad referenční hodnotu po 4 týdnech léčby, měla by dávka zůstat na 150 IU/kg 3krát týdně nebo 450 IU/kg jednou týdně.
- Zvýšila-li se koncentrace hemoglobinu alespoň o  $< 1$  g/dl (0,62 mmol/l) a počet retikulocytů se zvýšil o  $< 40\,000$  buněk/ $\mu$ l nad referenční hodnotu, zvýšte dávku na 300 IU/kg 3krát týdně. Pokud se po dalších 4 týdnech léčby dávkou 300 IU/kg 3krát týdně zvýšila koncentrace hemoglobinu o  $\geq 1$  g/dl (0,62 mmol/l) nebo se počet retikulocytů zvýšil o  $\geq 40\,000$  buněk/ $\mu$ l, měla by dávka zůstat na úrovni 300 IU/kg 3krát týdně.
- Zvýšila-li se koncentrace hemoglobinu o  $< 1$  g/dl (0,62 mmol/l) a počet retikulocytů o  $< 40\,000$  buněk/ $\mu$ l nad počáteční hodnotu, je odpověď na léčbu nepravděpodobná a léčba by se měla přerušit.

### ***Úprava dávky za účelem udržení koncentrací hemoglobinu mezi 10 g/dl až 12 g/dl (6,2 až 7,5 mmol/l)***

Pokud koncentrace hemoglobinu narůstá o více než 2 g/dl (1,25 mmol/l) za měsíc nebo pokud koncentrace hemoglobinu přesáhne 12 g/dl (7,5 mmol/l), snižte dávku přípravku Silapo o přibližně 25 až 50 %.

Pokud koncentrace hemoglobinu přesáhne 13 g/dl (8,1 mmol/l), přerušete léčbu, dokud koncentrace neklesne pod 12 g/dl (7,5 mmol/l), a poté znovu zahajte léčbu přípravkem Silapo v dávce o 25 % nižší, než byla předchozí dávka.

Doporučený režim dávkování je popsán v následujícím diagramu\*:



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

Pacienti mají být důkladně monitorováni, aby byla zajištěna adekvátní kontrola příznaků anémie při použití nejnižší možné dávky ESA.

Léčba přípravkem Silapo má pokračovat ještě jeden měsíc po skončení chemoterapie.

#### ***Léčba dospělých chirurgických pacientů, kteří si připravili autologní krevní transfuzi***

Mírně anemičtí pacienti (hematokrit 33- až 39%), u kterých je nutné předzásobení  $\geq 4$  jednotkami krve, by měli být léčeni přípravkem Silapo 600 IU/kg intravenózně 2krát týdně po dobu 3 týdnů před chirurgickým zákrokem. Přípravek Silapo se má podávat po skončení odběru krve.

#### ***Léčba dospělých pacientů, kteří mají podstoupit velkou plánovanou ortopedickou operaci***

Doporučená dávka přípravku Silapo je 600 IU/kg podávaná subkutánně jednou týdně, po dobu tří týdnů před operačním výkonem (21, 14 a 7 dnů před výkonem), a v den výkonu.

V případech, kdy je z lékařského hlediska nutné zkrátit čas před výkonem na méně než tři týdny, má být jednou denně subkutánně podáván přípravek Silapo 300 IU/kg po dobu 10 po sobě jdoucích dní před výkonem, v den výkonu a po dobu čtyř dnů bezprostředně po výkonu.

Pokud dosáhne koncentrace hemoglobinu hodnoty 15 g/dl (9,38 mmol/l) nebo vyšší během období před operací, podávání přípravku Silapo by mělo být ukončeno a další dávky by se neměly podávat.

#### ***Léčba dospělých pacientů s MDS s nízkým nebo středním I rizikem***

Silapo se podává pacientům se symptomatickou anémií (např. koncentrací hemoglobinu  $\leq 10$  g/dl (6,2 mmol/l)).

Doporučená počáteční dávka přípravku Silapo je 450 IU/kg (maximální celková dávka je 40 000 IU), Podává se subkutánně jednou týdně tak, aby mezi jednotlivými dávkami byl odstup minimálně 5 dní.

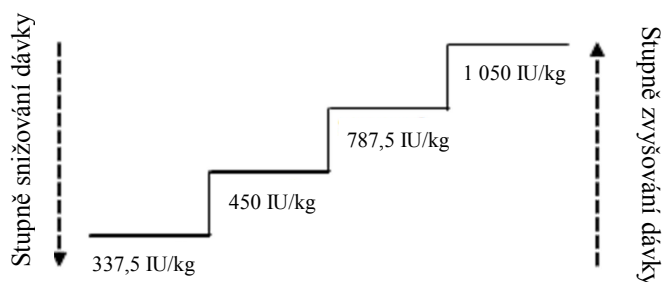
Dávku je třeba upravit vhodným způsobem tak, aby se koncentrace hemoglobinu udržovaly v cílovém rozmezí 10 g/dl až 12 g/dl (6,2 až 7,5 mmol/l). Po 8 až 12 týdnech od zahájení léčby se doporučuje vyhodnotit počáteční erytroidní odpověď. Zvýšení a snížení dávky se provádí postupně po jednotlivých dávkovacích stupních (viz diagram níže). Je třeba se vyhnout koncentracím hemoglobinu vyšším než 12 g/dl (7,5 mmol/l).

### Zvyšování dávky

Dávka nemá překročit maximální hodnotu 1 050 IU/kg (celkovou dávku 80 000 IU) za týden. Pokud dojde ke ztrátě odpovědi pacienta na léčbu nebo koncentrace hemoglobinu klesne po snížení dávky o  $\geq 1$  g/dl, dávku je třeba navýšit o jeden dávkovací stupeň. Mezi zvýšením dávek musí být odstup minimálně 4 týdny.

### Udržení a snížení dávky

Podávání přípravku Silapo se má pozastavit, jestliže koncentrace hemoglobinu překročí 12 g/dl (7,5 mmol/l). Po poklesu hladiny hemoglobinu na  $< 11$  g/dl lze obnovit dávkování ve stejné výši nebo o jeden dávkovací stupeň nižší (dle uvážení lékaře). Pokud dojde k rychlému nárůstu hemoglobinu ( $> 2$  g/dl během 4 týdnů), je třeba zvážit snížení dávky o jeden dávkovací stupeň.



Příznaky a následky anémie se mohou lišit v závislosti na věku, pohlaví a dalších komorbiditách; je zapotřebí, aby lékař individuálně u každého pacienta zhodnotil klinický stav a průběh onemocnění.

### *Pediatrická populace*

#### ***Léčba symptomatické anémie u pacientů s chronickým renálním selháním na hemodialýze***

Příznaky a následky anémie se mohou lišit v závislosti na věku, pohlaví pacienta a dalších komorbiditách, proto je zapotřebí, aby lékař individuálně u každého pacienta zhodnotil klinický stav a průběh onemocnění.

U pediatrických pacientů je doporučeno rozmezí koncentrace hemoglobinu mezi 9,5 g/dl a 11 g/dl (5,9 až 6,8 mmol/l). Přípravek Silapo se podává za účelem zvýšení koncentrace hemoglobinu nejvýše na 11 g/dl (6,8 mmol/l). Je třeba vyhnout se nárůstu koncentrace hemoglobinu vyššímu než 2 g/dl (1,25 mmol/l) v období čtyř týdnů. Pokud k němu dojde, je třeba provést odpovídající úpravu dávky tak, jak je dále uvedeno.

Pacienti musí být důkladně monitorováni, aby byla zajištěna adekvátní kontrola anémie a příznaků anémie při použití nejnižší možné dávky přípravku Silapo.

Léčba přípravkem Silapo je rozdělena do dvou etap – korekční a udržovací fáze.

U pediatrických pacientů na hemodialýze, u kterých je snadno dostupný intravenózní přístup se preferuje podání intravenózní cestou.

#### Korekční fáze

Počáteční dávka je 50 IU/kg intravenózně 3krát týdně.

V případě potřeby dávku zvyšujte nebo snižujte o 25 IU/kg (3krát týdně) až do dosažení požadovaného rozmezí koncentrace hemoglobinu mezi 9,5 g/dl až 11 g/dl (5,9 až 6,8 mmol/l) (tuto úpravu je nutno provádět postupně po dobu alespoň čtyř týdnů).

#### Udržovací fáze

Je třeba provést vhodnou úpravu za účelem udržení koncentrace hemoglobinu v požadovaném rozmezí mezi 9,5 g/dl až 11 g/dl (5,9 až 6,8 mmol/l).



Děti s hmotností do 30 kg vyžadují obecně vyšší udržovací dávky než děti s hmotností vyšší než 30 kg a dospělí. V klinických studiích po 6 měsících léčby byly zaznamenány následující udržovací dávky.

Hmotnost (kg)	Dávka (IU/kg podávaná 3krát týdně)	
	Medián	Obvyklá udržovací dávka
< 10	100	75–150
10–30	75	60–150
> 30	33	30–100

Pediatričtí pacienti s velmi nízkými počátečními koncentracemi hemoglobinu (< 6,8 g/dl nebo < 4,25 mmol/l) mohou vyžadovat vyšší udržovací dávky než pacienti s vyšší počáteční koncentrací hemoglobinu (> 6,8 g/dl nebo > 4,25 mmol/l).

#### ***Anémie u pacientů s chronickým renálním selháním před zahájením dialýzy nebo na peritoneální dialýze***

Bezpečnost a účinnost přípravku Silpao u pacientů s chronickým renálním selháním s anémií před zahájením dialýzy nebo na peritoneální dialýze nebyla stanovena. V současnosti dostupné údaje o subkutánním použití epoetinu alfa v těchto populacích jsou popsány v bodě 5.1, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

#### ***Léčba pediatrických pacientů s anémií indukovanou chemoterapií***

Bezpečnost a účinnost Silpao u pediatrických pacientů dostávajících chemoterapii nebyla stanovena (viz bod 5.1).

#### ***Léčba pediatrických chirurgických pacientů v programu přípravy autologní krevní transfuze***

Bezpečnost a účinnost Silpao u pediatrických pacientů nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

#### ***Léčba pediatrických pacientů, kteří mají podstoupit velkou plánovanou ortopedickou operaci***

Bezpečnost a účinnost Silpao u pediatrických pacientů nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

#### **Způsob podání**

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním.

Před použitím nechte injekční stříkačku s přípravkem Silpao odstát, dokud nedosáhne pokojové teploty. To obvykle trvá 15 až 30 minut.

#### ***Léčba symptomatické anémie u dospělých pacientů s chronickým renálním selháním***

U pacientů s chronickým renálním selháním, u kterých je intravenózní přístup běžně k dispozici (pacienti na hemodialýze), se preferuje podání přípravku Silpao intravenózní cestou.

U pacientů bez snadno dostupného intravenózního přístupu (dosud nedialyzovaní pacienti a pacienti na peritoneální dialýze) lze přípravek Silpao podávat subkutánní injekcí.

#### ***Léčba dospělých pacientů s anémií indukovanou chemoterapií***

Přípravek Silpao se podává jako subkutánní injekce.

#### ***Léčba dospělých chirurgických pacientů v programu přípravy autologní krevní transfuze***

Přípravek Silpao se podává intravenózní cestou.

#### ***Léčba dospělých pacientů, kteří mají podstoupit velkou plánovanou ortopedickou operaci***

Přípravek Silpao se podává jako subkutánní injekce.

#### ***Léčba dospělých pacientů s MDS s nízkým nebo středním I rizikem***

Přípravek Silpao se podává jako subkutánní injekce.

### ***Léčba symptomatické anémie u pediatrických pacientů s chronickým renálním selháním na hemodialýze***

U pediatrických pacientů s chronickým renálním selháním, u kterých je intravenózní přístup běžně k dispozici (pacienti na hemodialýze), se preferuje podání přípravku Silapo intravenózní cestou.

#### ***Intravenózní podání***

Dávku podávejte po dobu alespoň jedné až pěti minut, v závislosti na celkové dávce. U pacientů na hemodialýze lze podat bolusovou injekci během samotné dialýzy přes vhodný žilní vstup dialyzační linky. Alternativně lze injekci podat na konci samotné dialýzy kanylou zavedené dialyzační soupravy; poté má následovat aplikace 10 ml izotonického fyziologického roztoku k vypláchnutí hadičky a zajištění bezpečného průniku léčivého přípravku do krevního oběhu (viz Dávkování, **Dospělí pacienti na hemodialýze**).

U pacientů, kteří reagují na léčbu příznaky podobnými chřipce se preferuje pomalejší podání přípravku (viz bod 4.8).

Přípravek Silapo se nesmí podávat intravenózní infuzí ani společně s roztoky dalších léčivých přípravků (další informace viz bod 6.6).

#### ***Subkutánní podání***

Obecně se v jednom místě vpichu nemá překročit maximální objem 1 ml. V případě větších objemů je zapotřebí pro injekci zvolit více míst vpichu.

Injekce se podávají do končetin nebo přední břišní stěny.

V situacích, kdy lékař rozhodne, že pacient nebo pečovatelský personál dokáže bezpečně a účinně podávat přípravek Silapo subkutánně sám, je nutné poskytnout pokyny ke správnému dávkování a podávání.

Stejně jako u všech dalších injekčně podávaných přípravků zkontrolujte, zda nejsou v roztoku žádné částice a nedošlo ke změně barvy roztoku.

Pokyny „Jak podat injekci přípravku Silapo sám/sama“ jsou uvedeny na bodě 3 příbalové informace.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Pacientům, u nichž se po léčbě jakýmkoli erythropoetinem rozvine čistá aplázie červené krevní řady (PRCA), se Silapo ani žádný jiný erythropoetin nesmí podávat (viz bod 4.4).

Nekontrovaná hypertenze

Je třeba respektovat všechny kontraindikace spojené s programem přípravy autologní krevní transfuze u pacientů se suplementací přípravkem Silapo.

Použití přípravku Silapo u pacientů, kteří mají podstoupit velkou plánovanou ortopedickou operaci a neúčastní se programu přípravy autologní krevní transfuze, je kontraindikováno u pacientů se závažným onemocněním koronárních arterií, periferních arterií, karotid, nebo cerebrovaskulární onemocnění, včetně pacientů, kteří nedávno prodělali infarkt myokardu nebo cévní mozkovou příhodu.

Chirurgičtí pacienti, kterým není možno z jakéhokoli důvodu podávat adekvátní antitrombotickou profylaxi.

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

##### Obecné informace

U všech pacientů používajících Silapo je třeba pečlivě sledovat krevní tlak a podle potřeby jej upravovat. Silapo se má používat s opatrností při existující neléčené, nedostatečně léčené nebo špatně kontrolovatelné hypertenzi. Může být nutné zavést nebo zvýšit léčbu antihypertenzivy. Nelze-li krevní tlak dostat pod kontrolu, měla by se léčba Silapo přerušit.

Během léčby epoetinem alfa u pacientů s dříve normálním nebo nízkým krevním tlakem se rovněž objevila hypertenzní krize s encefalopatií a záchvaty vyžadující okamžitou pomoc lékaře a intenzivní lékařskou péči. Zvláštní pozornost je třeba věnovat náhlým bodavým migrenózním bolestem hlavy jako možnému varovnému signálu (viz bod 4.8).

Silapo by se měl používat s opatrností u pacientů s epilepsií, záchvaty v anamnéze nebo zdravotním stavem spojeným s predispozicemi k záchvatům, jako jsou infekce CNS a mozkové metastázy.

Silapo se má používat s opatrností u pacientů s chronickým selháním jater. Bezpečnost Silapo nebyla stanovena u pacientů s jaterní dysfunkcí.

U pacientů užívajících ESA byl pozorován zvýšený výskyt trombotických vaskulárních příhod (TVE) (viz bod 4.8). Patří mezi ně žilní a arteriální trombóza a embolie (včetně případů s fatálními následky), jako jsou hluboká žilní trombóza, plicní embolie, trombóza sítnice a infarkt myokardu. Rovněž byly hlášeny cévní mozkové příhody (včetně ischemické cévní mozkové příhody, krvácení do mozku a tranzitorní ischemické ataky).

Hlášené riziko těchto TVE je třeba pečlivě zvážit a porovnat s přínosy plynoucími z léčby Silapo, a to zejména u pacientů s již existujícími rizikovými faktory TVE, včetně obezity a TVE v anamnéze (např. hluboké žilní trombózy, plicní embolie a cévní mozkové příhody).

U všech pacientů je třeba pečlivě sledovat koncentraci hemoglobinu kvůli potenciálně zvýšenému riziku tromboembolických příhod a fatálních následků, pokud jsou pacienti léčeni při hladinách hemoglobinu vyšších, než je rozmezí koncentrace pro indikace k použití.

Během léčby Silapo u pacientů s dříve normálním nebo nízkým krevním tlakem se rovněž objevila hypertenzní krize s encefalopatií a záchvaty vyžadující okamžitou pomoc lékaře a intenzivní lékařskou péči. Zvláštní pozornost je třeba věnovat náhlým bodavým migrenózním bolestem hlavy jako možnému varovnému signálu (viz bod 4.8).

Před zahájením léčby Silapo a při rozhodování o zvýšení dávky je třeba vyhodnotit veškeré další příčiny anémie (nedostatek železa, folátů nebo vitamínu B<sub>12</sub>, intoxikaci hliníkem, infekci nebo zánět, ztrátu krve, hemolýzu a fibrózu kostní dřeně jakéhokoli původu) a léčit je. Ve většině případů poklesnou hodnoty feritinu v séru současně se zvýšením hodnot hematokritu. Aby byla zajištěna optimální odpověď na Silapo, je třeba zajistit adekvátní zásoby železa a v případě potřeby doplnit železo (viz bod 4.2):

- u pacientů s chronickým renálním selháním, jejichž hladina feritinu v séru je nižší než 100 ng/ml, se doporučuje doplňování železa (elementární železo 200 až 300 mg/denně perorálně u dospělých a 100 až 200 mg/denně perorálně u pediatrických pacientů);
- u pacientů s nádorovým onemocněním, jejichž saturace transferinu je nižší než 20%, se doporučuje doplňování železa (elementární železo 200 až 300 mg/denně perorálně);
- u pacientů v programu přípravy autologní krevní transfuze se má doplňovat železo (elementární železo 200 mg/denně perorálně) několik týdnů před zahájením autologního odběru, aby se vytvořily vysoké zásoby železa před zahájením léčby Silapo, a po celou dobu léčby Silapo;
- u pacientů, kteří mají podstoupit velkou plánovanou ortopedickou operaci, je třeba po celou dobu léčby Silapo doplňovat železo (elementární železo 200 mg/denně perorálně). Doplnění železa má být pokud možno zahájeno před započatím léčby Silapo, aby se vytvořily dostatečné zásoby železa.

Velmi vzácně byl u pacientů léčených epoetinem alfa pozorován rozvoj nebo zhoršení porfyrie. Silapo se má používat s opatrností u pacientů s porfyrií.

V souvislosti s léčbou epoetinem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR), včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) a toxické epidermální nekrolýzy (TEN), které mohou být život ohrožující nebo fatální. Závažnější případy byly pozorovány u dlouhodobě působících epoetinů.

V okamžiku předepsání léků mají být pacienti poučeni o známkách a příznacích kožních reakcí a pečlivě sledováni. Pokud se objeví známky a příznaky svědčící o těchto reakcích, musí být přípravek Silapo okamžitě vysazen a zvážena jiná možnost léčby.

Pokud se u pacienta rozvinula v souvislosti s používáním přípravku Silapo závažná kožní reakce, jako je SJS nebo TEN, nesmí být léčba přípravkem Silapo u tohoto pacienta již nikdy znovu zahájena.

Aby se zlepšila sledovatelnost přípravků ESA, měl by se obchodní název a číslo šarže podávaného přípravku ESA zřetelně zaznamenat (uvést) v pacientově složce.

Pacienty lze převádět z jednoho přípravku ESA na jiný jen pod řádným dohledem.

#### Čistá aplazie červené krevní řady (PRCA)

Po měsících až letech léčby epoetiny byla hlášena čistá aplazie červené krevní řady (PRCA) zprostředkovaná protilátkami. Byly hlášeny i případy u pacientů s hepatitidou C léčených interferonem a ribavirinem při současném používání přípravků ESA. Silapo není schválen k léčbě anémie spojené s hepatitidou C.

U pacientů s náhlým vznikem nedostatečné účinnosti, která se definuje jako pokles hemoglobinu (1 až 2 g/dl za měsíc) se zvýšenou nutností transfuze, je třeba stanovit počet retikulocytů a vyšetřit obvyklé příčiny nedostatečné odpovědi (např. nedostatek železa, folátů, vitamínu B<sub>12</sub>, intoxikace hliníkem, infekce nebo zánět, ztráta krve, hemolýza a fibróza kostní dřeně jakéhokoli původu).

Paradoxní snížení hemoglobinu a rozvoj závažné anémie související s nízkým počtem retikulocytů musí vést k přerušení léčby epoetinem zeta a provedení testů na přítomnost protilátek proti erythropoetinu. Pro potřeby diagnózy PRCA je třeba také zvážit vyšetření kostní dřeně.

Z důvodu rizika zkřížené reakce nesmí být zahájena žádná jiná léčba přípravku ESA.

#### Léčba symptomatické anémie u dospělých a pediatrických pacientů s chronickým renálním selháním

Pacientům s chronickým renálním selháním léčeným Silapo je nutné pravidelně měřit koncentraci hemoglobinu, dokud nebude dosaženo stabilní hladiny, a v pravidelných intervalech i poté.

U pacientů s chronickým renálním selháním má být rychlost nárůstu koncentrace hemoglobinu přibližně 1 g/dl (0,62 mmol/l) za měsíc a nemá překročit 2 g/dl (1,25 mmol/l) za měsíc, aby se minimalizovalo riziko zvýšení hypertenze.

U pacientů s chronickým renálním selháním nemá udržovací koncentrace hemoglobinu překročit horní limit rozmezí koncentrace hemoglobinu doporučený v bodě 4.2. V klinických studiích bylo při podávání přípravků ESA k dosažení koncentrace hemoglobinu vyšší než 12 g/dl (7,5 mmol/l) pozorováno vyšší riziko úmrtí a závažných kardiovaskulárních příhod.

Kontrolované klinické studie neprokázaly významný přínos, který by souvisel s podáváním epoetinů, pokud je koncentrace hemoglobinu zvýšena nad hladinu, která je nutná ke kontrole příznaků anémie a pro vyhnutí se krevní transfuzi.

Při zvyšování dávek přípravku Silapo u pacientů s chronickým renálním selháním je nutná opatrnost, jelikož vysoké kumulativní dávky epoetinu mohou být spojené se zvýšeným rizikem úmrtí, závažných kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních příhod. U pacientů se slabou odpovědí koncentrace

hemoglobinu na epoetiny mají být zvážena alternativní vysvětlení pro tuto slabou odpověď (viz body 4.2 a 5.1).

Pacienti s chronickým renálním selháním léčení Silapo subkutánní cestou mají být pravidelně monitorováni z hlediska ztráty účinnosti definované jako neexistující nebo snížená odpověď na léčbu Silapo u pacientů, kteří dříve na tuto léčbu reagovali. Toto je charakterizováno dlouhodobým poklesem koncentrace hemoglobinu i přes nárůst dávky Silapo (viz bod 4.8).

Někteří pacienti, kteří mají delší intervaly dávkování (méně často než jednou týdně) Silapo, nemusí být schopni udržet dostatečné hladiny hemoglobinu (viz bod 5.1) a mohou vyžadovat zvýšení dávky Silapo. Hladiny hemoglobinu je třeba pravidelně monitorovat.

U pacientů na hemodialýze, zejména u těch s tendencí k hypotenzi nebo s komplikacemi v arteriovenózních pístělech (např. stenózami, aneurysmaty atd.), se vyskytla trombóza shuntu. U těchto pacientů je doporučována například časná revize shuntu a profylaxe trombózy podáváním kyseliny acetylsalicylové.

V ojedinělých případech byla pozorována hyperkalemie, ale její příčina nebyla stanovena. U pacientů s chronickým renálním selháním je třeba sledovat elektrolyty v séru. V případě zjištění zvýšené nebo zvyšující se hladiny draslíku v séru je kromě vhodné léčby hyperkalemie také třeba zvážit zastavení podávání Silapo dokud nedojde k úpravě hladiny draslíku v séru.

Při léčbě Silapo je během hemodialýzy často nutné v důsledku zvýšení hematokritu zvýšit dávku heparinu. Není-li heparinizace optimální, může dojít k okluzi dialyzačního systému.

Na základě aktuálně dostupných informací nezvyšuje úprava anémie pomocí Silapo u dosud nedialyzovaných dospělých pacientů s renální insuficiencí rychlost progresu renální insuficience.

#### Léčba pacientů s anémií indukovanou chemoterapií

Pacientům s nádorovým onemocněním léčeným Silapo je nutné pravidelně měřit koncentraci hemoglobinu dokud nebude dosaženo stabilní hladiny, a v pravidelných intervalech i poté.

Epoetiny jsou růstové faktory, které primárně stimulují tvorbu erytrocytů. Receptory erythropoetinu mohou být exprimovány na povrchu různých nádorových buněk. Stejně jako u všech růstových faktorů i zde panuje domněnka, že epoetiny mohou stimulovat růst nádorů.

Úlohu přípravků ESA při progresi nádoru nebo při sníženém přežití bez progresu nelze vyloučit. V kontrolovaných klinických studiích bylo použití epoetinu alfa a dalších přípravků ESA spojeno s oslabenou lokoregionální kontrolou nádoru a zkráceným celkovým přežitím:

- oslabená lokoregionální kontrola u pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním hlavy a krku léčených radiační terapií při podání dávky k dosažení koncentrace hemoglobinu vyšší než 14 g/dl (8,7 mmol/l),
- zkrácení celkového přežití a zvýšená četnost úmrtí v souvislosti s progresí onemocnění po 4 měsících u pacientů s metastazujícím nádorovým onemocněním prsu léčených chemoterapií při podání dávky k dosažení koncentrace hemoglobinu v rozmezí 12 až 14 g/dl (7,5 až 8,7 mmol/l),
- zvýšené riziko úmrtí při podání dávky k dosažení koncentrace hemoglobinu 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacientů s aktivním maligním onemocněním neléčených ani chemoterapií, ani radiační terapií. Přípravky ESA nejsou indikovány k použití u této skupiny pacientů,
- pozorovaný 9% nárůst rizika PD nebo úmrtí ve skupině s epoetinem alfa při standardní péči (SOC) podle primární analýzy a 15% nárůst rizika, který nelze statisticky vyloučit u pacientů s metastazujícím nádorovým onemocněním prsu léčených chemoterapií, při podání dávky k dosažení koncentrace hemoglobinu v rozmezí 10 až 12 g/dl (6,2 až 7,5 mmol/l).

Vzhledem k výše uvedenému má být krevní transfuze v určitých klinických situacích preferovanou metodou léčby anémie u pacientů s nádorovým onemocněním. Rozhodnutí o podání rekombinantních erythropoetinů má vycházet ze zhodnocení poměru přínosů a rizik s účastí konkrétního pacienta, při

kterém je třeba vzít v úvahu specifický klinický kontext. Faktory, které je třeba při tomto hodnocení zvážit, mají zahrnovat typ nádoru a jeho stadium, stupeň anémie, očekávanou délku života, prostředí, v němž je pacient léčen a preference pacienta (viz bod 5.1).

U pacientů s nádorovým onemocněním, kteří podstupují chemoterapii, se má při posuzování vhodnosti léčby Silapo (pacient je vystaven riziku nutnosti transfuze) vzít v úvahu 2- až 3týdenní prodleva mezi podáním přípravku ESA a výskytem erytrocytů v důsledku podání erythropoetinu.

#### Chirurgičtí pacienti v programu přípravy autologní krevní transfuze

Je třeba dodržovat veškerá zvláštní upozornění a opatření související s programem přípravy autologní krevní transfuze, zvláště rutinní náhradu objemu.

#### Pacienti, kteří mají podstoupit velkou plánovanou ortopedickou operaci

V rámci perioperační péče je nutné vždy dodržovat správnou praxi nakládání s krví.

Pacientům, kteří mají podstoupit velkou plánovanou ortopedickou operaci, zejména pacientům s kardiovaskulárním onemocněním v anamnéze, musí být podávána adekvátní antitrombotická profylaxe, neboť u pacientů podstupujících chirurgické výkony se mohou vyskytnout trombotické a vaskulární příhody. Dále je zapotřebí dbát zvýšené opatrnosti u pacientů s predispozicí rozvoje hluboké žilní trombózy. U pacientů s výchozí koncentrací hemoglobinu > 13 g/dl (> 8,1 mmol/l) nelze navíc vyloučit zvýšené riziko pooperačních trombotických a vaskulárních příhod ve spojitosti s léčbou Silapo. Z těchto důvodů by Silapo neměl být podáván pacientům s výchozí koncentrací hemoglobinu > 13 g/dl (> 8,1 mmol/l).

Tento léčivý přípravek obsahuje až do 0,5 mg fenylalaninu v jedné jednotce dávky. Fenylalanin může být škodlivý pro pacienty s fenylketonurií, což je vzácné genetické onemocnění, při kterém se v těle hromadí fenylalanin, protože ho tělo nedokáže správně odstranit.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jednotce dávky, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Neexistují žádné důkazy o tom, že by léčba erythropoetinem měnila metabolismus jiných léčivých přípravků.

Léčivé přípravky snižující erytropoézu mohou zeslabovat odpověď na Silapo.

Jelikož erytrocyty váží cyklosporin, existuje potenciál pro lékovou interakci. V případě současného podávání Silapo s cyklosporinem je třeba sledovat hladinu cyklosporinu v krvi a v případě, že dojde k nárůstu hematokritu, je třeba dávku cyklosporinu upravit.

Nejsou známy žádné důkazy, že dochází k interakci mezi Silapo a G-CSF nebo GM-CSF pokud jde o hematologickou diferenciaci nebo proliferaci bioptického vzorku nádoru in vitro.

U dospělých pacientek s metastazujícím nádorovým onemocněním prsu nemělo společné subkutánní podávání 40 000 IU/ml epoetinu alfa s trastuzumabem 6 mg/kg žádný účinek na farmakokinetiku trastuzumabu.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Těhotenství

Údaje o podávání epoetinu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech ukázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Proto by se Silapo měl v těhotenství používat pouze v případě, kdy jeho potenciální prospěch převáží potenciální riziko pro plod. Podávání Silapo se nedoporučuje u těhotných chirurgických pacientek účastnících se přípravy autologní krevní transfuze.

## Kojení

Není známo, zda se exogenní epoetin zeta vylučuje do lidského mateřského mléka. Silapo se má u kojících žen používat s opatrností. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Silapo.

Použití Silapo se nedoporučuje u kojících chirurgických pacientek účastnících se programu přípravy autologní krevní transfuze.

## Fertilita

Neexistují žádné studie hodnotící možný vliv Silapo na mužskou či ženskou fertilitu.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Nebyly provedeny žádné studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Spouhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějším nežádoucím účinkem během léčby epoetinem alfa je na dávce závislé zvýšení krevního tlaku nebo zhoršení již přítomné hypertenze. Krevní tlak je nutné monitorovat, a to zejména na začátku léčby (viz bod 4.4).

Nejčastěji se vyskytujícími nežádoucími účinky pozorovanými v klinických studiích epoetinu alfa jsou průjem, nauzea, zvracení, pyrexie a bolest hlavy. Zejména na začátku léčby se může objevit onemocnění podobné chřipce.

Ve studiích s prodlouženým intervalem dávkování u dosud nedialyzovaných dospělých pacientů s renální insuficiencí byla zaznamenána kongesce dýchacího traktu, která zahrnovala případy kongesce horních cest dýchacích, nosní kongesce a nazofaryngitidy.

U pacientů léčených přípravky ESA byl pozorován zvýšený výskyt trombotických vaskulárních příhod (TVE) (viz bod 4.4).

#### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Z celkového počtu 3 417 subjektů ve 25 randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem nebo standardní léčbou kontrolovaných studiích, byl vyhodnocen celkový bezpečnostní profil epoetinu alfa u 2 094 pacientů s anémií. Celkem bylo do analýzy zahrnuto 228 subjektů s CRF (chronickým selháním ledvin) léčených epoetinem alfa ve 4 studiích zahrnujících pacienty s hronickým selháním ledvin (2 studie zahrnující pacienty před dialýzou [n = 131 léčených subjektů s CRF] a 2 studie zahrnující dialyzované pacienty [n = 97 léčených subjektů s CRF]; 1 404 léčených subjektů s onkologickým onemocněním v 16 studiích hodnotících anémii indukovanou chemoterapií, 147 léčených subjektů ve 2 studiích hodnotících pacienty v programu autologního dárce krve; a 213 léčených subjektů v 1 studii hodnotící pacienty v perioperačním období; a 102 léčených subjektů ve 2 studiích MDS. Nežádoucí účinky hlášené u  $\geq 1$  % subjektů léčených epoetinem alfa v těchto studiích jsou uvedeny v následující tabulce.

Frekvence jsou definovány následovně: Velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

<b>Třída orgánových systémů dle MedDRA (SOC)</b>	<b>Nežádoucí účinek (Preferované termíny)</b>	<b>Frekvence</b>
--	---	------------------

<b>Třída orgánových systémů dle MedDRA (SOC)</b>	<b>Nežádoucí účinek (Preferované termíny)</b>	<b>Frekvence</b>
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	Čistá aplazie červené krevní řady <sup>3</sup> Trombocytémie	Vzácné
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	Hyperkalemie <sup>1</sup>	Méně časté
<i>Poruchy imunitního systému</i>	Hypersenzitivita <sup>3</sup>	Méně časté
	Anafylaktická reakce <sup>3</sup>	Vzácné
<i>Poruchy nervového systému</i>	Bolest hlavy	Časté
	Konvulze	Méně časté
<i>Cévní poruchy</i>	Hypertenze Žilní a arteriální trombóza <sup>2</sup>	Časté
	Hypertenzní krize <sup>3</sup>	Není známo
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	Kašel	Časté
	Kongesce respiračního traktu	Méně časté
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Průjem, Nauzea, Zvracení	Velmi časté
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>	Vyrážka	Časté
	Kopřivka <sup>3</sup>	Méně časté
	Angioneurotický edém <sup>3</sup>	Není známo
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>	Artralgie, Bolest kostí, Myalgie, Bolest končetin	Časté
<i>Vrozené, familiární a genetické vady</i>	Akutní porfyrie	Vzácné
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	Pyrexie	Velmi časté
	Zimnice, Onemocnění podobné chřipce, Reakce v místě vpichu, Periferní edém	Časté
	Neúčinnost léku <sup>3</sup>	Není známo
<i>Vyšetření</i>	Anti-erythropoetin pozitivní protilátky	Vzácné

<sup>1</sup> Časté u dialýzy

<sup>2</sup> Zahrnuje arteriální a venózní, fatální a nefatální příhody, jako hluboká žilní trombóza, plicní embolie, trombóza sítnice, arteriální trombóza (včetně infarktu myokardu), cévní mozková příhoda (včetně trombotické cévní mozkové příhody a krvácení do mozku), tranzitorní ischemická ataka, trombóza shuntu (včetně dialyzačních zařízení) a trombóza v rámci arteriovenózního shuntu při aneurysmatu

<sup>3</sup> Viz podbod níže a/nebo bod 4.4.

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

Byly hlášeny hypersenzitivní reakce včetně případů vyrážky (včetně kopřivky), anafylaktických reakcí a angioneurotického edému (viz bod 4.4).

V souvislosti s léčbou epoetiny byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR), včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) a toxické epidermální nekrolýzy (TEN), které mohou být život ohrožující nebo fatální (viz bod 4.4).

Během léčby epoetinem alfa u pacientů s dříve normálním nebo nízkým krevním tlakem se rovněž objevila hypertenzní krize s encefalopatií a záchvaty vyžadující okamžitou pomoc lékaře a intenzivní lékařskou péči. Zvláštní pozornost je třeba věnovat náhlým bodavým migrenózním bolestem hlavy jako možnému varovnému signálu (viz bod 4.4).

Velmi vzácně byla hlášena čistá aplazie červené krevní řady zprostředkovaná protilátkami, vyskytla se u < 1/10 000 případů na pacientorok po měsících až letech léčby epoetiny (viz bod 4.4). Více případů bylo hlášeno při subkutánním podání ve srovnání s intravenózním podáním (i.v.).



### Dospělí pacienti s MDS s nízkým nebo středním rizikem

V randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované multicentrické studii nastaly u 4 (4,7 %) subjektů trombotické vaskulární příhody (náhlá smrt, ischemická cévní mozková příhoda, embolie a flebitida). Všechny trombotické vaskulární příhody se vyskytly ve skupině s epoetinem alfa a během prvních 24 týdnů studie. Tři byly potvrzené trombotické vaskulární příhody a u zbylého případu (náhlá smrt) nebyla tromboembolická příhoda potvrzena. U dvou subjektů byly přítomny významné rizikové faktory (fibrilace síní, srdeční selhání a tromboflebitida).

### Pediatriká populace s chronickým renálním selháním na hemodialýze

Zkušenosti s expozicí pediatrických pacientů s chronickým renálním selháním na hemodialýze v klinických studiích a po uvedení přípravku na trh jsou omezené. Pro pediatrickou populaci nebyly hlášeny žádné jiné specifické nežádoucí účinky, než ty, které jsou uvedeny v tabulce výše nebo které odpovídají základnímu onemocnění.

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

## **4.9 Předávkování**

Terapeutická rezerva erythropoetinu je velice široká. Předávkování erythropoetinem může vyvolat účinky, které budou nástavbou farmakologických účinků hormonu. Bude-li hladina hemoglobinu příliš vysoká, je možné provést flebotomii. V případě potřeby je nutné poskytnout dodatečnou podpůrnou péči.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Jiné antianemické přípravky, erythropoetin, ATC kód: B03XA01

Silapo je tzv. podobným biologickým léčivým přípravkem („biosimilar“). Podrobné informace jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

### Mechanismus účinku

Erythropoetin (EPO) je glykoproteinový hormon produkováný primárně ledvinami v odpovědi na hypoxii a je klíčovým regulátorem tvorby erytrocytů. EPO se podílí na všech fázích vývoje erytroidů, přičemž působí především na úrovni erytroidních prekurzorů. Poté, co se EPO naváže na receptor na povrchu buňky, aktivuje dráhy pro přenos signálu, které blokují apoptózu, a stimuluje proliferaci erytroidních buněk. Rekombinantní lidský EPO (epoetin zeta) exprimovaný buňkami vaječnicků křečička čínského má sekvenci o délce 165 aminokyselin, která je identická s lidským EPO v moči; tyto 2 molekuly jsou od sebe ve funkčních testech nerozeznatelné. Zdanlivá molekulová hmotnost erythropoetinu je 32 000 až 40 000 daltonů.

Erythropoetin je růstový faktor primárně stimulující tvorbu erytrocytů. Receptory erythropoetinu mohou být exprimovány na povrchu různých nádorových buněk.

### Farmakodynamika

#### Zdraví dobrovolníci

Po jednorázových dávkách (20 000 až 160 000 IU subkutánně) epoetinu alfa byla v hodnocených farmakodynamických markerech včetně retikulocytů, erytrocytů a hemoglobinu pozorována odpověď závislá na dávce. U změn v procentech retikulocytů byl pozorován definovaný profil závislosti koncentrace na čase s maximem a návratem do výchozího stavu. Pro erytrocyty a hemoglobin byl

zaznamenán méně definovaný profil. Obecně narůstaly všechny farmakodynamické markery lineárně a při nejvyšších hladinách dávky bylo dosaženo maximální odpovědi.

Další farmakodynamické studie zkoumaly dávku 40 000 IU jednou týdně versus dávku 150 IU/kg 3krát týdně. Navzdory rozdílům v profilech závislosti koncentrace na čase byla farmakodynamická odpověď (měřená podle změn v procentech retikulocytů, hemoglobinu a celkového počtu erytrocytů) u těchto režimů podobná. Další studie srovnávaly epoetin alfa v dávce 40 000 IU jednou týdně s dávkami v rozmezí 80 000 až 120 000 IU podávanými subkutánně každé dva týdny. Na základě výsledků těchto farmakodynamických studií u zdravých subjektů se dávkovací režim 40 000 IU jednou týdně zdá být obecně účinnější při tvorbě erytrocytů než dvoutýdenní režimy, a to i navzdory podobné tvorbě retikulocytů pozorované v jednotýdenním i dvoutýdenním režimu.

#### Chronické renální selhání

Bylo prokázáno, že epoetin alfa stimuluje erytropoézu u anemických pacientů s chronickým renálním selháním, včetně pacientů na dialýze a před dialýzou. Prvním důkazem odpovědi na epoetin alfa je zvýšení počtu retikulocytů během 10 dní, následovaný zvýšením počtu erytrocytů, hemoglobinu a hematokritu, většinou během 2 až 6 týdnů. Odpověď hemoglobinu se liší mezi jednotlivými pacienty a mohou na ni mít vliv zásoby železa a přítomnost souběžných zdravotních problémů.

#### Anémie indukovaná chemoterapií

Epoetin alfa podávaný 3krát týdně nebo jednou týdně prokazatelně zvyšuje hemoglobin a snižuje nutnost transfuze po prvním měsíci léčby u anemických pacientů s nádorovým onemocněním podstupujících chemoterapii.

Ve studii srovnávající dávkovací režim 150 IU/kg 3krát týdně a 40 000 IU jednou týdně u zdravých subjektů a anemických subjektů s nádorovým onemocněním byly časové profily změn v procentu retikulocytů, hemoglobinu a celkového počtu erytrocytů v obou dávkovacích režimech podobné jak u zdravých subjektů, tak u anemických subjektů s nádorovým onemocněním. Hodnoty AUC příslušných farmakodynamických parametrů byly podobné u dávkovacích režimů 150 IU/kg 3krát týdně a 40 000 IU jednou týdně jak u zdravých subjektů, tak u anemických subjektů s nádorovým onemocněním.

#### Dospělí chirurgičtí pacienti v programu přípravy autologní krevní transfuze

Epoetin alfa prokazatelně stimuluje tvorbu erytrocytů, kterou se zvětšuje objem autologně odebrané krve, a omezuje pokles hemoglobinu u dospělých pacientů, kteří mají podstoupit velkou plánovanou operaci a neočekává se u nich odběr dostatečného množství krve k pokrytí perioperačních potřeb. Největší účinek byl pozorován u pacientů s nízkou koncentrací hemoglobinu ( $\leq 13$  g/dl; 8,1 mmol/l).

#### Léčba dospělých pacientů, kteří mají podstoupit velkou plánovanou ortopedickou operaci

U pacientů, kteří mají podstoupit velkou plánovanou ortopedickou operaci a mají koncentraci hemoglobinu před léčbou  $> 10$  až  $\leq 13$  g/dl, epoetin alfa prokazatelně snižuje nutnost alogenní transfuze a urychluje obnovu erytrocytů (zvýšení koncentrace hemoglobinu, hematokritu a počtu retikulocytů).

#### Klinická účinnost a bezpečnost

##### Chronické renální selhání

Epoetin alfa byl zkoumán v klinických studiích u dospělých anemických pacientů s chronickým renálním selháním, včetně pacientů s hemodialýzou nebo před dialýzou, jako léčba anémie a k udržení hladiny hematokritu v cílovém rozmezí 30 až 36 %.

V klinických studiích s počátečními dávkami 50 až 150 IU/kg třikrát týdně reagovalo přibližně 95 % všech pacientů klinicky významným zvýšením hematokritu. Po přibližně dvou měsících léčby byli prakticky všichni pacienti nezávislí na transfuzi. Po dosažení cílového hematokritu byla pro každého pacienta individuálně stanovena udržovací dávka.

Ve třech největších klinických studiích provedených u dospělých pacientů na dialýze byl medián udržovací dávky potřebné k udržení hematokritu na hladině mezi 30 a 36 % přibližně 75 IU/kg podávané 3krát týdně.

V dvojité zaslepené, placebem kontrolované, multicentrické studii kvality života u pacientů s chronickým renálním selháním na hemodialýze bylo po šesti měsících léčby prokázáno klinicky a statisticky významné zlepšení u pacientů léčených epoetinem alfa oproti pacientům dostávajícím placebo při měření únavy, fyzických příznaků, vztahů a deprese (dotazník pro pacienty s onemocněním ledvin). Pacienti ze skupiny dostávající epoetin alfa se dále účastnili otevřené navazující studie, ve které bylo prokázáno zlepšení v kvalitě života trvajícím dalších 12 měsíců.

#### Dosud nedialyzovaní dospělí pacienti s renální insuficiencí

V klinických studiích provedených u nedialyzovaných pacientů s chronickým renálním selháním léčených epoetinem alfa trvala průměrná léčba téměř pět měsíců. Tito pacienti reagovali na léčbu epoetinem alfa podobným způsobem, jaký byl pozorován u pacientů na dialýze. Nedialyzovaní pacienti s chronickým renálním selháním vykazovali na dávce závislé a dlouhodobé zvýšení hematokritu, pokud byl epoetin alfa podáván intravenózně nebo subkutánně. U každé z těchto cest podání epoetinu alfa byla pozorována podobná míra nárůstu hematokritu. Dávky epoetinu alfa 75 až 150 IU/kg týdně navíc prokazatelně udržují hematokrit v rozmezí 36 až 38 % po dobu až šesti měsíců.

Ve 2 studiích s prodlouženým intervalem dávkování epoetinu alfa (3krát týdně, jednou týdně, jednou za 2 týdny a jednou za 4 týdny) nebyla u některých pacientů s delšími intervaly dávkování udržována dostatečná hladina hemoglobinu a tito pacienti splnili protokolem definovaná kritéria pro vyřazení ze studie týkající se hemoglobinu (0 % ve skupině s dávkováním jednou týdně, 3,7 % ve skupině s dávkováním jednou za 2 týdny a 3,3 % ve skupině s dávkováním jednou za 4 týdny).

Randomizovaná prospektivní studie (CHOIR) hodnotila 1 432 nedialyzovaných anemických pacientů s chronickým renálním selháním. Pacienti byli přiřazeni k léčbě epoetinem alfa s cílovou udržovací koncentrací hemoglobinu 13,5 g/dl (vyšší než doporučená koncentrace hemoglobinu), nebo 11,3 g/dl. U 125 (18 %) ze 715 pacientů ve skupině s vyšším hemoglobinem došlo k významné kardiovaskulární příhodě (úmrť, infarktu myokardu, cévní mozkové příhodě nebo hospitalizaci kvůli městnavému srdečnímu selhání) v porovnání s 97 (14 %) ze 717 pacientů ve skupině s nižším hemoglobinem (poměr rizik [HR] 1,3, 95% CI: 1,0, 1,7, p = 0,03).

U pacientů (na dialýze, bez dialýzy, u diabetických i nediabetických pacientů) s chronickým renálním selháním byly provedeny souhrnné post-hoc analýzy klinických studií přípravků ESA. Byla pozorována tendence ke zvýšeným odhadům rizika úmrť z jakékoli příčiny, kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních příhod spojených s vyššími kumulativními dávkami přípravku ESA nezávisle na diabetu nebo dialytickém stavu (viz body 4.2 a 4.4).

#### Léčba pacientů s anémií indukovanou chemoterapií

Epoetin alfa byl zkoumán v klinických studiích u dospělých anemických pacientů s lymfoidními a solidními nádory a u pacientů v různých chemoterapeutických režimech, včetně režimů s platinou i bez ní. V těchto studiích epoetin alfa podávaný 3krát týdně a jednou týdně prokazatelně zvyšoval hemoglobin a snižoval nutnost transfuze po prvním měsíci léčby u anemických pacientů s nádorovým onemocněním. V některých studiích byla dvojité zaslepená fáze následovaná otevřenou fází, během které všichni pacienti dostávali epoetin alfa a bylo pozorováno udržení účinku.

Z dostupných průkazných údajů vyplývá, že pacienti s hematologickými malignitami a solidními nádory reagují na léčbu epoetinem alfa totožně a že pacienti s infiltrací nádoru do kostní dřeně či bez ní reagují na léčbu epoetinem alfa také totožně. Srovnatelná intenzita chemoterapie ve skupině s epoetinem alfa a s placebem ve studiích chemoterapie byla prokázána podobnou plochou pod časovou křivkou neutrofilů u pacientů léčených epoetinem alfa a placebem a rovněž podobným podílem pacientů ve skupině léčené epoetinem alfa a skupině dostávající placebo, jejichž absolutní počet neutrofilů byl nižší než 1 000 a 500 buněk/ $\mu$ l.

V prospektivní, randomizované, dvojitě zaslepené a placebem kontrolované studii prováděné u 375 anemických pacientů s různými nemyeloidními malignitami dostávajících chemoterapii bez obsahu platiny bylo pozorováno významné snížení následků anémie (např. únavy, úbytku energie a poklesu aktivity), měřených v následujících nástrojích a škálách: obecné škále Functional Assessment of Cancer Therapy-Anaemia (funkční hodnocení anémie v souvislosti s protinádorovou léčbou, FACT-An), škále únavy FACT-An a škále Cancer Linear Analogue Scale (lineární analogová škála nádorového onemocnění, CLAS). Dvě další menší randomizované a placebem kontrolované studie neprokázaly významné zlepšení v parametrech kvality života na škále EORTC-QLQ-C30 či CLAS.

V pěti rozsáhlých kontrolovaných studiích zahrnujících celkem 2 833 pacientů, z nichž čtyři byly dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studie a jedna byla otevřená studie, bylo hodnoceno přežití a progresi nádoru. Do studií byli buď přijati pacienti, kteří dostávali chemoterapii (dvě studie), nebo se použily patientské populace, u kterých nejsou přípravky ESA indikovány: anémie u pacientů s nádorovým onemocněním neléčených chemoterapií a pacienti s nádorovým onemocněním hlavy a krku léčení radioterapií. Požadovaná koncentrace hemoglobinu ve dvou studiích byla  $> 13$  g/dl (8,1 mmol/l); ve zbývajících třech studiích byla 12 až 14 g/dl (7,5 až 8,7 mmol/l). V otevřené studii nebyl pozorován žádný rozdíl v celkovém přežití mezi pacienty léčenými lidským rekombinantním erythropoetinem a kontrolami. Ve čtyřech placebem kontrolovaných studiích byly poměry rizika pro celkové přežití v rozmezí 1,25 a 2,47 ve prospěch kontrol. Tyto studie prokázaly konzistentní a nevysvětlenou statisticky významně zvýšenou mortalitu u pacientů s anémií související s různými běžnými typy nádorových onemocnění, kteří dostávali lidský rekombinantní erythropoetin, oproti kontrolám. Výsledné celkové přežití ve studiích nebylo možné uspokojivě vysvětlit pomocí rozdílů ve výskytu trombózy a souvisejících komplikací mezi pacienty dostávajícími lidský rekombinantní erythropoetin a pacienty v kontrolní skupině.

U více než 13 900 pacientů s nádorovým onemocněním (chemo-, radio- nebo chemoradioterapie nebo bez terapie) účastnících se 53 kontrolovaných klinických studií s několika epoetiny byla také provedena analýza údajů na úrovni pacientů. Z metaanalýzy údajů o celkovém přežití byl získán bodový odhad poměru rizik 1,06 ve prospěch kontrol (95% CI: 1,00, 1,12; 53 studií a 13 933 pacientů) a u pacientů s nádorovým onemocněním dostávajících chemoterapii byl poměr rizik pro celkové přežití 1,04 (95% CI: 0,97, 1,11; 38 studií a 10 441 pacientů). Z metaanalýz také vyplývá konzistentně a významně zvýšené relativní riziko tromboembolických příhod u pacientů s nádorovým onemocněním dostávajících lidský rekombinantní erythropoetin (viz bod 4.4).

U 2 098 anemických žen s metastatickým nádorovým onemocněním prsu, které podstoupily chemoterapii první nebo druhé linie, byla provedena randomizovaná, otevřená, multicentrická studie. Jednalo se o studii non-inferiority, která měla za cíl vyloučit 15% zvýšení rizika progresi nádoru nebo úmrtí při léčbě epoetinem alfa plus standardní péče (SOC) oproti SOC samotné. Při uzavěrci klinických dat byl medián přežití bez progresi (PFS) podle hodnocení progresi onemocnění zkoušejícím 7,4 měsíce v každém rameni (HR 1,09, 95% CI: 0,99, 1,20), z čehož vyplývá, že cíle studie nebylo dosaženo. Významně méně pacientů dostalo transfuzi erytrocytů v rameni s epoetinem alfa plus SOC (5,8 % versus 11,4 %); avšak významně více pacientů mělo trombotické vaskulární příhody v rameni s epoetinem alfa plus SOC (2,8 % versus 1,4 %).

Při závěrečné analýze bylo hlášeno 1 653 úmrtí. Medián celkového přežití ve skupině s epoetinem alfa plus standardní péče (SOC) byl 17,8 měsíců ve srovnání s 18,0 měsíci ve skupině se samotnou SOC (HR 1,07, 95% CI: 0,97, 1,18). Medián doby do progresi (TTP) na základě progresivního onemocnění určeného zkoušejícím (PD) byl 7,5 měsíce ve skupině s epoetinem alfa plus SOC a 7,5 měsíce ve skupině se samotnou SOC (HR 1,099, 95% CI: 0,998, 1,210). Střední hodnota TTP na základě stanovení IRC byla 8,0 měsíců ve skupině s epoetinem alfa plus SOC a 8,3 měsíce ve skupině se samotnou SOC (HR 1,033, 95% CI: 0,924, 1,156).

#### Program přípravy autologní krevní transfuze

Účinek epoetinu alfa jako pomůcky při autologních transfuzích krve u pacientů s nízkým hematokritem ( $\leq 39$  % a bez existující anémie způsobené nedostatkem železa), kteří měli podstoupit velkou ortopedickou operaci, byl hodnocen v dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii provedené u 204 pacientů a v jednostranně zaslepené, placebem kontrolované studii u 55 pacientů.

V dvojitě zaslepené studii dostávali pacienti intravenózně epoetin alfa 600 IU/kg nebo placebo jednou denně každé 3 až 4 dny po dobu 3 týdnů (celkem 6 dávek). Pacienti léčení epoetinem alfa byli schopni poskytnout v průměru významně více jednotek krve (4,5 jednotky) než pacienti dostávající placebo (3,0 jednotky).

V jednostranně zaslepené studii dostávali pacienti intravenózně epoetin alfa 300 IU/kg nebo 600 IU/kg, nebo placebo jednou denně každé 3 až 4 dny po dobu 3 týdnů (celkem 6 dávek). Pacienti léčení epoetinem alfa byli také schopni poskytnout významně více jednotek krve (epoetin alfa 300 IU/kg = 4,4 jednotky; epoetin alfa 600 IU/kg = 4,7 jednotky) než pacienti dostávající placebo (2,9 jednotky).

Léčba epoetinem alfa snižovala riziko expozice alogenní krvi o 50 % v porovnání s pacienty nedostávajícími epoetin alfa.

#### Velká plánovaná ortopedická operace

Účinek epoetinu alfa (300 IU/kg nebo 100 IU/kg) na expozici transfuzi alogenní krve byl hodnocen v placebem kontrolované, dvojitě zaslepené klinické studii dospělých pacientů bez nedostatku železa, kteří měli podstoupit velkou plánovanou ortopedickou operaci kyčle nebo kolene. Epoetin alfa se podával subkutánně po dobu 10 dní před operací, v den operace a po dobu čtyř dní po operaci. Pacienti byli stratifikováni podle výchozí koncentrace hemoglobinu ( $\leq 10$  g/dl,  $> 10$  a  $\leq 13$  g/dl a  $> 13$  g/dl).

Epoetin alfa 300 IU/kg významně snižoval riziko alogenní krevní transfuze u pacientů s hladinou hemoglobinu před léčbou  $> 10$  až  $\leq 13$  g/dl. Šestnáct procent pacientů léčených epoetinem alfa 300 IU/kg, 23 % pacientů léčených epoetinem alfa 100 IU/kg a 45 % pacientů dostávajících placebo vyžadovalo transfuzi.

Otevřená studie s paralelními skupinami u dospělých subjektů bez nedostatku železa a s hladinou hemoglobinu před léčbou  $\geq 10$  až  $\leq 13$  g/dl, kteří měli podstoupit velkou ortopedickou operaci kyčle nebo kolene, srovnávala epoetin alfa 300 IU/kg podávaný denně subkutánně po dobu 10 dnů před operací, v den operace a po dobu čtyř dnů po operaci s epoetinem alfa 600 IU/kg podávaným subkutánně jednou týdně po dobu 3 týdnů před operací a v den operace.

V období před léčbou do doby před operací bylo průměrné zvýšení hemoglobinu ve skupině 600 IU/kg týdně (1,44 g/dl) dvojnásobné oproti zvýšení pozorovanému ve skupině 300 IU/kg denně (0,73 g/dl). Průměrné hladiny hemoglobinu v pooperačním období byly u obou léčebných skupin podobné.

Erytropoetická odpověď pozorovaná u obou léčebných skupin vedla k podobné četnosti transfuzí (16 % ve skupině 600 IU/kg týdně a 20 % ve skupině 300 IU/kg denně).

#### Léčba dospělých pacientů s MDS s nízkým nebo středním-I rizikem

Randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná, multicentrická studie hodnotila účinnost a bezpečnost epoetinu alfa u dospělých subjektů s anémií s MDS s nízkým nebo středním I rizikem.

Subjekty byly při screeningu stratifikovány podle sérové hladiny erytropoetinu (sEPO) a stavu před transfuzí. Hlavní výchozí charakteristika ve stratu  $< 200$  mU/ml je uvedena v tabulce níže.

<b>Hlavní výchozí charakteristika pro subjekty s sEPO &lt; 200 mU/ml při screeningu</b>		
	Randomizováno	
	Epoetin alfa	Placebo
Celkem (N) <sup>b</sup>	85 <sup>a</sup>	45
Screening: sEPO < 200 mU/ml (N)	71	39
Hemoglobin (g/l)		
N	71	39
Průměr	92,1 (8,57)	92,1 (8,51)
Medián	94,0	96,0
Rozsah	(71, 109)	(69, 105)
95% CI pro průměr	(90,1, 94,1)	(89,3, 94,9)
Předchozí transfuze		
N	71	39
Ano	31 (43,7 %)	17 (43,6 %)
≤ 2 jednotky erytrocytů	16 (51,6 %)	9 (52,9 %)
> 2 a ≤ 4 jednotky erytrocytů	14 (45,2 %)	8 (47,1 %)
> 4 jednotky erytrocytů	1 (3,2 %)	0
Ne	40 (56,3 %)	22 (56,4 %)
<sup>a</sup> u jednoho subjektu nebyly údaje k sEPO		
<sup>b</sup> ve stratu ≥ 200 mU/ml bylo 13 subjektů ve skupině s epoetinem alfa a 6 subjektů ve skupině s placebem		

Erytroidní odpověď byla definována na základě kritérií IWG (International Working Group) z roku 2006 jako zvýšení hladiny hemoglobinu o  $\geq 1,5$  g/dl od výchozí hodnoty nebo pokles jednotek erytrocytů podaných transfuzí v absolutním čísle nejméně o 4 jednotky každých 8 týdnů v porovnání s 8 týdny před výchozím stavem a s trváním odpovědi po dobu nejméně 8 týdnů.

Erytroidní odpověď v prvních 24 týdnech studie byla prokázána u 27/85 (31,8 %) subjektů ve skupině s epoetinem alfa v porovnání s 2/45 (4,4 %) subjekty ve skupině s placebem ( $p < 0,001$ ). Všechny subjekty s odpovědí náležely do stratu s sEPO < 200 mU/ml během screeningu. V tomto stratu vykázalo 20/40 (50 %) subjektů bez předchozích transfuzí erytroidní odpověď během prvních 24 týdnů v porovnání s 7/31 (22,6 %) subjekty s předchozími transfuzemi (dva subjekty po předchozí transfuzi dosáhly primárního cílového parametru ve smyslu poklesu jednotek erytrocytů podaných transfuzí s absolutním počtem nejméně 4 jednotek každých 8 týdnů v porovnání s 8 týdny před výchozím stavem).

Medián doby od výchozího stavu do první transfuze byl statisticky významně delší ve skupině s epoetinem alfa než ve skupině s placebem (49 vs. 37 dní;  $p = 0,046$ ). Po 4 týdnech léčby se doba do první transfuze ve skupině s epoetinem alfa ještě dále zvýšila (142 vs. 50 dní,  $p = 0,007$ ). Procento subjektů, které patřily do skupiny s epoetinem alfa a dostaly transfuzi, se snížilo z 51,8 % v 8 týdnech před výchozím stavem na 24,7 % mezi týdny 16 a 24 v porovnání se skupinou s placebem, ve které došlo za stejné časové období k nárůstu v četnosti transfuzí z 48,9 % na 54,1 %.

### Pediatrická populace

#### Chronické renální selhání

Epoetin alfa byl hodnocen v otevřené, nerandomizované klinické studii s otevřeným dávkováním o délce 52 týdnů, které se účastnili pediatričtí pacienti s chronickým renálním selháním podstupující hemodialýzu. Medián věku pacientů přijatých do studie byl 11,6 let (rozmezí 0,5 až 20,1 let).

Epoetin alfa se podával intravenózně v dávce 75 IU/kg/týden ve 2 nebo 3 rozdělených dávkách po dialýze, titrovaných po 75 IU/kg/týden v intervalech 4 týdnů (do maximální dávky 300 IU/kg/týden), dokud nebylo dosaženo zvýšení hemoglobinu 1 g/dl/měsíc. Požadované rozmezí koncentrace hemoglobinu bylo 9,6 až 11,2 g/dl. Této koncentrace hemoglobinu dosáhlo osmdesát jedna procent pacientů. Medián doby do dosažení cíle byl 11 týdnů a medián dávky při dosažení cíle byl 150 IU/kg/týden. Do režimu dávkování 3krát týdně patřilo 90 % pacientů, kteří dosáhli cíle.

Po 52 týdnech zůstalo ve studii 57 % pacientů, kteří dostávali medián dávky 200 IU/kg/ týden.

Klinické údaje o subkutánním podávání u dětí jsou omezené. V 5 malých, otevřených, nekontrolovaných studiích (počet pacientů byl v rozmezí 9–22, celkem  $n = 72$ ) byl epoetin alfa podáván subkutánně dětem při počáteční dávce 100 IU/kg/ týden až 150 IU/kg/ týden s možností navýšit dávku až na 300 IU/kg/týden. V těchto studiích byla většina pacientů před dialýzou ( $n = 44$ ), 27 pacientů podstupovalo peritoneální dialýzu a 2 byli na hemodialýze, přičemž věkové rozmezí bylo mezi 4 měsíci a 17 lety. Celkově měly tyto studie svá metodologická omezení, léčba však byla spojena s pozitivními trendy směrem k vyšším hladinám hemoglobinu. Nebyly hlášeny žádné nečekané nežádoucí příhody (viz bod 4.2).

#### Anémie indukovaná chemoterapií

Epoetin alfa 600 IU/kg (podávaný intravenózně nebo subkutánně jednou týdně) byl hodnocen v randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii o délce 16 týdnů a v randomizované, kontrolované, otevřené studii o délce 20 týdnů s anemickými pediatrickými pacienty dostávajícími myelosupresivní chemoterapii jako léčbu různých dětských nemyeloidních malignit.

V 16týdenní studii ( $n = 222$ ) nebyl u pacientů léčených epoetinem alfa zjištěn žádný statisticky významný vliv na pacientem nebo rodičem uváděné skóre v dotazníku Paediatric Quality of Life Inventory (dotazník kontroly kvality života dítěte) nebo Cancer Module (nádorový modul) v porovnání s placebem (primární cílový parametr účinnosti). Navíc nebyl pozorován žádný statistický rozdíl mezi podílem pacientů vyžadujících transfuzi erytrocytů mezi skupinou s epoetinem alfa a s placebem.

Ve 20týdenní studii ( $n = 225$ ) nebyl pozorován žádný významný rozdíl v primárním cílovém parametru účinnosti, tj. v podílu pacientů vyžadujících transfuzi erytrocytů po 28. dni (62 % pacientů s epoetinem alfa a 69 % pacientů se standardní léčbou).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

Po subkutánní injekci dosáhnou hladiny erythropoetinu nejvyšší úrovně mezi 12 a 18 hodinami po podání dávky. Nedocházelo k žádné akumulaci po vícenásobném subkutánním podání dávky 600 IU/kg týdně.

Absolutní biologická dostupnost erythropoetinu podávaného subkutánní injekcí je přibližně 20% u zdravých subjektů.

### Distribuce

Průměrný distribuční objem byl 49,3 ml/kg po intravenózních dávkách 50 a 100 IU/kg u zdravých subjektů. Po intravenózním podání erythropoetinu subjektům s chronickým renálním selháním byl distribuční objem v rozmezí 57–107 ml/kg po jednorázové dávce (12 IU/kg) a 42–64 ml/kg po vícenásobné dávce (48–192 IU/kg). Distribuční objem je tedy o něco vyšší, než je plazmatický prostor.

### Eliminace

Poločas erythropoetinu po vícenásobném intravenózním podání dávky je přibližně 4 hodiny u zdravých subjektů. Poločas při subkutánním podání je odhadován na přibližně 24 hodin u zdravých subjektů.

Průměrná CL/F u zdravých subjektů při režimu 150 IU/kg 3krát týdně byla 31,2 ml/h/kg a při režimu 40 000 IU jednou týdně byla 12,6 ml/h/kg. Průměrná CL/F u anemických subjektů s nádorovým onemocněním při režimu 150 IU/kg 3krát týdně byla 45,8 ml/h/kg a při režimu 40 000 IU byla 11,3 ml/h/kg. U většiny anemických subjektů s nádorovým onemocněním dostávajících cyklickou chemoterapii byla CL/F nižší při subkutánních dávkách 40 000 IU jednou týdně a 150 IU/kg 3krát týdně v porovnání s hodnotami u zdravých subjektů.

### Linearita/nelinearita

U zdravých subjektů bylo pozorováno zvýšení koncentrací erythropoetinu v séru úměrně k dávce při intravenózním podávání 150 a 300 IU/kg 3krát týdně. Při podání jednorázových dávek erythropoetinu 300 až 2 400 IU/kg subkutánně se objevil lineární vztah mezi průměrnou hodnotou  $C_{\max}$  a dávkou a mezi průměrnou hodnotou AUC a dávkou. U zdravých subjektů byl zaznamenán vztah nepřímé úměry mezi zdánlivou clearance a dávkou.

Ve studiích zkoumajících prodloužení intervalu dávkování (40 000 IU jednou týdně a 80 000, 100 000 a 120 000 IU jednou za dva týdny) byl pozorován lineární vztah, avšak bez přímé úměry k dávce, mezi průměrnou hodnotou  $C_{\max}$  a dávkou a mezi průměrnou hodnotou AUC a dávkou v ustáleném stavu.

### Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

Erythropoetiny vykazují v hematologických parametrech účinek závislý na dávce, který není závislý na cestě podání.

### Pediatrická populace

U pediatrických subjektů s chronickým renálním selháním byl po vícenásobném intravenózním podání erythropoetinu pozorován poločas přibližně 6,2 až 8,7 hodiny. Farmakokinetický profil erythropoetinu u dětí a dospívajících se zdá být podobný jako u dospělých.

Farmakokinetické údaje u novorozenců jsou omezené.

Ze studie u 7 předčasně narozených novorozenců s velmi nízkou porodní hmotností a 10 zdravých dospělých, kterým byl podáván i.v. erythropoetin, vyplynulo, že distribuční objem je přibližně 1,5- až 2krát vyšší u předčasně narozených novorozenců než u zdravých dospělých a že clearance je přibližně 3krát vyšší u předčasně narozených novorozenců než u zdravých dospělých.

### Porucha funkce ledvin

U pacientů s chronickým renálním selháním je poločas intravenózně podávaného erythropoetinu o něco delší, přibližně 5 hodin, než u zdravých subjektů.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

V toxikologických studiích po opakovaném podávání psům a potkanům, ne však opicím, byla léčba epoetinem alfa spojována se subklinickou fibrózou kostní dřeně. Fibróza kostní dřeně je známou komplikací chronického renálního selhání u člověka a může mít souvislost se sekundární hyperparatyreózou nebo neznámými faktory. Výskyt fibrózy kostní dřeně ve studii pacientů na hemodialýze, kteří byli léčeni epoetinem alfa po dobu 3 let, nebyl ve srovnání s odpovídající kontrolní skupinou pacientů na dialýze, kteří nebyli léčeni epoetinem alfa, zvýšený.

Epoetin alfa nevyvolává mutace v genech bakterií (Amesův test), chromozomální aberace v buňkách savců, v mikronukleech u myši ani mutace v genech v lokusu HGPRT.

Dlouhodobé studie karcinogenity nebyly provedeny. Rozporné publikované zprávy založené na *in vitro* nálezech ve vzorcích lidských nádorů naznačují, že erythropoetiny mohou podporovat proliferaci nádoru. Tento poznatek má v klinickém prostředí nejasný význam.

V buněčných kulturách z buněk lidské kostní dřeně stimuluje epoetin alfa specificky erytropoézu a nemá vliv na leukopoézu. Cytotoxické účinky epoetinu alfa na buňky kostní dřeně nebylo možné detekovat.

Studie na zvířatech ukázaly, že epoetin alfa snižuje tělesnou hmotnost plodu, zpožďuje osifikaci a zvyšuje úmrtnost plodu, je-li podáván v týdenních dávkách přibližně 20 krát vyšších, než je doporučená týdenní dávka pro člověka. Tyto změny se ale ve srovnání s poklesem tělesné hmotnosti matky považují za vedlejší a jejich význam pro člověka je neznámý vzhledem k terapeutickým úrovním dávky.



## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného  
Dihydrát hydrogenfosforečnan sodného  
Chlorid sodný  
Dihydrát chloridu vápenatého  
Polysorbát 20  
Glycin  
Leucin  
Izoleucin  
Treonin  
Kyselina glutamová  
Fenylalanin  
Voda pro injekci  
Hydroxid sodný (k úpravě pH)  
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)

### **6.2 Inkompatibility**

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

### **6.3 Doba použitelnosti**

30 měsíců

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C). Toto teplotní rozmezí je třeba přísně dodržovat až do podání pacientovi.

Předplněnou injekční stříkačku uchovávejte ve vnějším obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Pro usnadnění ambulantního použití je možné vyjmout léčivý přípravek z chladničky na dobu maximálně 3 dní při teplotě nepřesahující 25 °C; přípravek se nesmí do chladničky vracet. Pokud nebyl léčivý přípravek do konce této doby použit, musí být zlikvidován.

Chraňte před mrazem a neprotřepávejte.

### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

#### Silapo 1 000 IU/0,3 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

0,3 ml injekčního roztoku v předplněné injekční stříkačce (sklo třídy I) s připevněnou ocelovou injekční jehlou a pryžovým uzávěrem potaženým polytetrafluorethylenem (PTFE) s nebo bez krytu jehly.

Jedno balení obsahuje 1 nebo 6 předplněných injekčních stříkaček.

#### Silapo 2 000 IU/0,6 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

0,6 ml injekčního roztoku v předplněné injekční stříkačce (sklo třídy I) s připevněnou ocelovou injekční jehlou a pryžovým uzávěrem potaženým polytetrafluorethylenem (PTFE) s nebo bez krytu jehly.

Jedno balení obsahuje 1 nebo 6 předplněných injekčních stříkaček.

Silapo 3 000 IU/0,9 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

0,9 ml injekčního roztoku v předplněné injekční stříkačce (sklo třídy I) s připevněnou ocelovou injekční jehlou a pryžovým uzávěrem potaženým polytetrafluorethylenem (PTFE) s nebo bez krytu jehly.

Jedno balení obsahuje 1 nebo 6 předplněných injekčních stříkaček.

Silapo 4 000 IU/0,4 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

0,4 ml injekčního roztoku v předplněné injekční stříkačce (sklo třídy I) s připevněnou ocelovou injekční jehlou a pryžovým uzávěrem potaženým polytetrafluorethylenem (PTFE) s nebo bez krytu jehly.

Jedno balení obsahuje 1 nebo 6 předplněných injekčních stříkaček.

Silapo 5 000 IU/0,5 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

0,5 ml injekčního roztoku v předplněné injekční stříkačce (sklo třídy I) s připevněnou ocelovou injekční jehlou a pryžovým uzávěrem potaženým polytetrafluorethylenem (PTFE) s nebo bez krytu jehly.

Jedno balení obsahuje 1 nebo 6 předplněných injekčních stříkaček.

Silapo 6 000 IU/0,6 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

0,6 ml injekčního roztoku v předplněné injekční stříkačce (sklo třídy I) s připevněnou ocelovou injekční jehlou a pryžovým uzávěrem potaženým polytetrafluorethylenem (PTFE) s nebo bez krytu jehly.

Jedno balení obsahuje 1 nebo 6 předplněných injekčních stříkaček.

Silapo 8 000 IU/0,8 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

0,8 ml injekčního roztoku v předplněné injekční stříkačce (sklo třídy I) s připevněnou ocelovou injekční jehlou a pryžovým uzávěrem potaženým polytetrafluorethylenem (PTFE) s nebo bez krytu jehly.

Jedno balení obsahuje 1 nebo 6 předplněných injekčních stříkaček.

Silapo 10 000 IU/1 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

1 ml injekčního roztoku v předplněné injekční stříkačce (sklo třídy I) s připevněnou ocelovou injekční jehlou a pryžovým uzávěrem potaženým polytetrafluorethylenem (PTFE) s nebo bez krytu jehly.

Jedno balení obsahuje 1 nebo 6 předplněných injekčních stříkaček.

Silapo 20 000 IU/0,5 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

0,5 ml injekčního roztoku v předplněné injekční stříkačce (sklo třídy I) s připevněnou ocelovou injekční jehlou a pryžovým uzávěrem potaženým polytetrafluorethylenem (PTFE) s nebo bez krytu jehly.

Jedno balení obsahuje 1, 4 nebo 6 předplněných injekčních stříkaček.

Silapo 30 000 IU/0,75 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

0,75 ml injekčního roztoku v předplněné injekční stříkačce (sklo třídy I) s připevněnou ocelovou injekční jehlou a pryžovým uzávěrem potaženým polytetrafluorethylenem (PTFE) s nebo bez krytu jehly.

Jedno balení obsahuje 1, 4 nebo 6 předplněných injekčních stříkaček.

Silapo 40 000 IU/1 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

1 ml injekčního roztoku v předplněné injekční stříkačce (sklo třídy I) s připevněnou ocelovou injekční jehlou a pryžovým uzávěrem potaženým polytetrafluorethylenem (PTFE) s nebo bez krytu jehly.

Jedno balení obsahuje 1, 4 nebo 6 předplněných injekčních stříkaček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek Silapo se nesmí použít a je třeba jej zlikvidovat v případě,

- že je přebal poškozen;
- že je tekutina je zabarvená nebo jsou v ní vidět vznášející se částice;
- že z předplněné injekční stříkačky došlo k úniku jakéhokoli množství tekutiny nebo je uvnitř uzavřeného blistru patrná kondenzace;
- že víte nebo se domníváte, že mohlo dojít k jeho náhodnému zmrznutí; nebo
- že chladnička přestala fungovat.

Přípravek je pouze pro jednorázové použití. Použijte každou stříkačku pouze na jednu dávku.

Netřepejte.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

## 8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Silapo 1 000 IU/0,3 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

- EU/1/07/432/001 [1 předplněná injekční stříkačka]
- EU/1/07/432/002 [6 předplněných injekčních stříkaček]
- EU/1/07/432/023 [1 předplněná injekční stříkačka s krytem jehly]
- EU/1/07/432/024 [6 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly]

Silapo 2 000 IU/0,6 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

- EU/1/07/432/003 [1 předplněná injekční stříkačka]
- EU/1/07/432/004 [6 předplněných injekčních stříkaček]
- EU/1/07/432/025 [1 předplněná injekční stříkačka s krytem jehly]
- EU/1/07/432/026 [6 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly]

Silapo 3 000 IU/0,9 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

- EU/1/07/432/005 [1 předplněná injekční stříkačka]
- EU/1/07/432/006 [6 předplněných injekčních stříkaček]
- EU/1/07/432/027 [1 předplněná injekční stříkačka s krytem jehly]
- EU/1/07/432/028 [6 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly]

Silapo 4 000 IU/0,4 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

- EU/1/07/432/007 [1 předplněná injekční stříkačka]
- EU/1/07/432/008 [6 předplněných injekčních stříkaček]
- EU/1/07/432/029 [1 předplněná injekční stříkačka s krytem jehly]
- EU/1/07/432/030 [6 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly]

Silapo 5 000 IU/0,5 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

- EU/1/07/432/009 [1 předplněná injekční stříkačka]
- EU/1/07/432/010 [6 předplněných injekčních stříkaček]
- EU/1/07/432/031 [1 předplněná injekční stříkačka s krytem jehly]
- EU/1/07/432/032 [6 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly]

Silapo 6 000 IU/0,6 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

EU/1/07/432/011 [1 předplněná injekční stříkačka]  
EU/1/07/432/012 [6 předplněných injekčních stříkaček]  
EU/1/07/432/033 [1 předplněná injekční stříkačka s krytem jehly]  
EU/1/07/432/034 [6 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly]

Silapo 8 000 IU/0,8 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

EU/1/07/432/013 [1 předplněná injekční stříkačka]  
EU/1/07/432/014 [6 předplněných injekčních stříkaček]  
EU/1/07/432/035 [1 předplněná injekční stříkačka s krytem jehly]  
EU/1/07/432/036 [6 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly]

Silapo 10 000 IU/1 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

EU/1/07/432/015 [1 předplněná injekční stříkačka]  
EU/1/07/432/016 [6 předplněných injekčních stříkaček]  
EU/1/07/432/037 [1 předplněná injekční stříkačka s krytem jehly]  
EU/1/07/432/038 [6 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly]

Silapo 20 000 IU/0,5 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

EU/1/07/432/017 [1 předplněná injekční stříkačka]  
EU/1/07/432/020 [4 předplněných injekčních stříkaček]  
EU/1/07/432/039 [1 předplněná injekční stříkačka s krytem jehly]  
EU/1/07/432/040 [4 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly]  
EU/1/07/432/045 [6 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly]

Silapo 30 000 IU/0,75 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

EU/1/07/432/018 [1 předplněná injekční stříkačka]  
EU/1/07/432/021 [4 předplněných injekčních stříkaček]  
EU/1/07/432/041 [1 předplněná injekční stříkačka s krytem jehly]  
EU/1/07/432/042 [4 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly]  
EU/1/07/432/046 [6 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly]

Silapo 40 000 IU/1 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

EU/1/07/432/019 [1 předplněná injekční stříkačka]  
EU/1/07/432/022 [4 předplněných injekčních stříkaček]  
EU/1/07/432/043 [1 předplněná injekční stříkačka s krytem jehly]  
EU/1/07/432/044 [4 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly]  
EU/1/07/432/047 [6 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly]

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 18. prosince 2007

Datum posledního prodloužení registrace: 20. prosince 2012

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A  
VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA  
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO  
PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky (látek)

Norbitec GmbH  
Pinnauallee 4  
D-25436 Uetersen  
Německo

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

### **• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

### **• Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**



## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABÍČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Silapo 1 000 IU/0,3 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce  
Epoetinum zeta

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 předplněná injekční stříkačka obsahuje 1 000 IU epoetinum zeta

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Dihydrát fosforečnanu disodného, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, chlorid sodný, dihydrát chloridu vápenatého, polysorbát 20, glycin, leucin, izoleucin, treonin, kyselina glutamová, fenylalanin, voda pro injekci, hydroxid sodný (k úpravě pH), kyselina chlorovodíková (k úpravě pH).

Obsahuje fenylalanin, další informace viz příbalový leták.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.

1 předplněná injekční stříkačka bez krytu jehly s 0,3 ml injekčního roztoku  
6 předplněných injekčních stříkaček bez krytu jehly s 0,3 ml injekčního roztoku  
1 předplněná injekční stříkačka s krytem jehly s 0,3 ml injekčního roztoku  
6 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly s 0,3 ml injekčního roztoku

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pro subkutánní a intravenózní podání.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Neprotřepávejte.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.  
Předplněnou injekční stříkačku uchovávejte v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Německo

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/07/432/001 [1 předplněná injekční stříkačka]  
EU/1/07/432/002 [6 předplněných injekčních stříkaček]  
EU/1/07/432/023 [1 předplněná injekční stříkačka s krytem jehly]  
EU/1/07/432/024 [6 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly]

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Silapo 1 000 IU

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**ŠTÍTKY INJEKČNÍCH STRÍKAČEK**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Silapo 1 000 IU injekce  
Epoetinum zeta  
i.v. a s.c. podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP:

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

1 000 IU/0,3 ml

**6. JINÉ**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABÍČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Silapo 2 000 IU/0,6 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce  
Epoetinum zeta

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 předplněná injekční stříkačka obsahuje 2 000 IU epoetinum zeta

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Dihydrát fosforečnanu disodného, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, chlorid sodný, dihydrát chloridu vápenatého, polysorbát 20, glycin, leucin, izoleucin, treonin, kyselina glutamová, fenylalanin, voda pro injekci, hydroxid sodný (k úpravě pH), kyselina chlorovodíková (k úpravě pH).

Obsahuje fenylalanin, další informace viz příbalový leták.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.

1 předplněná injekční stříkačka bez krytu jehly s 0,6 ml injekčního roztoku  
6 předplněných injekčních stříkaček bez krytu jehly s 0,6 ml injekčního roztoku  
1 předplněná injekční stříkačka s krytem jehly s 0,6 ml injekčního roztoku  
6 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly s 0,6 ml injekčního roztoku

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pro subkutánní a intravenózní podání.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Neprotřepávejte.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.  
Předplněnou injekční stříkačku uchovávejte v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Německo

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/07/432/003 [1 předplněná injekční stříkačka]  
EU/1/07/432/004 [6 předplněných injekčních stříkaček]  
EU/1/07/432/025 [1 předplněná injekční stříkačka s krytem jehly]  
EU/1/07/432/026 [6 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly]

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Silapo 2 000 IU

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**ŠTÍTKY INJEKČNÍCH STRÍKAČEK**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Silapo 2 000 IU injekce  
Epoetinum zeta  
i.v. a s.c. podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP:

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

2 000 IU/0,6 ml

**6. JINÉ**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABÍČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Silapo 3 000 IU/0,9 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce  
Epoetinum zeta

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 předplněná injekční stříkačka obsahuje 3 000 IU epoetinum zeta

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Dihydrát fosforečnanu disodného, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, chlorid sodný, dihydrát chloridu vápenatého, polysorbát 20, glycin, leucin, izoleucin, treonin, kyselina glutamová, fenylalanin, voda pro injekci, hydroxid sodný (k úpravě pH), kyselina chlorovodíková (k úpravě pH).

Obsahuje fenylalanin, další informace viz příbalový leták.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.

1 předplněná injekční stříkačka bez krytu jehly s 0,9 ml injekčního roztoku  
6 předplněných injekčních stříkaček bez krytu jehly s 0,9 ml injekčního roztoku  
1 předplněná injekční stříkačka s krytem jehly s 0,9 ml injekčního roztoku  
6 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly s 0,9 ml injekčního roztoku

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pro subkutánní a intravenózní podání.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Neprotřepávejte.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.  
Předplněnou injekční stříkačku uchovávejte v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Německo

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/07/432/005 [1 předplněná injekční stříkačka]  
EU/1/07/432/006 [6 předplněných injekčních stříkaček]  
EU/1/07/432/027 [1 předplněná injekční stříkačka s krytem jehly]  
EU/1/07/432/028 [6 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly]

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Silapo 3 000 IU

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN



**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**ŠTÍTKY INJEKČNÍCH STRÍKAČEK**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Silapo 3 000 IU injekce  
Epoetinum zeta  
i.v. a s.c. podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP:

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

3 000 IU/0,9 ml

**6. JINÉ**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABÍČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Silapo 4 000 IU/0,4 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce  
Epoetinum zeta

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 předplněná injekční stříkačka obsahuje 4 000 IU epoetinum zeta

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Dihydrát fosforečnanu disodného, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, chlorid sodný, dihydrát chloridu vápenatého, polysorbát 20, glycin, leucin, izoleucin, treonin, kyselina glutamová, fenylalanin, voda pro injekci, hydroxid sodný (k úpravě pH), kyselina chlorovodíková (k úpravě pH).

Obsahuje fenylalanin, další informace viz příbalový leták.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.

1 předplněná injekční stříkačka bez krytu jehly s 0,4 ml injekčního roztoku  
6 předplněných injekčních stříkaček bez krytu jehly s 0,4 ml injekčního roztoku  
1 předplněná injekční stříkačka s krytem jehly s 0,4 ml injekčního roztoku  
6 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly s 0,4 ml injekčního roztoku

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pro subkutánní a intravenózní podání.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Neprotřepávejte.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.  
Předplněnou injekční stříkačku uchovávejte v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Německo

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/07/432/007 [1 předplněná injekční stříkačka]  
EU/1/07/432/008 [6 předplněných injekčních stříkaček]  
EU/1/07/432/029 [1 předplněná injekční stříkačka s krytem jehly]  
EU/1/07/432/030 [6 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly]

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Silapo 4 000 IU

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**ŠTÍTKY INJEKČNÍCH STRÍKAČEK**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Silapo 4 000 IU injekce  
Epoetinum zeta  
i.v. a s.c. podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP:

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

4 000 IU/0,4 ml

**6. JINÉ**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABÍČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Silapo 5 000 IU/0,5 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce  
Epoetinum zeta

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 předplněná injekční stříkačka obsahuje 5 000 IU epoetinum zeta

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Dihydrát fosforečnanu disodného, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, chlorid sodný, dihydrát chloridu vápenatého, polysorbát 20, glycin, leucin, izoleucin, treonin, kyselina glutamová, fenylalanin, voda pro injekci, hydroxid sodný (k úpravě pH), kyselina chlorovodíková (k úpravě pH).

Obsahuje fenylalanin, další informace viz příbalový leták.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.

1 předplněná injekční stříkačka bez krytu jehly s 0,5 ml injekčního roztoku  
6 předplněných injekčních stříkaček bez krytu jehly s 0,5 ml injekčního roztoku  
1 předplněná injekční stříkačka s krytem jehly s 0,5 ml injekčního roztoku  
6 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly s 0,5 ml injekčního roztoku

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pro subkutánní a intravenózní podání.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Neprotřepávejte.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.  
Předplněnou injekční stříkačku uchovávejte v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Německo

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/07/432/009 [1 předplněná injekční stříkačka]  
EU/1/07/432/010 [6 předplněných injekčních stříkaček]  
EU/1/07/432/031 [1 předplněná injekční stříkačka s krytem jehly]  
EU/1/07/432/032 [6 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly]

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Silapo 5 000 IU

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**ŠTÍTKY INJEKČNÍCH STRÍKAČEK**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Silapo 5 000 IU injekce  
Epoetinum zeta  
i.v. a s.c. podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP:

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

5 000 IU/0,5 ml

**6. JINÉ**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABÍČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Silapo 6 000 IU/0,6 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce  
Epoetinum zeta

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 předplněná injekční stříkačka obsahuje 6 000 IU epoetinum zeta

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Dihydrát fosforečnanu disodného, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, chlorid sodný, dihydrát chloridu vápenatého, polysorbát 20, glycin, leucin, izoleucin, treonin, kyselina glutamová, fenylalanin, voda pro injekci, hydroxid sodný (k úpravě pH), kyselina chlorovodíková (k úpravě pH).

Obsahuje fenylalanin, další informace viz příbalový leták.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.

1 předplněná injekční stříkačka bez krytu jehly s 0,6 ml injekčního roztoku  
6 předplněných injekčních stříkaček bez krytu jehly s 0,6 ml injekčního roztoku  
1 předplněná injekční stříkačka s krytem jehly s 0,6 ml injekčního roztoku  
6 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly s 0,6 ml injekčního roztoku

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pro subkutánní a intravenózní podání.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Neprotřepávejte.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP:



**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.  
Předplněnou injekční stříkačku uchovávejte v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Německo

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/07/432/011 [1 předplněná injekční stříkačka]  
EU/1/07/432/012 [6 předplněných injekčních stříkaček]  
EU/1/07/432/033 [1 předplněná injekční stříkačka s krytem jehly]  
EU/1/07/432/034 [6 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly]

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Silapo 6 000 IU

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**ŠTÍTKY INJEKČNÍCH STRÍKAČEK**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Silapo 6 000 IU injekce  
Epoetinum zeta  
i.v. a s.c. podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP:

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

6 000 IU/0,6 ml

**6. JINÉ**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABÍČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Silapo 8 000 IU/0,8 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce  
Epoetinum zeta

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 předplněná injekční stříkačka obsahuje 8 000 IU epoetinum zeta

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Dihydrát fosforečnanu disodného, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, chlorid sodný, dihydrát chloridu vápenatého, polysorbát 20, glycin, leucin, izoleucin, treonin, kyselina glutamová, fenylalanin, voda pro injekci, hydroxid sodný (k úpravě pH), kyselina chlorovodíková (k úpravě pH).

Obsahuje fenylalanin, další informace viz příbalový leták.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.

1 předplněná injekční stříkačka bez krytu jehly s 0,8 ml injekčního roztoku  
6 předplněných injekčních stříkaček bez krytu jehly s 0,8 ml injekčního roztoku  
1 předplněná injekční stříkačka s krytem jehly s 0,8 ml injekčního roztoku  
6 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly s 0,8 ml injekčního roztoku

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pro subkutánní a intravenózní podání.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Neprotřepávejte.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.  
Předplněnou injekční stříkačku uchovávejte v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Německo

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/07/432/013 [1 předplněná injekční stříkačka]  
EU/1/07/432/014 [6 předplněných injekčních stříkaček]  
EU/1/07/432/035 [1 předplněná injekční stříkačka s krytem jehly]  
EU/1/07/432/036 [6 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly]

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Silapo 8 000 IU

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**ŠTÍTKY INJEKČNÍCH STRÍKAČEK**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Silapo 8 000 IU injekce  
Epoetinum zeta  
i.v. a s.c. podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP:

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

8 000 IU/0,8 ml

**6. JINÉ**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABÍČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Silapo 10 000 IU/1 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce  
Epoetinum zeta

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 předplněná injekční stříkačka obsahuje 10 000 IU epoetinum zeta

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Dihydrát fosforečnanu disodného, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, chlorid sodný, dihydrát chloridu vápenatého, polysorbát 20, glycin, leucin, izoleucin, treonin, kyselina glutamová, fenylalanin, voda pro injekci, hydroxid sodný (k úpravě pH), kyselina chlorovodíková (k úpravě pH).

Obsahuje fenylalanin, další informace viz příbalový leták.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.

1 předplněná injekční stříkačka bez krytu jehly s 1 ml injekčního roztoku  
6 předplněných injekčních stříkaček bez krytu jehly s 1 ml injekčního roztoku  
1 předplněná injekční stříkačka s krytem jehly s 1 ml injekčního roztoku  
6 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly s 1 ml injekčního roztoku

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pro subkutánní a intravenózní podání.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Neprotřepávejte.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.  
Předplněnou injekční stříkačku uchovávejte v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Německo

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/07/432/015 [1 předplněná injekční stříkačka]  
EU/1/07/432/016 [6 předplněných injekčních stříkaček]  
EU/1/07/432/037 [1 předplněná injekční stříkačka s krytem jehly]  
EU/1/07/432/038 [6 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly]

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Silapo 10 000 IU

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**ŠTÍTKY INJEKČNÍCH STRÍKAČEK**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Silapo 10 000 IU injekce  
Epoetinum zeta  
i.v. a s.c. podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP:

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

10 000 IU/1 ml

**6. JINÉ**



## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABÍČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Silapo 20 000 IU/0,5 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce  
Epoetinum zeta

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 předplněná injekční stříkačka obsahuje 20 000 IU epoetinum zeta

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Dihydrát fosforečnanu disodného, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, chlorid sodný, dihydrát chloridu vápenatého, polysorbát 20, glycin, leucin, izoleucin, treonin, kyselina glutamová, fenylalanin, voda pro injekci, hydroxid sodný (k úpravě pH), kyselina chlorovodíková (k úpravě pH).

Obsahuje fenylalanin, další informace viz příbalový leták.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.

1 předplněná injekční stříkačka bez krytu jehly s 0,5 ml injekčního roztoku  
4 předplněných injekční stříkaček bez krytu jehly s 0,5 ml injekčního roztoku  
1 předplněná injekční stříkačka s krytem jehly s 0,5 ml injekčního roztoku  
4 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly s 0,5 ml injekčního roztoku  
6 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly s 0,5 ml injekčního roztoku

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pro subkutánní a intravenózní podání.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Neprotřepávejte.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP:

## 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.  
Předplněnou injekční stříkačku uchovávejte v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

## 10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

## 11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Německo

## 12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/07/432/017 [1 předplněná injekční stříkačka]  
EU/1/07/432/020 [4 předplněných injekčních stříkaček]  
EU/1/07/432/039 [1 předplněná injekční stříkačka s krytem jehly]  
EU/1/07/432/040 [4 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly]  
EU/1/07/432/045 [6 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly]

## 13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

## 14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

## 15. NÁVOD K POUŽITÍ

## 16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Silapo 20 000 IU

## 17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

## 18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**ŠTÍTKY INJEKČNÍCH STRÍKAČEK**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Silapo 20 000 IU injekce  
Epoetinum zeta  
i.v. a s.c. podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP:

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

20 000 IU/0,5 ml

**6. JINÉ**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABIČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Silapo 30 000 IU/0,75 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce  
Epoetinum zeta

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 předplněná injekční stříkačka obsahuje 30 000 IU epoetinum zeta

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Dihydrát fosforečnanu disodného, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, chlorid sodný, dihydrát chloridu vápenatého, polysorbát 20, glycin, leucin, izoleucin, treonin, kyselina glutamová, fenylalanin, voda pro injekci, hydroxid sodný (k úpravě pH), kyselina chlorovodíková (k úpravě pH).

Obsahuje fenylalanin, další informace viz příbalový leták.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.

1 předplněná injekční stříkačka bez krytu jehly s 0,75 ml injekčního roztoku  
4 předplněných injekční stříkaček bez krytu jehly s 0,75 ml injekčního roztoku  
1 předplněná injekční stříkačka s krytem jehly s 0,75 ml injekčního roztoku  
4 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly s 0,75 ml injekčního roztoku  
6 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly s 0,75 ml injekčního roztoku

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pro subkutánní a intravenózní podání.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Neprotřepávejte.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.  
Předplněnou injekční stříkačku uchovávejte v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Německo

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/07/432/018 [1 předplněná injekční stříkačka]  
EU/1/07/432/021 [4 předplněných injekčních stříkaček]  
EU/1/07/432/041 [1 předplněná injekční stříkačka s krytem jehly]  
EU/1/07/432/042 [4 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly]  
EU/1/07/432/046 [6 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly]

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Silapo 30 000 IU

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**ŠTÍTKY INJEKČNÍCH STRÍKAČEK**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Silapo 30 000 IU injekce  
Epoetinum zeta  
i.v. a s.c. podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP:

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

30 000 IU/0,75 ml

**6. JINÉ**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABÍČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Silapo 40 000 IU/1 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce  
Epoetinum zeta

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 předplněná injekční stříkačka obsahuje 40 000 IU epoetinum zeta

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Dihydrát fosforečnanu disodného, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, chlorid sodný, dihydrát chloridu vápenatého, polysorbát 20, glycin, leucin, izoleucin, treonin, kyselina glutamová, fenylalanin, voda pro injekci, hydroxid sodný (k úpravě pH), kyselina chlorovodíková (k úpravě pH).

Obsahuje fenylalanin, další informace viz příbalový leták.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.

1 předplněná injekční stříkačka bez krytu jehly s 1 ml injekčního roztoku  
4 předplněných injekčních stříkaček bez krytu jehly s 1 ml injekčního roztoku  
1 předplněná injekční stříkačka s krytem jehly s 1 ml injekčního roztoku  
4 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly s 1 ml injekčního roztoku  
6 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly s 1 ml injekčního roztoku

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pro subkutánní a intravenózní podání.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Neprotřepávejte.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.  
Předplněnou injekční stříkačku uchovávejte v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Německo

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/07/432/019 [1 předplněná injekční stříkačka]  
EU/1/07/432/022 [4 předplněných injekčních stříkaček]  
EU/1/07/432/043 [1 předplněná injekční stříkačka s krytem jehly]  
EU/1/07/432/044 [4 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly]  
EU/1/07/432/047 [6 předplněných injekčních stříkaček s krytem jehly]

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Silapo 40 000 IU

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN



**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**ŠTÍTKY INJEKČNÍCH STRÍKAČEK**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Silapo 40 000 IU injekce  
Epoetinum zeta  
i.v. a s.c. podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP:

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

40 000 IU/1 ml

**6. JINÉ**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## Příbalová informace: informace pro uživatele

Silapo 1 000 IU/0,3 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce  
Silapo 2 000 IU/0,6 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce  
Silapo 3 000 IU/0,9 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce  
Silapo 4 000 IU/0,4 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce  
Silapo 5 000 IU/0,5 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce  
Silapo 6 000 IU/0,6 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce  
Silapo 8 000 IU/0,8 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce  
Silapo 10 000 IU/1 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce  
Silapo 20 000 IU/0,5 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce  
Silapo 30 000 IU/0,75 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce  
Silapo 40 000 IU/1 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

epoetinum zeta

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán pouze Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

**Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek Silapo a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Silapo používat
3. Jak se přípravek Silapo používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Silapo uchovávat
6. Obsah balení a další informace

### **1. Co je přípravek Silapo a k čemu se používá**

Přípravek obsahuje léčivou látku epoetin zeta, bílkovinu, která stimuluje kostní dřeň tak, aby produkovala více červených krvinek, které váží hemoglobin (součást červených krvinek, na kterou se váže kyslík). Epoetin zeta je kopie lidské bílkoviny erythropoetinu a chová se stejným způsobem.

- **Přípravek Silapo se používá k léčbě symptomatické anémie způsobené onemocněním ledvin**
  - u dětských pacientů na hemodialýze.
  - u dospělých na hemodialýze nebo peritoneální dialýze.
  - u dospělých pacientů se závažnou anémií, kteří ještě nepodstupují dialýzu.

Jestliže trpíte onemocněním ledvin a Vaše ledviny nevytvářejí dostatek erythropoetinu (potřebný pro tvorbu červených krvinek), můžete mít nedostatek červených krvinek. Přípravek Silapo se předepisuje ke stimulaci kostní dřeně, aby vytvářela více červených krvinek.

- **Přípravek Silapo se používá k léčbě anémie u dospělých podstupujících chemoterapii pro solidní (pevné) nádory,** maligní lymfom nebo mnohočetný myelom (rakovina kostní dřeně), kteří mohou potřebovat krevní transfuzi. Přípravek Silapo může u těchto pacientů snižovat potřebu krevní transfuze.

- **Přípravek Silapo se používá u dospělých se středně těžkou anémií, kteří darují krev před chirurgickým zákrokem**, aby jim mohla být vrácena během operace nebo po ní. Protože přípravek Silapo stimuluje tvorbu červených krvinek, lékaři mohou od těchto pacientů odebrat více krve.
- **Přípravek Silapo se používá u dospělých se středně závažnou formou anemie**, kteří podstupují rozsáhlou ortopedickou operaci (např. operaci při náhradě kyčle nebo kolena) ke snížení potenciální potřeby krevních transfuzí.
- **Přípravek Silapo se používá k léčbě anémie u dospělých s poruchou kostní dřeně, která závažně narušuje tvorbu krvinek (myelodysplastický syndrom)**. Přípravek Silapo může snížit potřebu krevní transfuze.

## 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Silapo používat

### Nepoužívejte přípravek Silapo

- **Jestliže jste alergický(á)** na epoetin zeta nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6.6).
- **Jestliže Vám byla diagnostikována čistá aplázie červené krevní řady** (kostní dřeň nedokáže vytvářet dostatek červených krvinek) po předchozí léčbě jakýmkoli přípravkem stimulujícím tvorbu červených krvinek (včetně přípravku Silapo). Viz bod 4.
- **Jestliže máte vysoký krevní tlak**, který není dostatečně kontrolován léky.
- Ke stimulaci tvorby vlastních červených krvinek (aby Vám lékař mohl odebrat více krve), **jestliže nemůžete dostat transfuzi vlastní krve** během operace nebo po ní.
- **Pokud budete podroben(a) plánované rozsáhlé ortopedické operaci** (např. operaci kyčelního nebo kolenního kloubu) a jestliže:
  - trpíte závažným srdečním onemocněním
  - trpíte závažnými poruchami žil a tepen
  - jste nedávno prodělal(a) srdeční příhodu (infarkt) nebo cévní mozkovou příhodu
  - nemůžete užívat léky na ředění krve

Přípravek Silapo pro Vás nemusí být vhodný. Porad'te se se svým lékařem. Během léčby přípravkem Silapo potřebují někteří pacienti užívat léky na snížení rizika vzniku krevních sraženin. **Pokud nemůžete užívat léky na prevenci tvorby krevních sraženin, nesmíte přípravek Silapo užívat.**

### Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Silapo se porad'te se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

**Přípravek Silapo a další přípravky, které stimuluji tvorbu červených krvinek, mohou zvyšovat riziko vzniku krevních sraženin u všech pacientů. Toto riziko se zvyšuje, pokud máte další rizikové faktory** vzniku krevních sraženin (*pokud jste například měl(a) krevní sraženinu v minulosti nebo máte nadváhu, cukrovku, srdeční onemocnění nebo jste kvůli operaci či nemoci dlouhou dobu upoután(a) na lůžko*). Informujte o kterékoli z těchto skutečností svého lékaře. Pomůže Vám rozhodnout, zda je pro Vás léčba přípravkem Silapo vhodná.

**Porad'te se svým lékařem**, pokud se Vás týká cokoli z následujícího. Možná budete moci i přesto přípravek Silapo používat, nejprve to však proberte se svým lékařem:

- **Pokud víte, že máte nebo jste měl(a):**
  - vysoký krevní tlak
  - epileptické záchvaty
  - onemocnění jater
  - anémii z jiných příčin
  - porfyrii (vzácnou krevní poruchu)

- **Pokud jste pacient(ka) s chronickým renálním selháním** a zejména pokud nereagujete dostatečně na přípravek Silapo, lékař bude kontrolovat Vaši dávku přípravku Silapo, protože opakované navyšování dávky přípravku Silapo v případě, že nereagujete na léčbu, může zvyšovat riziko rozvoje problémů se srdcem nebo krevními cévami a také riziko infarktu myokardu, cévní mozkové příhody a úmrtí.
- **Pokud jste pacient(ka) s nádorovým onemocněním**, je důležité si uvědomit, že přípravky povzbuzující tvorbu červených krvinek (jako přípravek Silapo) mohou působit jako růstové faktory a teoreticky tím mohou ovlivnit růst nádoru. **V závislosti na Vašem zdravotním stavu může být vhodnější podání krevní transfuze. Porad'te se o tom se svým lékařem.**
- **Pokud jste pacient(ka) s nádorovým onemocněním**, je důležité si uvědomit, že používání přípravku Silapo může být spojeno s kratším přežitím a vyšší četností úmrtí u pacientů s nádorovým onemocněním hlavy a krku nebo s metastazujícím nádorovým onemocněním prsu, kteří dostávají chemoterapii.
- V souvislosti s léčbou epoetinem byly hlášeny **závažné kožní reakce** včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) a toxické epidermální nekrolýzy (TEN).

SJS/TEN se zpočátku může projevovat jako červené terčíkovité skvrny nebo kruhové flíčky na trupu, často s puchýři uprostřed. Také se mohou objevit vředy v ústech, hrdle, nosu, na genitáliích a v očích (červené a oteklé oči). Těmto závažným kožním vyrážkám často předchází horečka a/nebo příznaky podobné chřipce. Vyrážky se mohou rozvinout až do rozsáhlého olupování kůže a život ohrožujících komplikací.

Pokud se u Vás objeví závažná vyrážka nebo jiné z těchto kožních příznaků, přestaňte přípravek Silapo užívat a ihned kontaktujte svého lékaře nebo vyhledejte lékařskou pomoc.

#### **Zvláštní opatření je zapotřebí při používání jiných přípravků stimulujičích tvorbu červených krvinek:**

Přípravek Silapo patří do skupiny přípravků, které stimuluji tvorbu červených krvinek, stejně jako lidská bílkovina erythropoietin. Váš ošetřující lékař bude vždy přesně zaznamenávat, jaký přípravek používáte.

Pokud během léčby máte dostat jiný přípravek z této skupiny než Silapo, porad'te se před jeho použitím se svým lékařem nebo lékárníkem.

#### **Další léčivé přípravky a Silapo**

Informujte svého lékaře o všech lécích, které používáte, které jste v nedávné době používal(a) nebo byste mohl(a) používat

**Pokud používáte lék zvaný cyklosporin** (používaný např. po transplantaci ledvin), může Váš lékař rozhodnout o tom, že Vám budou provedeny krevní testy za účelem kontroly hladiny cyklosporinu během používání přípravku Silapo.

**Doplňky železa a jiné krevní stimulanty** mohou zvýšit účinnost přípravku Silapo. O tom, zda jsou pro Vás vhodné, rozhodne lékař.

**Pokud navštívíte nemocnici, kliniku nebo praktického lékaře**, informujte je, že užíváte přípravek Silapo. Může to mít vliv na jinou léčbu nebo výsledky vyšetření.

#### **Těhotenství, kojení a plodnost**

**Je důležité informovat lékaře**, pokud se na Vás vztahuje cokoli z následujícího. Možná budete moci i přesto přípravek Silapo používat, nejprve se však porad'te se svým lékařem.

- Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Nejsou k dispozici žádné údaje o vlivu epoetinu zeta na plodnost.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Nebyly provedeny žádné studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

### **Silapo obsahuje fenylalanin**

Tento léčivý přípravek obsahuje až do 0,5 mg fenylalaninu v jedné jednotce dávky. Fenylalanin pro Vás může být škodlivý, pokud máte fenylketonurii, což je vzácné genetické onemocnění, při kterém se v těle hromadí fenylalanin, protože ho tělo nedokáže správně odstranit.

### **Silapo obsahuje sodík**

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jednotce dávky, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **3. Jak se přípravek Silapo používá**

**Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře.** Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

**Váš lékař provedl krevní testy** a rozhodl, že přípravek Silapo potřebujete.

Přípravek Silapo může být podán injekčně:

- **buď** do žíly, nebo do hadičky vedoucí přímo do žíly (intravenózně),
- **nebo** pod kůži (subkutánně).

Lékař rozhodne o tom, jakým způsobem bude injekce přípravku Silapo podána. Injekce obvykle podává lékař, zdravotní sestra. Někteří pacienti se mohou později naučit podávat si podkožní injekci sami, záleží na důvodu, proč léčbu přípravkem Silapo potřebují: viz *Jak podat injekci přípravku Silapo sám/sama*.

Přípravek Silapo se nesmí používat:

- po uplynutí data použitelnosti na štítku a krabici;
- pokud víte nebo se domníváte, že mohlo dojít k jeho náhodnému zmrznutí; nebo
- pokud chladnička přestala fungovat.

Dávka přípravku Silapo závisí na Vaší tělesné hmotnosti v kilogramech. Při určování správné dávky bere lékař v úvahu i příčinu Vaší anémie.

V průběhu léčby přípravkem Silapo **Vám lékař bude pravidelně kontrolovat krevní tlak.**

### **Osoby s onemocněním ledvin**

- Váš lékař bude udržovat hladinu hemoglobinu mezi 10 a 12 g/dl, jelikož vysoká hladina hemoglobinu může zvyšovat riziko krevních sraženin a úmrtí. U dětí se má hladina hemoglobinu udržovat v rozmezí mezi 9,5 a 11 g/dl.
- **Doporučená počáteční dávka** přípravku Silapo u dospělých a dětí je 50 mezinárodních jednotek (IU) na kilogram (/kg) tělesné hmotnosti podávaná třikrát týdně.
- U pacientů na peritoneální dialýze se přípravek Silapo může podávat dvakrát týdně.
- U dospělých a dětí se přípravek Silapo podává jako injekce buď do žíly (intravenózně), nebo do hadičky vedoucí do žíly. Pokud není tento přístup (do žíly nebo hadičky) snadno k dispozici, lékař může rozhodnout, že Vám bude přípravek Silapo podán injekcí pod kůži (subkutánně). Toto platí pro pacienty na dialýze i pro dosud nedialyzované pacienty.

- Váš lékař nařídí provedení krevních testů, aby zjistil, jak Vaše anémie reaguje, a může dávku upravovat, obvykle ne častěji než jednou za čtyři týdny. Je třeba se vyhnout nárůstu hemoglobinu vyššímu než 2 g/dl v období čtyř týdnů.
- Po úpravě anémie Vám bude lékař i nadále pravidelně kontrolovat krev a může Vám upravit dávku a frekvenci podání přípravku Silapo, aby byla zachována odpověď na léčbu. Lékař stanoví nejnižší účinnou dávku ke zvládnutí příznaků anémie.
- Pokud nebude Vaše odpověď na přípravek Silapo dostatečná, lékař zkontroluje dávkování a bude Vás informovat, pokud bude potřeba dávku přípravku Silapo změnit.
- Pokud je Váš interval dávkování přípravku Silapo delší (delší než jednou týdně), nemusí být u Vás udrženy dostatečné hladiny hemoglobinu a může být zapotřebí zvýšit dávku přípravku Silapo nebo frekvenci podávání.
- Před léčbou přípravkem Silapo i v jejím průběhu můžete dostávat přípravky s obsahem železa, aby byla léčba účinnější.
- Pokud při zahájení léčby přípravkem Silapo podstupujete dialýzu, může být nutné upravit dialyzační režim. Rozhodne o tom Váš lékař.

### **Dospělí na chemoterapii**

- Váš lékař může zahájit léčbu přípravkem Silapo, pokud je hemoglobin 10 g/dl nebo nižší.
- Po zahájení léčby bude lékař Vaši hladinu hemoglobinu udržovat mezi 10 a 12 g/dl, jelikož vysoká hladina hemoglobinu může zvyšovat riziko vzniku krevních sraženin a úmrtí.
- Počáteční dávka je **bud'** 150 IU na kilogram tělesné hmotnosti třikrát týdně, nebo 450 IU na kilogram tělesné hmotnosti jednou týdně.
- Silapo se podává injekcí pod kůži.
- Váš lékař zajistí provedení krevních testů a může dávku upravit podle toho, jak anémie reaguje na léčbu přípravkem Silapo.
- Před léčbou přípravkem Silapo i v jejím průběhu můžete dostávat přípravky s obsahem železa, aby byla léčba účinnější.
- Léčba přípravkem Silapo se podává většinou ještě jeden měsíc po skončení chemoterapie.

### **Dospělí dárce vlastní krve**

- **Doporučená dávka** je 600 IU na kilogram tělesné hmotnosti dvakrát týdně.
- Přípravek Silapo se podává injekčně do žíly bezprostředně poté, co jste daroval(a) krev, po dobu 3 týdnů před chirurgickým zákrokem.
- Před léčbou přípravkem Silapo i v jejím průběhu můžete dostávat přípravky s obsahem železa, aby léčba byla účinnější.

### **Dospělí s plánovanou rozsáhlou ortopedickou operací**

- **Doporučená dávka** přípravku je 600 IU na kilogram tělesné hmotnosti jednou týdně.
- Přípravek Silapo se podává podkožně jednou týdně po dobu tří týdnů před operací a v den operace.
- Pokud je potřeba z léčebných důvodů předoperační období zkrátit, dostanete dávku 300 IU/kg denně po dobu až deseti dnů před operací, v den operace a po dobu čtyř dnů bezprostředně po operaci.
- Pokud vyšetření krve prokáží příliš vysokou hladinu hemoglobinu před operací, bude léčba ukončena.
- Před léčbou přípravkem Silapo i v jejím průběhu můžete dostávat přípravky s obsahem železa, aby byla léčba účinnější.

### **Dospělí s myelodysplastickým syndromem**

- Váš lékař může zahájit léčbu přípravkem Silapo, pokud máte hladinu hemoglobinu 10 g/dl nebo nižší. Cílem léčby je udržet hladinu hemoglobinu mezi 10 a 12 g/dl, jelikož vyšší hladina hemoglobinu může zvýšit riziko vzniku krevních sraženin a úmrtí.
- Silapo se podává injekcí pod kůži.
- Úvodní dávka je 450 IU na kilogram tělesné hmotnosti jednou týdně.
- Váš lékař zajistí provedení krevních testů a může dávku upravit podle toho, jak anémie reaguje na léčbu přípravkem Silapo.

### **Jak podat injekci přípravku Silapo sám/sama**

Při zahájení léčby podává injekci přípravku Silapo obvykle lékař nebo zdravotní sestra. Později Vám může lékař navrhnout, abyste se Vy nebo Váš pečovatel naučili podávat podkožní (*subkutánní*) injekci přípravku Silapo sami.

- **Nepokoušejte se podat injekci sami, pokud Vám lékař nebo zdravotní sestra neukázali, jak na to.**
- **Přípravek Silapo vždy používejte přesně podle pokynů svého lékaře nebo zdravotní sestry.**
- **Přípravek Silapo použijte pouze tehdy, pokud byl správně uchováván – viz bod 5, *Jak přípravek Silapo uchovávat.***
- **Před použitím nechte injekční stříkačku s přípravkem Silapo odstát, dokud nedosáhne pokojové teploty. To obvykle trvá 15 až 30 minut.**

### **Použijte každou stříkačku pouze na jednu dávku.**

Pokud je přípravek Silapo podáván injekčně pod kůži (subkutánně), podané množství obvykle není větší než jeden mililitr (1 ml) v jednotlivém podání.

Silapo se podává samostatně a nemíchá se s jinými kapalinami na injekce.

**Stříkačky s přípravkem Silapo neprotřepávejte.** Delší intenzivní protřepávání může přípravek zničit. Pokud byl intenzivně protřepán, nepoužívejte ho.

### **Jak aplikovat injekci z předplněné injekční stříkačky**

- Vezměte stříkačku z lednice. Tekutina musí dosáhnout pokojové teploty. Nesundávejte kryt jehly, dokud není dosaženo pokojové teploty.
- Zkontrolujte stříkačku, abyste se ujistil(a), že jde o správnou dávku, že není prošlá expirační doba, že není poškozená a tekutina je čirá a není zmrzlá.
- Zvolte místo vpichu. Vhodnými místy k aplikování injekce jsou horní části stehen a břicho mimo oblast pupku. Místa měňte každý den.
- Umyjte si ruce. Na místo aplikace injekce použijte antiseptický tampon k desinfekci.
- Uchopte předplněnou stříkačku za tělo stříkačky tak, aby zakrytá jehla směřovala vzhůru.
- Nedržte ji za konec pístu, píst nebo za kryt jehly.
- Nikdy netahejte píst opačným směrem.
- Nesundávejte kryt jehly z předplněné stříkačky, dokud nejste připraven(a) si přípravek podat.
- Sejměte kryt jehly přidržením stříkačky a opatrným stáhnutím krytu, aniž byste jím otáčel(a). Netlačte na píst, nedotýkejte se jehly ani stříkačkou netřepujte.
- Vytvořte záhyb kůže sevřením kůže mezi palcem a ukazovákem. Nemačkejte jej.
- Zaveďte celou jehlu. Váš lékař nebo sestra Vám měli ukázat, jak to udělat.
- Tlačte palcem na píst stříkačky, dokud není podáno celé množství kapaliny. Tiskněte pomalu a rovnoměrně, držte kůži stále zřasenou.
- Když je píst nadoraz, vytáhněte jehlu a pusťte kůži.
- Po vytažení jehly může v místě vpichu nastat drobné krvácení. To je normální. Můžete místo vpichu po injekci na několik sekund zmáčknout antiseptickým tamponem.
- Vyhoďte použitou stříkačku do nádoby na ostré předměty. Nesnažte se nasadit kryt jehly.
- Nikdy nevyhazujte použitou stříkačku do Vašeho obvyklého domácího odpadkového koše.

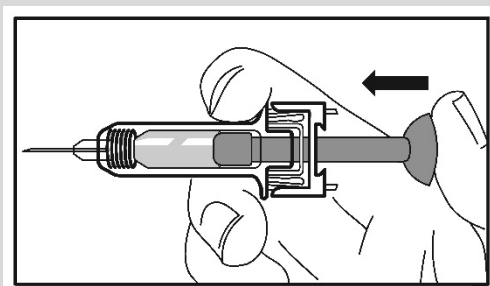
### **Jak aplikovat injekci z předplněné injekční stříkačky**

Vaše předplněná injekční stříkačka je vybavena pasivním ochranným krytem, který chrání před poraněním jehlou.

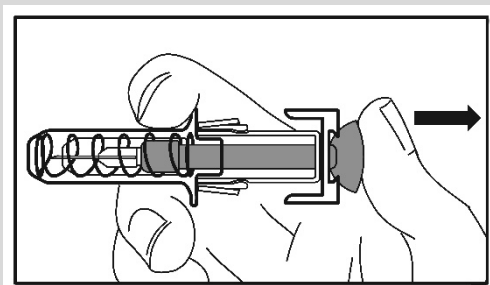
- Vezměte injekční stříkačku z lednice. Tekutina musí dosáhnout pokojové teploty. Nesundávejte kryt jehly, dokud není dosaženo pokojové teploty.
- Zkontrolujte stříkačku, abyste se ujistil(a), že jde o správnou dávku, že není prošlá expirační doba, že není poškozená a tekutina je čirá a není zmrzlá.



- Zvolte místo vpichu. Vhodnými místy k aplikování injekce jsou horní částí stehen a břicho mimo oblast pupku. Místa měňte každý den.
- Umyjte si ruce. Na místo aplikace injekce použijte antiseptický tampon k desinfekci.
- Uchopte předplněnou stříkačku za tělo stříkačky tak, aby zakrytá jehla směřovala vzhůru.
- Nedržte ji za konec pístu, píst nebo za kryt jehly.
- Nikdy netahejte píst opačným směrem.
- Neodstraňujte uzávěr jehly z předplněné injekční stříkačky, dokud nejste připraveni injikovat Silapo.
- Sejměte kryt jehly přidržení stříkačky a opatrným stáhnutím krytu, aniž byste jím otáčel(a). Netlačte na píst, nedotýkejte se jehly ani stříkačkou netřepejte.
- Vytvořte záhyb kůže sevřením kůže mezi palcem a ukazovákem. Nemačkejte jej.
- Zaveďte celou jehlu. Váš lékař nebo sestra Vám měli ukázat, jak to udělat.
- Stlačujte píst, zatímco držíte okraj stříkačky prsty, dokud není podána celá dávka. Ochranný kryt jehly NEBUDE aktivován, dokud nebude podána CELÁ dávka.



- Když je píst nadoraz, vytáhněte jehlu a pusťte kůži.
- Vytáhněte jehlu z pokožky, pusťte píst a injekční stříkačkou posouvejte, dokud nebude jehla kompletně zakryta (kryt „zaklapne“ na místo).



- Po vytažení jehly může v místě vpichu nastat drobné krvácení. To je normální. Můžete místo vpichu po injekci na několik sekund zmáčknout antiseptickým tamponem.
- Vyhoďte použitou stříkačku do nádoby na ostré předměty. Nesnažte se nasadit kryt jehly.
- Nikdy nevyhazujte použitou injekční stříkačku do Vašeho obvyklého domácího odpadkového koše.

### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Silapo, než jste měl(a)**

Domníváte-li se, že jste užil(a) příliš mnoho přípravku, okamžitě informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru. Nežádoucí účinky při předávkování přípravkem Silapo jsou nepravděpodobné.

### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Silapo**

Podejte si další injekci, jakmile si to uvědomíte. Pokud do další injekce zbývá méně než jeden den, vynechte zapomenutou dávku a pokračujte v běžném režimu. Nezdvojujte injekce, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

### **Jestliže jste pacient(ka) s hepatitidou C a dostáváte interferon a ribavirin**

Obraťte se na svého lékaře, jelikož kombinace Silapo a interferonu a ribavirinu vedla ve vzácných případech ke ztrátě účinku a rozvoji onemocnění zvaného čistá aplazie červené krevní řady (PRCA), což je závažná forma anémie. Přípravek Silapo není schválen k léčbě anémie spojené s hepatitidou C.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, zdravotní sestry nebo lékárníka.

#### **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

**Okamžitě oznamte svému lékaři nebo sestře**, pokud si všimnete některého z následujících nežádoucích účinků.

V souvislosti s léčbou epoetinem byly hlášeny závažné kožní vyrážky včetně Stevensova-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy. Mohou se projevit jako zarudlé terčíkovité skvrny nebo kruhovitě flíčky na trupu, často s puchýří uprostřed, olupování kůže, vředy v ústech, hrdle, nose, na genitáliích a v očích a může jim předcházet horečka a příznaky podobné chřipce. Pokud se u Vás tyto příznaky objeví, přestaňte přípravek Silapo používat a ihned se obraťte na svého lékaře nebo vyhledejte lékařskou pomoc. Viz také bod 2.

Velmi časté: mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 pacientů

- **Průjem**
- **Pocit na zvracení**
- **Zvracení**
- **Horečka**
- **Překrvení dýchacích cest**, jako je ucpaný nos a bolest v krku, bylo hlášeno u pacientů s onemocněním ledvin, kteří dosud nepodstoupili dialýzu.

Časté: mohou se vyskytnout až u 1 z 10 pacientů

- **Zvýšení krevního tlaku.** Mezi známky náhlého zvýšení krevního tlaku může patřit **bolest hlavy**, zejména náhlé a bodavé migrenózní bolesti hlavy, **pocit zmatenosti nebo záchvaty**. Toto vyžaduje neodkladnou léčbu. Zvýšený krevní tlak může vyžadovat léčbu léčivými přípravky (nebo úpravu dávkování léku, který již na vysoký krevní tlak používáte).
- **Krevní sraženiny (včetně hluboké žilní trombózy a embolie)**, které mohou vyžadovat neodkladnou léčbu. Jako příznaky se u Vás mohou vyskytnout **bolest na hrudi, dušnost a bolestivé otoky se zarudnutím, zpravidla v oblasti dolních končetin**.
- **Kašel**
- **Kožní vyrážky, což může být důsledek alergické reakce.**
- **Bolest kostí nebo svalů**
- **Příznaky podobné chřipce** jako jsou bolest hlavy, bolesti kloubů, pocity slabosti, zimnice, únavy a závratě. Tyto příznaky mohou být častější na počátku léčby. Pokud se u Vás tyto příznaky objeví během podání injekce, je možné jim v budoucnu zamezit pomalejším podáním injekce
- **Zarudnutí, pálení a bolest v místě podání injekce**
- **Otoky kotníků, chodidel nebo prstů**
- **Bolest paží nebo nohou**

Méně časté: mohou se vyskytnout až u 1 ze 100 pacientů

- **Vysoké hladiny draslíku**, které mohou vyvolávat abnormální srdeční rytmus (jde o velmi častý nežádoucí účinek u pacientů na dialýze).
- **Záchvaty křečí**
- **Překrvení nosu nebo dýchacích cest**
- **Alergické reakce**

- **Kopřivka**

Vzácné: mohou se vyskytnout až u 1 z 1 000 pacientů

- **Příznaky čisté aplazie červené krevní řady (PRCA)**

PRCA znamená neschopnost tvorby dostatku červených krvinek v kostní dřeni. PRCA může způsobit náhlou a závažnou anemii. Jejimi příznaky jsou:

- **neobvyklá únava,**
- **pocit závratí,**
- **dušnost.**

PRCA byla hlášena velmi vzácně zejména u pacientů s onemocněním ledvin po měsících až letech léčby přípravkem Silapo a jinými přípravky, které povzbuzují tvorbu červených krvinek.

- Zejména na začátku léčby u Vás může dojít ke zvýšení počtu malých krevních buněk (zvaných krevní destičky), které se normálně účastní tvorby krevních sraženin. Váš lékař bude tento stav kontrolovat.
- Závažné alergické reakce mohou zahrnovat:
  - otok obličeje, rtů, úst, jazyku nebo hrdla
  - potíže s polykáním nebo dýcháním
  - svědivou vyrážku (kopřivku)
- Krevní potíže, které mohou způsobovat bolest, tmavou barvu moči nebo zvýšenou citlivost kůže na sluneční světlo (porfyrie).

Pokud podstupujete hemodialýzu:

- **Krevní sraženiny** (trombóza) se u Vás mohou tvořit v cévní spojení. Toto je pravděpodobnější, pokud máte nízký krevní tlak nebo komplikovaný žilní přístup.
- **Krevní sraženiny** se mohou rovněž tvořit v dialyzačním přístroji. Váš lékař může rozhodnout o zvýšení dávek heparinu během dialýzy.

**Neprodleně sdělte svému lékaři nebo zdravotní sestře**, pokud jste si vědom(a) některého z těchto účinků nebo pokud zpozorujete jakékoli jiné účinky v průběhu léčby přípravkem Silapo.

#### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek Silapo uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici a na štítku za slovem „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Přípravek Silapo můžete vyjmout z chladničky a uchovávat jej při pokojové teplotě (až do 25 °C) po dobu maximálně 3 dní. Jakmile je injekční stříkačka vytažena z chladničky a dosáhla pokojové teploty (až do 25 °C), musí být použita do 3 dní nebo zlikvidována.

Chraňte před mrazem a neprotřepávejte.

Předplněnou injekční stříkačku uchovávejte ve vnějším obalu (v krabičce), aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že je přebal poškozen, tekutina je zbarvená nebo v ní pozorujete plovoucí částice. V takovém případě léčivý přípravek zlikvidujte.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co Silapo obsahuje

- Léčivou látkou je epoetinum zeta (vyrobena rekombinantní technologií DNA v buněčné linii vaječnicku čínského křečička).

#### Silapo 1 000 IU/0,3 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

1 předplněná injekční stříkačka s 0,3 ml injekčního roztoku obsahuje 1 000 mezinárodních jednotek (International Units, IU) epoetinu zeta (rekombinantního lidského erythropoetinu). Roztok obsahuje 3 333 IU epoetinu zeta v 1 ml.

#### Silapo 2 000 IU/0,6 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

1 předplněná injekční stříkačka s 0,6 ml injekčního roztoku obsahuje 2 000 mezinárodních jednotek (IU) epoetinu zeta (rekombinantního lidského erythropoetinu). Roztok obsahuje 3 333 IU epoetinu zeta v 1 ml.

#### Silapo 3 000 IU/0,9 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

1 předplněná injekční stříkačka s 0,9 ml injekčního roztoku obsahuje 3 000 mezinárodních jednotek (IU) epoetinu zeta (rekombinantního lidského erythropoetinu). Roztok obsahuje 3 333 IU epoetinu zeta v 1 ml.

#### Silapo 4 000 IU/0,4 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

1 předplněná injekční stříkačka s 0,4 ml injekčního roztoku obsahuje 4 000 mezinárodních jednotek (IU) epoetinu zeta (rekombinantního lidského erythropoetinu). Roztok obsahuje 10 000 IU epoetinu zeta v 1 ml.

#### Silapo 5 000 IU/0,5 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

1 předplněná injekční stříkačka s 0,5 ml injekčního roztoku obsahuje 5 000 mezinárodních jednotek (IU) epoetinu zeta (rekombinantního lidského erythropoetinu). Roztok obsahuje 10 000 IU epoetinu zeta v 1 ml.

#### Silapo 6 000 IU/0,6 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

1 předplněná injekční stříkačka s 0,6 ml injekčního roztoku obsahuje 6 000 mezinárodních jednotek (IU) epoetinu zeta (rekombinantního lidského erythropoetinu). Roztok obsahuje 10 000 IU epoetinu zeta v 1 ml.

#### Silapo 8 000 IU/0,8 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

1 předplněná injekční stříkačka s 0,8 ml injekčního roztoku obsahuje 8 000 mezinárodních jednotek (IU) epoetinu zeta (rekombinantního lidského erythropoetinu). Roztok obsahuje 10 000 IU epoetinu zeta v 1 ml.

#### Silapo 10 000 IU/1 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

1 předplněná injekční stříkačka s 1 ml injekčního roztoku obsahuje 10 000 mezinárodních jednotek (IU) epoetinu zeta (rekombinantního lidského erythropoetinu). Roztok obsahuje 10 000 IU epoetinu zeta v 1 ml.

Silapo 20 000 IU/0,5 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

1 předplněná injekční stříkačka s 0,5 ml injekčního roztoku obsahuje 20 000 mezinárodních jednotek (IU) epoetinu zeta (rekombinantního lidského erythropoetinu). Roztok obsahuje 40 000 IU epoetinu zeta v 1 ml.

Silapo 30 000 IU/0,75 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

1 předplněná injekční stříkačka s 0,75 ml injekčního roztoku obsahuje 30 000 mezinárodních jednotek (IU) epoetinu zeta (rekombinantního lidského erythropoetinu). Roztok obsahuje 40 000 IU epoetinu zeta v 1 ml.

Silapo 40 000 IU/1 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

1 předplněná injekční stříkačka s 1 ml injekčního roztoku obsahuje 40 000 mezinárodních jednotek (IU) epoetinu zeta (rekombinantního lidského erythropoetinu). Roztok obsahuje 40 000 IU epoetinu zeta v 1 ml.

- Pomocnými látkami jsou dihydrát fosforečnanu disodného, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, chlorid sodný, dihydrát chloridu vápenatého, polysorbát 20, glycin, leucin, izoleucin, threonin, kyselina glutamová, fenylalanin, voda pro injekci, hydroxid sodný (k úpravě pH), kyselina chlorovodíková (k úpravě pH).

### **Jak přípravek Silapo vypadá a co obsahuje toto balení**

Silapo je dodáván jako čirý, bezbarvý injekční roztok v předplněné injekční stříkačce s připevněnou jehlou.

Předplněné injekční stříkačky obsahují 0,3 až 1 ml roztoku v závislosti na obsahu epoetinu zeta (viz "Co přípravek Silapo obsahuje").

Jedno balení obsahuje 1, 4 nebo 6 předplněných injekčních stříkaček s nebo bez krytu jehly.

### **Držitel rozhodnutí o registraci**

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

### **Výrobce**

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}.**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.