

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Silapo 1 000 RÜ/0,3 ml süstelahus süstlis
Silapo 2 000 RÜ/0,6 ml süstelahus süstlis
Silapo 3 000 RÜ/0,9 ml süstelahus süstlis
Silapo 4 000 RÜ/0,4 ml süstelahus süstlis
Silapo 5 000 RÜ/0,5 ml süstelahus süstlis
Silapo 6 000 RÜ/0,6 ml süstelahus süstlis
Silapo 8 000 RÜ/0,8 ml süstelahus süstlis
Silapo 10 000 RÜ/1 ml süstelahus süstlis
Silapo 20 000 RÜ/0,5 ml süstelahus süstlis
Silapo 30 000 RÜ/0,75 ml süstelahus süstlis
Silapo 40 000 RÜ/1 ml süstelahus süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Silapo 1 000 RÜ/0,3 ml süstelahus süstlis

1 eeltäidetud süstal 0,3 ml süstelahusega sisaldab 1 000 rahvusvahelist ühikut (RÜ) dzeetaepoetiini* (rekombinantne inimese erütropoetiin). Lahus sisaldab 3 333 RÜ dzeetaepoetiini ml kohta.

Tedaolevat toimet omav abiaine

Iga eeltäidetud süstal sisaldab 0,15 mg fenüülalaniini.

Silapo 2 000 RÜ/0,6 ml süstelahus süstlis

1 eeltäidetud süstal 0,6 ml süstelahusega sisaldab 2 000 rahvusvahelist ühikut (RÜ) dzeetaepoetiini* (rekombinantne inimese erütropoetiin). Lahus sisaldab 3 333 RÜ dzeetaepoetiini ml kohta.

Tedaolevat toimet omav abiaine

Iga eeltäidetud süstal sisaldab 0,30 mg fenüülalaniini.

Silapo 3 000 RÜ/0,9 ml süstelahus süstlis

1 eeltäidetud süstal 0,9 ml süstelahusega sisaldab 3 000 rahvusvahelist ühikut (RÜ) dzeetaepoetiini* (rekombinantne inimese erütropoetiin). Lahus sisaldab 3 333 RÜ dzeetaepoetiini ml kohta.

Tedaolevat toimet omav abiaine

Iga eeltäidetud süstal sisaldab 0,45 mg fenüülalaniini.

Silapo 4 000 RÜ/0,4 ml süstelahus süstlis

1 eeltäidetud süstal 0,4 ml süstelahusega sisaldab 4 000 rahvusvahelist ühikut (RÜ) dzeetaepoetiini* (rekombinantne inimese erütropoetiin). Lahus sisaldab 10 000 RÜ dzeetaepoetiini ml kohta.

Tedaolevat toimet omav abiaine

Iga eeltäidetud süstal sisaldab 0,20 mg fenüülalaniini.

Silapo 5 000 RÜ/0,5 ml süstelahus süstlis

1 eeltäidetud süstal 0,5 ml süstelahusega sisaldab 5 000 rahvusvahelist ühikut (RÜ) dzeetaepoetiini* (rekombinantne inimese erütropoetiin). Lahus sisaldab 10 000 RÜ dzeetaepoetiini ml kohta.

Tedaolevat toimet omav abiaine

Iga eeltäidetud süstal sisaldab 0,25 mg fenüülalaniini.

Silapo 6 000 RÜ/0,6 ml süstelahus süstlis

1 eeltäidetud süstal 0,6 ml süstelahusega sisaldab 6 000 rahvusvahelist ühikut (RÜ) dzeetaepoetiini* (rekombinantne inimese erütropoetiin). Lahus sisaldab 10 000 RÜ dzeetaepoetiini ml kohta.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Iga eeltäidetud süstal sisaldab 0,30 mg fenüülalaniini.

Silapo 8 000 RÜ/0,8 ml süstelahus süstlis

1 eeltäidetud süstal 0,8 ml süstelahusega sisaldab 8 000 rahvusvahelist ühikut (RÜ) dzeetaepoetiini* (rekombinantne inimese erütropoetiin). Lahus sisaldab 10 000 RÜ dzeetaepoetiini ml kohta.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Iga eeltäidetud süstal sisaldab 0,40 mg fenüülalaniini.

Silapo 10 000 RÜ/1 ml süstelahus süstlis

1 eeltäidetud süstal 1 ml süstelahusega sisaldab 10 000 rahvusvahelist ühikut (RÜ) dzeetaepoetiini* (rekombinantne inimese erütropoetiin). Lahus sisaldab 10 000 RÜ dzeetaepoetiini ml kohta.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Iga eeltäidetud süstal sisaldab 0,50 mg fenüülalaniini.

Silapo 20 000 RÜ/0,5 ml süstelahus süstlis

1 eeltäidetud süstal 0,5 ml süstelahusega sisaldab 20 000 rahvusvahelist ühikut (RÜ) dzeetaepoetiini* (rekombinantne inimese erütropoetiin). Lahus sisaldab 40 000 RÜ dzeetaepoetiini ml kohta.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Iga eeltäidetud süstal sisaldab 0,25 mg fenüülalaniini.

Silapo 30 000 RÜ/0,75 ml süstelahus süstlis

1 eeltäidetud süstal 0,75 ml süstelahusega sisaldab 30 000 rahvusvahelist ühikut (RÜ) dzeetaepoetiini* (rekombinantne inimese erütropoetiin). Lahus sisaldab 40 000 RÜ dzeetaepoetiini ml kohta.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Iga eeltäidetud süstal sisaldab 0,38 mg fenüülalaniini.

Silapo 40 000 RÜ/1 ml süstelahus süstlis

1 eeltäidetud süstal 1 ml süstelahusega sisaldab 40 000 rahvusvahelist ühikut (RÜ) dzeetaepoetiini* (rekombinantne inimese erütropoetiin). Lahus sisaldab 40 000 RÜ dzeetaepoetiini ml kohta.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Iga eeltäidetud süstal sisaldab 0,38 mg fenüülalaniini.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

* Toodetud rekombinantse DNA tehnoloogia abil hiina hamstri munasarja rakkudes.

3. RAVIMVORM

Süstelahus süstlis (süstevedelik).

Läbipaistev värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Silapo on näidustatud kroonilise neerupuudulikkusega seotud sümptomaatilise aneemia raviks:

- hemodialüüsi saavatel täiskasvanutel ja 1...18-aastastel lastel ja peritoneaalse dialüüsiga täiskasvanutel (vt lõik 4.4).

- neerudest põhjustatud ja kliiniliste sümptomitega raske aneemia raviks neerupuudulikkusega täiskasvanud patsientidel, kellele pole tehtud dialüüsi (vt lõik 4.4).

Silapo on näidustatud aneemia raviks ja vereülekannete vajaduse vähendamiseks soliidtuumori, pahaloomulise lümfoomi või hulгимüeloomiga täiskasvanud patsientidele, kes saavad keemiaravi ning kellel on oma üldseisundi tõttu vereülekanne ohtlik (nt kardiovaskulaarne seisund, olemasolev aneemia keemiaravi alguses).

Silapo on näidustatud eeldoonorluse programmis osalevatele täiskasvanutele autoloogse vere koguse suurendamiseks. Ravimit võib manustada ainult mõõduka aneemiaga patsientidele (hemoglobiinisaldus vahemikus 10...13 g/dl [6,2...8,1 mmol/l], ei esine rauadefitsiiti), juhul, kui vere säilitamise protseduur ei ole võimalik või on mitteküllaldane, kui plaaniline suuremahuline kirurgia nõuab suurt verekogust (4 ja rohkem ühikut naistel või 5 ja rohkem ühikut meestel).

Silapo on näidustatud mitte-rauavaegusaneemiaga täiskasvanud patsientidele, kellel on kõrge risk vereülekannetega seotud tüsistuste tekkeks, et vähendada nendel allogeense vereülekande vajadust enne plaanilist ortopeedilist operatsiooni. Kasutamine on näidustatud ainult patsientidele, kellel esineb mõõdukas aneemia (st hemoglobiinisaldus vahemikus 10...13 g/dl ehk 6,2...8,1 mmol/l), kellel autoloogse vere kogumine pole võimalik ja eeldatav verekaotus on mõõdukas (900...1 800 ml).

Silapo on näidustatud sümptomaatilise aneemia raviks (hemoglobiinisaldus ≤ 10 g/dl) täiskasvanutele, kellel on madala või l. keskastme riskiga esmane müelodüsplastiline sündroom ning kelle erütropoetiinisaldus seerumis on madal (< 200 mÜ/ml).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Silapo'ga peavad alustama ülalpool nimetatud näidustuste ravikogemusega arstid.

Annustamine

Kõiki muid aneemia põhjuseid (raua, folaadi või B₁₂-vitamiini puudus, alumiiniumimürgistus, infektsioon või põletik, verekaotus, hemolüüs ja luuüdi fibroos ükskõik mis põhjusel) tuleb hinnata ja ravida enne Silapo ravi alustamist ja annuse suurendamisel. Silapo optimaalse ravivastuse tagamiseks tuleb veenduda rauavarude piisavuses ning vajadusel manustada lisaks rauapreparaate (vt lõik 4.4).

Sümptomaatilise aneemia ravi kroonilise neerukahjustusega täiskasvanud patsientidel

Aneemia sümptomid ja kulg võivad varieeruda sõltuvalt east, soost ja kaasnevatest haigusseisunditest; on vaja arsti hinnangut konkreetse patsiendi kliinilisele kulule ja seisundile.

Soovituslik soovitud hemoglobiinisalduse vahemik on 10 g/dl kuni 12 g/dl (6,2...7,5 mmol/l). Silapo't tuleb manustada nii, et hemoglobiinisaldus tõuseb kuni 12 g/dl (7,5 mmol/l). Vältida tuleb rohkem kui neli nädalat kestvat hemoglobiinikonsentratsiooni tõusu üle 2 g/dl (1,25 mmol/l). Selle esinemisel tuleb annust sobivalt kohandada.

Olenevalt patsiendi organismist võib täheldada mõnedel isikutel hemoglobiinisalduse vahemiku väärtusi üle või alla soovitud taseme. Hemoglobiini muutlikkust saab kontrollida doseerimisega selle arvestusega, et hemoglobiini lõppkonsentratsioon oleks vahemikus 10 g/dl (6,2 mmol/l) ja 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Tuleb vältida püsivat hemoglobiinisaldust üle 12 g/dl (7,5 mmol/l). Kui hemoglobiin tõuseb kuu ajaga enam kui 2 g/dl (1,25 mmol/l) või kui püsiv hemoglobiinikonsentratsioon ületab 12 g/dl (7,5 mmol/l), siis tuleb vähendada Silapo't annust 25%. Kui hemoglobiinikonsentratsioon ületab 13 g/dl (8,1 mmol/l), siis tuleb katkestada ravi, kuni konsentratsioon langeb alla 12 g/dl (7,5 mmol/l) ja jätkata siis ravi Silapo'tga varasemast annusest 25% väiksema annusega.

Patsiente tuleb põhjalikult jälgida veendumaks, et kasutatakse madalaimat kinnitatud efektiivset Silapo doosi, saavutamaks küllaldast kontrolli aneemia ja selle sümptomite üle, hoides samas hemoglobiini konsentratsiooni kuni 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kroonilise neerupuudulikkusega patsientidel tuleb erütropoeesi stimuleeriva aine (ESA) annust tõsta ettevaatusega. Kui patsiendi hemoglobiini ravivastus ESA-le on ebapiisav, tuleb kaaluda puuduliku ravivastuse teisi võimalikke põhjuseid (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Ravi Silapo'tga on jagatud kaheks etapiks – korrektsiooni- ja säilitusfaas.

Täiskasvanud hemodialüüsipatsiendid

Hemodialüüsipatsientidel on veenitee kergesti kättesaadav ja eelistada tuleb intravenoosset manustamisteed.

Korrektsioonifaas

Algannus on 50 RÜ/kg 3 korda nädalas.

Vajadusel tuleb suurendada või vähendada annust 25 RÜ/kg võrra (3 korda nädalas), kuni saavutatakse soovitud hemoglobiinisalduse vahemik 10 g/dl kuni 12 g/dl (6,2...7,5 mmol/l) (seda tuleb teha astmeliselt ja vähemalt nelja nädala vältel).

Säilitusfaas

Soovitav nädala koguannus jääb vahemikku 75 RÜ/kg ja 300 RÜ/kg.

Annust tuleb vastavalt kohandada nii, et hemoglobiini väärtus püsiks soovitud kontsentratsioonivahemikus 10 g/dl kuni 12 g/dl (6,2...7,5 mmol/l).

Väga madala algse hemoglobiinkontsentratsiooniga patsiendid (< 6 g/dl või < 3,75 mmol/l) võivad vajada suuremat säilitusravi doosi kui patsiendid, kelle algne hemoglobiinisaldus on kõrgem (Hb > 8 g/dl või > 5 mmol/l).

Neerupuudulikkusega täiskasvanud patsiendid, kes ei saa veel dialüüsi

Kui veenitee ei ole kergesti kättesaadav, võib Silapo't manustada subkutaanselt.

Korrektsioonifaas

Algannus on 50 RÜ/kg 3 korda nädalas, millele vajadusel järgneb annuse suurendamine 25 RÜ/kg kaupa (3 korda nädalas), kuni saavutatakse soovitud eesmärk (seda tuleb teha vähemalt nelja nädalaste intervallidega).

Säilitusfaas

Säilitusfaasis võib Silapo't manustada kas 3 korda nädalas või subkutaanse manustamise korral üks kord nädalas või kord iga 2 nädala järel.

Annust ja annustamisintervalle tuleb vastavalt kohandada, et hemoglobiini väärtus püsiks soovitud kontsentratsioonivahemikus 10 g/dl kuni 12 g/dl (6,2...7,5 mmol/l). Annustamisintervallide pikendamisel võib vajalik olla annuse suurendamine.

Maksimumannus ei tohi ületada 150 RÜ/kg 3 korda nädalas, 240 RÜ/kg (kuni 20 000 RÜ) üks kord nädalas või 480 RÜ/kg (kuni 40 000 RÜ) üks kord iga 2 nädala järel.

Neerupuudulikkusega täiskasvanud patsiendid, kes ei saa veel dialüüsi

Kui veenitee ei ole kergesti kättesaadav, võib Silapo't manustada subkutaanselt.

Korrektsioonifaas

Algannus on 50 RÜ/kg 3 korda nädalas, millele vajadusel järgneb annuse suurendamine 25 RÜ/kg kaupa (3 korda nädalas), kuni saavutatakse soovitud eesmärk (seda tuleb teha vähemalt nelja nädalaste intervallidega).

Säilitusfaas

Säilitusfaasis võib Silapo't manustada kas 3 korda nädalas või subkutaanse manustamise korral üks kord nädalas või kord iga 2 nädala järel.

Annust ja annustamisintervalle tuleb vastavalt kohandada, et hemoglobiini väärtus püsiks soovitud kontsentratsioonivahemikus 10 g/dl kuni 12 g/dl (6,2...7,5 mmol/l). Annustamisintervallide pikendamisel võib vajalik olla annuse suurendamine.

Maksimumannus ei tohi ületada 150 RÜ/kg 3 korda nädalas, 240 RÜ/kg (kuni 20 000 RÜ) üks kord nädalas või 480 RÜ/kg (kuni 40 000 RÜ) üks kord iga 2 nädala järel.

Täiskasvanud peritoneaaldialüüsi patsiendid

Kui veenitee ei ole kergesti kättesaadav, võib Silapo't manustada subkutaanselt.

Korreksioonifaas

Algdoos on 50 RÜ/kg 2 korda nädalas.

Säilitusfaas

Soovituslik säilitusravi annus on vahemikus 25 RÜ/kg kuni 50 RÜ/kg 2 korda nädalas 2 võrdse süstena.

Annust tuleb vastavalt kohandada, et hemoglobiini väärtus püsiks soovitud kontsentratsioonivahemikus 10 g/dl kuni 12 g/dl (6,2...7,5 mmol/l).

Keemiaravist põhjustatud aneemiaga täiskasvanud patsientide ravi

Aneemia sümptomid ja kulg võivad varieeruda sõltuvalt east, soost ja üldisest haiguskoormusest; on vaja arsti hinnangut konkreetse patsiendi kliinilisele kulule ja seisundile.

Silapo't tuleb manustada aneemiaga patsientidele (nt hemoglobiinkontsentratsioon \leq 10 g/dl [6,2 mmol/l]).

Algannus on 150 RÜ/kg subkutaanselt 3 korda nädalas.

Teine võimalus on Silapo't algannusena manustada 450 RÜ/kg subkutaanselt üks kord nädalas.

Annust tuleb vastavalt kohandada nii, et hemoglobiini väärtus püsiks soovitud kontsentratsioonivahemikus 10 g/dl kuni 12 g/dl (6,2...7,5 mmol/l).

Kuna ühel patsiendil mõõdetavad hemoglobiinisaldused võivad varieeruda, võib täheldada mõnel isikul hemoglobiini kontsentratsioone üle või alla soovitud kontsentratsioonivahemiku. Hemoglobiini varieeruvust tuleb kontrollida annuse muutmise kaudu, arvestades, et hemoglobiini soovitud kontsentratsioon oleks vahemikus 10 g/dl (6,2 mmol/l) ja 12 g/dl (7,5 mmol/l). Tuleb vältida püsivat hemoglobiini kontsentratsiooni üle 12 g/dl; juhendeid sobivaks annuse kohandamiseks, kui hemoglobiini kontsentratsioon ületab 12 g/dl (7,5 mmol/l), kirjeldatakse allpool.

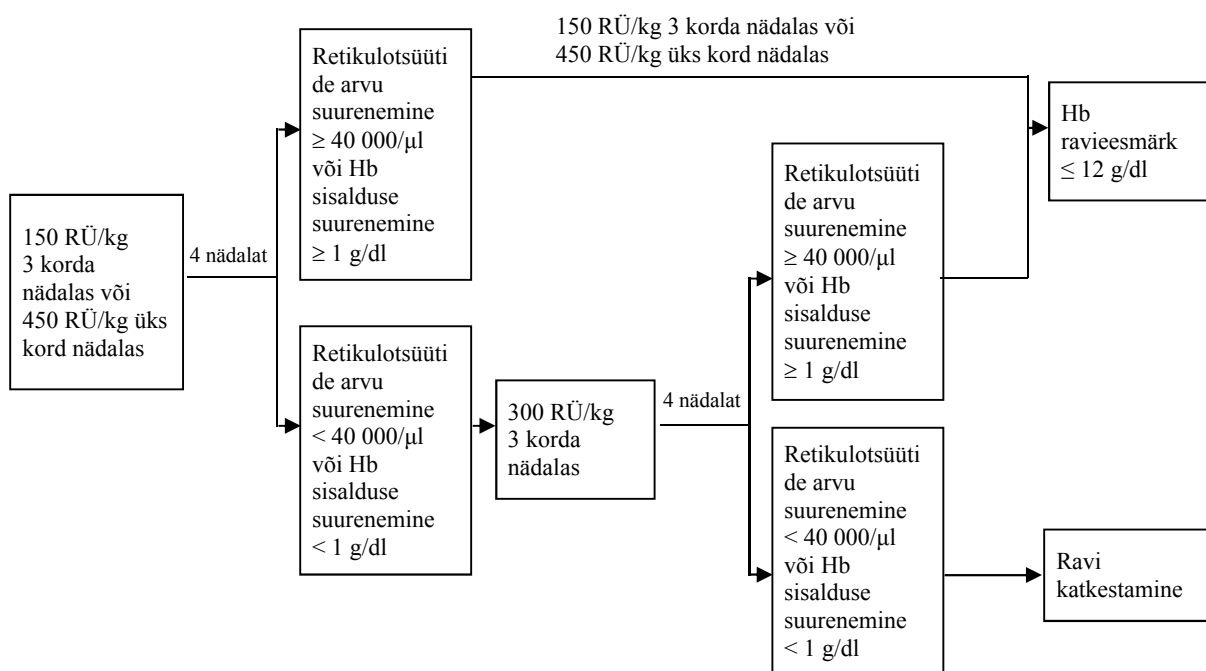
- Juhul, kui hemoglobiini kontsentratsioon on pärast neljandat ravinädalat suurenenud esialgsega võrreldes vähemalt 1 g/dl (0,62 mmol/l) või retikulotsüütide arv on suurenenud \geq 40 000 rakku/ μ l võrreldes algväärtusega, peab jätkama annusega 150 RÜ/kg 3 korda nädalas või 450 RÜ/kg üks kord nädalas.
- Juhul, kui hemoglobiini kontsentratsiooni tõus on $<$ 1 g/dl ($<$ 0,62 mmol/l) ja retikulotsüütide arv on suurenenud $<$ 40 000 rakku/ μ l esialgsega võrreldes, tuleb annust suurendada annuseni 300 RÜ/kg 3 korda nädalas. Juhul, kui 4 lisanädala ravi 300 RÜ/kg 3 korda nädalas korral on hemoglobiini kontsentratsioon tõusnud \geq 1 g/dl (0,62 mmol/l) või retikulotsüütide arv on suurenenud \geq 40 000 rakku/ μ l, peab jätkama annusega 300 RÜ/kg 3 korda nädalas.
- Kui hemoglobiini kontsentratsioon on suurenenud $<$ 1 g/dl ($<$ 0,62 mmol/l) ja retikulotsüütide arv on suurenenud $<$ 40 000 rakku/ μ l esialgsega võrreldes, on toime ebatõenäoline ja ravi tuleb katkestada.

Annuse kohandamine, et säilitada hemoglobiinikontsentratsioon vahemikus 10 g/dl kuni 12 g/dl (6,2...7,5 mmol/l)

Kui hemoglobiini kontsentratsioon suureneb üle 2 g/dl (1,25 mmol/l) kuus või kui hemoglobiini kontsentratsioon ületab 12 g/dl (7,5 mmol/l), siis vähendage Silapo't annust umbes 25...50%.

Kui hemoglobiini kontsentratsioon suureneb üle 13 g/dl (8,1 mmol/l), siis katkestage ravi, kuni see langeb alla 12 g/dl (7,5 mmol/l) ja taasalustage ravi Silapo'tga eelmisest annusest 25% väiksema annusega.

Alloleval skeemil on toodud soovitatav annustamisrežiim*:



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

Patsiente tuleb hoolikalt jälgida, et tagada madalaima heakskiidetud ESA annuse kasutamine aneemia sümptomite üle piisava kontrolli saavutamiseks.

Silapo't ravi tuleb jätkata kuni üks kuu pärast keemiaravi lõppu.

Täiskasvanud kirurgilised patsiendid autoloogsetes eeldoonorlusprogrammides

Mõeldukalt aneemilised patsiendid (hematokrit 33...39%), kes vajavad autodoonorluseks ≥ 4 ühikut verd, peavad saama Silapo-ravi 600 RÜ/kg intravenoosselt 2 korda nädalas 3 nädala jooksul enne kirurgiat. Silapo't tuleb manustada pärast vereannetamise protseduuri läbiviimist.

Suure plaanilise ortopeedilise operatsiooni ootel täiskasvanud patsientide ravi

Soovituslik annus 600 RÜ/kg manustatakse subkutaanselt üks kord nädalas kolme nädala jooksul (päevadel -21, -14 ja -7) enne operatsiooni ja operatsioonipäeval.

Kui operatsioonieelne periood peab meditsiinilistel põhjustel olema lühem kui kolm nädalat, tuleb manustada subkutaanselt Silapo't 300 RÜ/kg üks kord ööpäevas 10 järjestikusel operatsioonieelsel päeval, operatsioonipäeval ja nelja päeva jooksul vahetult pärast seda.

Kui hemoglobiini kontsentratsioon jõuab operatsioonieelsel perioodil väärtuseni 15 g/dl (9,38 mmol/l) või üle selle, tuleb Silapo't manustamine lõpetada ja järgnevaid annuseid ei manustata.

Madala või 1. keskastme riskiga MDS-iga täiskasvanud patsientide ravi

Silapo't tuleb manustada sümptomaatilise aneemiaga (nt hemoglobiini kontsentratsioon ≤ 10 g/dl [6,2 mmol/l]) patsientidele.

Silapo soovitatav algannus on 450 RÜ/kg (maksimaalne koguannus on 40 000 RÜ), mida manustatakse subkutaanse süstena kord nädalas, annuste vahele peab jääma vähemalt 5 päeva.

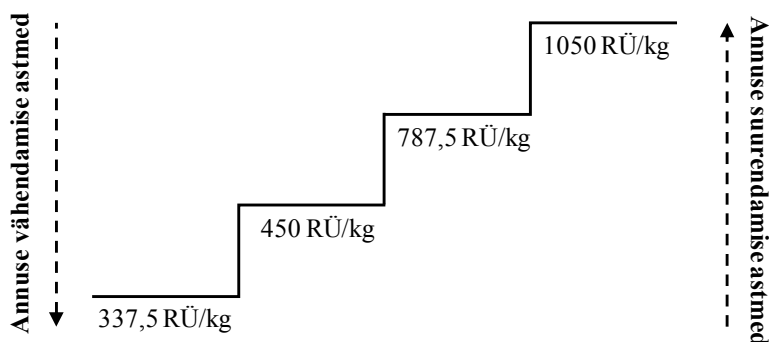
Annuseid tuleb vajadusel kohandada, tagamaks hemoglobiini kontsentratsiooni püsimise sihtvahemikus 10...12 g/dl (6,2...7,5 mmol/l). 8...12 nädala möödumisel ravi alustamisest on soovitatav hinnata esialgset erütroidvastust. Annuseid tuleb suurendada ja vähendada üks aste korraga (vt allolev skeem). Vältida tuleb hemoglobiini kontsentratsiooni tõusu üle 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Annuse suurendamine

Annust ei tohi suurendada üle maksimaalse annuse 1050 RÜ/kg (koguannus 80 000 RÜ) nädalas. Kui patsiendi ravivastus kaob või annuse vähendamisel hemoglobiini kontsentratsioon langeb ≥ 1 g/dl, tuleb annust ühe astme võrra suurendada. Annuse suurendamiste vahele peab jääma vähemalt 4 nädalat.

Manustamise katkestamine ja annuse vähendamine

Kui hemoglobiini kontsentratsioon tõuseb üle 12 g/dl (7,5 mmol/l), tuleb Silapo manustamine katkestada. Kui hemoglobiinisaldus on taas < 11 g/dl, võib jätkata ravimi manustamist samas annuses või ühe astme võrra väiksemas annuses, vastavalt arsti otsusele. Annuse vähendamist ühe astme võrra tuleb kaaluda juhul, kui hemoglobiinisaldus suureneb kiiresti (> 2 g/dl 4 nädala jooksul).



Aneemia sümptomid ja kulg võivad varieeruda sõltuvalt east, soost ja üldisest haiguskoormusest; vajalik on arsti hinnang üksikpatsiendi kliinilisele seisundile.

Lapsed

Sümptomaatilise aneemia ravi kroonilise neerupuudulikkusega hemolüüsipatsientidel

Aneemia sümptomid ja kulg võivad varieeruda sõltuvalt east, soost ja kaasnevatest meditsiinilistest seisunditest; vaja on arsti hinnangut konkreetse patsiendi kliinilisele kulule ja seisundile.

Lastel on soovitatav hemoglobiinkontsentratsioon vahemikus 9,5 g/dl kuni 11 g/dl (5,9...6,8 mmol/l). Silapo't tuleb manustada nii, et hemoglobiinisaldus ei suureneks üle 11 g/dl (6,8 mmol/l). Vältida tuleb rohkem kui neli nädalat kestvat hemoglobiinisalduse tõusu üle 2 g/dl (1,25 mmol/l). Selle esinemisel tuleb annust sobivalt kohandada.

Patsiente tuleb hoolikalt jälgida veendumaks, et kasutatakse madalaimat kinnitatud efektiivset Silapo't doosi, saavutamaks küllaldast kontrolli aneemia ja selle sümptomite üle.

Ravi Silapo'tga on jagatud kaheks etapiks – korrigeerimis- ja säilitusfaas.

Hemodialüüsi saavatel lastel on veenitee kergesti kättesaadav, eelistatav on intravenoosne manustamine.

Korreksioonifaas

Algannus on 50 RÜ/kg intravenoosselt 3 korda nädalas.

Vajadusel suurendage või vähendage annust 25 RÜ/kg võrra (3 korda nädalas), kuni saavutate soovitud hemoglobiini kontsentratsioonivahemiku 9,5 g/dl kuni 11 g/dl (5,9...6,8 mmol/l) (seda tuleb teha vähemalt nelja nädalaste intervallidega).

Säilitusfaas

Annust tuleb vastavalt kohandada, et hemoglobiini väärtus püsiks soovitud kontsentratsioonivahemikus 9,5 g/dl kuni 11 g/dl (5,9...6,8 mmol/l).

Üldiselt vajavad alla 30 kg kaaluvad lapsed suuremaid säilitusannuseid kui üle 30 kg kaaluvad lapsed ja täiskasvanud. Kuuekuulise ravi järel täheldati kliinilistes uuringutes järgmisi säilitusannuseid.

Kaal (kg)	Annus (RÜ/kg 3 korda nädalas)	
	Mediaan	Mediaan
< 10	100	100
10...30	75	75
> 30	33	33

Väga väikese algse hemoglobiinkontsentratsiooniga lapsed (< 6,8 g/dl või < 4,25 mmol/l) võivad vajada suuremat säilitusannust kui patsiendid, kelle algne hemoglobiinkontsentratsioon on suurem (> 6,8 g/dl või > 4,25 mmol/l).

Aneemia kroonilise neerupuudulikkusega patsientidel enne dialüüsi alustamist või peritoneaaldialüüsi puhul

Silapo't ohutus ja efektiivsus kroonilise neerupuudulikkusega ja aneemiaga patsientidel enne dialüüsi alustamist või peritoneaaldialüüsi puhul ei ole tõestatud. Praegu olemasolevaid andmeid alfaepoetiini subkutaanse kasutamise kohta neis populatsioonides on kirjeldatud lõigus 5.1, kuid annustamissoovitusi ei ole võimalik anda.

Keemiaravist tingitud aneemiaga laste ravi

Silapo ohutus ja efektiivsus keemiaravi saavatel lastel ei ole tõestatud (vt lõik 5.1).

Kirurgilist ravi vajavate laste ravi eeldoonorluse programmis

Silapo ohutus ja efektiivsus lastel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Suure plaanilise ortopeedilise operatsiooni ootel laste ravi

Silapo ohutus ja efektiivsus lastel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid.

Enne kasutamist jätke Silapo't süstal seisma, kuni see saavutab toatemperatuuri. Selleks kulub tavaliselt 15...30 minutit.

Sümptomaatilise aneemia ravi kroonilise neerupuudulikkusega täiskasvanutel

Nendel kroonilise neerupuudulikkusega patsientidel, kellel veenitee on kergesti kättesaadav (hemodialüüsi patsiendid), on soovitatav Silapo't intravenoosne manustamine.

Kui veenitee ei ole kergesti kättesaadav (patsiendid, kes ei saa veel dialüüsi, ja peritoneaaldialüüsi patsiendid), võib Silapo't manustada subkutaanse süstena.

Keemiaravist tingitud aneemiaga täiskasvanute ravi

Silapo't tuleb manustada subkutaanse süstena.

Kirurgilist ravi vajavate täiskasvanud patsientide ravi eeldoonorluse programmis
Silapo't tuleb manustada intravenoosselt.

Suure plaanilise ortopeedilise operatsiooni ootel täiskasvanute ravi
Silapo't tuleb manustada subkutaanse süstena.

Madala või 1. keskastme riskiga MDS-iga täiskasvanud patsientide ravi
Silapo't tuleb manustada subkutaanse süstena.

Sümptomaatilise aneemia ravi kroonilise neerupuudulikkusega hemolüüsi saavatel lastel
Kui kroonilise neerupuudulikkusega lastel on veenitee kergesti kättesaadav (hemodialüüsi patsiendid), on eelistatav Silapo't intravenoosne manustamine.

Intravenoosne manustamine

Olenevalt koguanusest manustada vähemalt ühe kuni viie minuti jooksul. Hemodialüüsipatsientidele võib dialüüsi ajal teha boolussüstena läbi dialüüsivoolikus oleva sobiva venoosse pordi. Alternatiivselt võib süstida ka dialüüsisessiooni lõpus fistulisse sisestatud voolikusse, millele järgneb 10 ml isotoonilise füsioloogilise lahuse süstimine vooliku loputamiseks ja kogu toote süstimiseks vereringesse (vt „Manustamine“, **Täiskasvanud hemodialüüsipatsiendid**).

Aeglasem manustamine on eelistatav nende patsientide puhul, kes reageerivad ravile gripilaadsete sümptomitega (vt lõik 4.8).

Ärge manustage Silapo't intravenoosse infusiooni teel ega koos teiste ravimilahustega (lisateavet vt lõik 6.6).

Subkutaanne manustamine

Ühte süstek kohta ei tohi manustada rohkem kui 1 ml. Suuremate koguste korral tuleb süstida mitmesse kohta.

Süstid tuleb teha jäsemetesse või kõhu eesseina.

Kui arst otsustab, et patsient või hooldaja võib Silapo't ise ohutult subkutaanselt manustada, tuleb neile anda juhised õige annuse ja manustamise kohta.

Sarnaselt kõigi süstitavate toodetega kontrollige, et lahuses ei oleks osakesi ega värvimuutusi.

Pakendi infolehe leiate „Juhised, kuidas Silapo't endale süstida“ (vt lõik 3).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Patsientidele, kellel tekib ükskõik millise erütropoetiinravi käigus isoleeritud erütrotsütaarne aplaasia (PRCA), ei tohi manustada Silapo't ega teisi erütropoetiine (vt lõik 4).

Kontrollimata hüpertensioon.

Silapo't saavate patsientide puhul tuleb arvestada kõigi autoloogse vere eeldoonorluse programmiga seotud vastunäidustustega.

Silapo't manustamine suure plaanilise ortopeedilise operatsiooni ootel patsientidele, kes ei osale autoloogse eeldoonorluse programmis, on vastunäidustatud järgmistel juhtudel: pärgarterite, perifeersete arterite, unearterite või ajuveresoonte raske haigus, sh patsiendid, kellel on hiljuti olnud müokardi infarkt või ajuveresoonte tüsistus.

Kirurgilised patsiendid, kes mingil põhjusel ei saa adekvaatset antitromboosi profülaktikat.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Põhiinformatsioon

Kõigil Silapo ravitavatel patsientidel tuleb hoolikalt vererõhku jälgida ning seda vajadusel korrigeerida. Silapo tuleb ravimata, ebapiisavalt ravitud või halvasti kontrollitava hüpertensiooni korral kasutada ettevaatusega. Võib olla vajalik lisada või ära jätta kõrgvererõhu ravi. Kui vererõhku ei suudeta kontrollida, peab katkestama ravi Silapo.

Ka varem normaalse või madala vererõhuga patsientide ravimisel alfaepoetiiniga on esinenud hüpertensiivset kriisi koos entsefalopaatia ja krampihoogudega, mis on nõudnud arsti kohest tähelepanu ja intensiivravi. Erilist tähelepanu tuleb pöörata ootamatutele teravatele migreenisarnastele peavaludele, mis võivad olla hoiatussignaalideks (vt lõik 4.8).

Silapo peab kasutama ettevaatlikult epilepsia, varasemate krampihoogude või krambivalmidusega seostatavate haigusseisundite, näiteks kesknärvisüsteemi infektsioonide ja ajumetastaaside korral.

Silapo tuleb kasutada ettevaatusega kroonilise maksapuudulikkusega patsientidel. Silapo ohutus maksa düsfunktsiooniga patsientidel ei ole tõestatud.

ESA-sid saavatel patsientidel on täheldatud trombootiliste vaskulaarsete sündmuste (*thrombotic vascular events*, TVE) esinemissageduse suurenemist (vt lõik 4.8). Need sündmused hõlmavad venoosseid ja arteriaalseid tromboose ja embooliaid (sh ka surmaga lõppenud), nt süvaveenitromboos, kopsuarteri trombemboolia, võrkkesta tromboos ja müokardi infarkt. Lisaks on teatatud ka tserebrovaskulaarsetest tüsistustest (sh ajuinfarkt, ajuverejooks ja transitoorsed isheemilised atakid).

Nende TVE-dega seotud riske tuleb hoolikalt võrrelda Silapo ravist saadava kasuga, eriti kui patsiendil on TVE riskitegureid, sh ülekaalulisus ja varasemad TVE-d (nt süvaveenitromboos, kopsuarteri trombemboolia või tserebrovaskulaarne tüsistus).

Kõigil patsientidel tuleb hoolikalt jälgida hemoglobiinikontsentratsiooni, sest esineb suurenenud risk trombemboolseteks tüsistusteks ja surmajuhtumiteks, kui ravitava patsiendi hemoglobiinikontsentratsioon on üle kasutusnäidustuse sihtvahemiku.

Dzeetaepoetiiniga ravi ajal võib esineda mõõdukas raviannusest sõltuv ja normivahemikku jääv vereliistakute arvu tõus. See taandub jätkuva ravi kestel. Lisaks on teatatud normi piire ületavast trombotsütemiast. On soovitatav kontrollida vereliistakute arvu regulaarselt esimese 8 ravinädala jooksul.

Kõigi muude aneemiatega korral (raua-, folaadi- või B₁₂-vitamiini puudus, alumiiniumimürgistus, infektsioon või põletik, verekaotus, hemolüüs ja luuüdi fibroos ükskõik millisel põhjusel) peab olema hinnatud ja ravitud haiguse põhjus enne Silapo ravi alustamist ja kui annust otsustatakse suurendada. Enamikel juhtudel langeb ferritiini väärtus seerumis võrdväärselt vererakkude koguse suurenemisega. Et kindlustada optimaalne Silapo toime, peab kindlustama organismi piisava rauavaru ja vajadusel manustama lisaks rauapreparaate (vt lõik 4.2):

- Kroonilise neerupuudulikkusega patsientidel on soovitatav raua täiendav kasutamine (puhtas olekus raud suu kaudu 200...300 mg/ööpäevas täiskasvanutele ja lastele 100...200 mg/ööpäevas), kui seerumi ferritiini kontsentratsioon on alla 100 ng/ml.
- Vähihaigetel patsientidel on soovitatav raua täiendav kasutamine (puhtas olekus raud suu kaudu 200...300 mg/ööpäevas), kui transferriini küllastatus on alla 20%.
- Autoloogse eeldoonorluse programmi patsientidele peab täiendavalt manustama rauapreparaate (puhtas olekus raud suu kaudu 200 mg/ööpäevas) mitme nädala jooksul enne autoloogse varu kogumise alustamist, et saavutada enne Silapo ravi alustamist ja kogu ravi ajaks suur rauavaru.
- Suure plaanilise ortopeedilise kirurgia ootel patsientidele tuleb täiendavalt manustada rauapreparaate (puhtas olekus raud suu kaudu 200 mg/ööpäevas) kogu Silapo ravi vältel.

Võimalusel tuleb rauapreparaatide võtmist alustada enne Silapo ravi alustamist, et saavutada piisav rauavaru.

Väga harvadel juhtudel on alfaepoetiiniga ravi saavatel patsientidel täheldatud porfüüria teket või ägenemist. Silapo tuleb porfüüriaga patsientidel kasutada ettevaatusega.

Epoetiin-raviga seoses on teatatud rasketest nahaga seotud kõrvaltoimetest, sh. Stevensi-Johnsoni sündroomist (SJS) ja toksilisest epidermaalsest nekrolüüsist (TEN), mis võivad olla eluohtlikud või surmavad. Pika toimeajaga epoetiinidega on täheldatud raskemaid juhte.

Ravimi määramise ajal peab patsiente teavitama nahareaktsiooni nähtudest ja sümptomitest ning nende tekke suhtes hoolikalt jälgima. Kui ilmnevad nendele reaktsioonidele viitavad nähud ja sümptomid, peab Silapo't kasutamise kohe lõpetama ja kaaluma alternatiivse ravimi kasutamist.

Kui patsiendil on Silapo't kasutamise tõttu tekkinud raske nahareaktsioon, nagu SJS või TEN, ei tohi ravi Silapo'tga sellel patsiendil mitte kunagi uuesti alustada.

ESA-de kasutamise jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ESA kaubanduslik nimetus ja partii number selgelt dokumenteerida patsiendi haiguslukku.

Patsientide ühelt ESA-lt teisele üle viimine peab toimuma asjakohase järelevalve all.

Isoleeritud erütrotsütaarne aplaasia (pure red cell aplasia, PRCA)

Kuude kuni aastate pikkuse Silapo ravi järel on teatatud antikehade vahendatud isoleeritud erütrotsütaarsest aplaasiast (PRCA). Juhtumeid on tuvastatud ka interferooniga ja ribaviriiniga ravi saanud C-hepatiidiga patsientidel, kui ESA-sid kasutatakse samaaegselt. Silapo ei ole heaks kiidetud C-hepatiidiga seotud aneemia raviks.

Kui patsientidel kaob äkki ravitoime, mida näitab hemoglobiinisalduse vähenemine (1...2 g/dl kuus) ja vereülekannete vajaduse suurenemine, tuleb mõõta retikulotsüütide arvu ja uurida ravivastuse puudumise tavalisemaid põhjuseid (nt raua-, folaadi- või B₁₂-vitamiini puudus, alumiiniumimürgistus, infektsioon või põletik, verekaotus, hemolüüs ja ükskõik mis põhjusel luuüdi fibroos).

Hemoglobiinkontsentratsiooni paradoksaalsel vähenemisel ja madala retikulotsüütide arvuga raske aneemia tekkimisel peab Silapo ravi kohe katkestama ja määrama erütropoetiinivastased antikehad. PRCA diagnoosimiseks tuleb kaaluda ka luuüdi uuringut.

Ristreaktsioonide ohu tõttu ei tohi alustada muud ESA ravi.

Sümptomaatilise aneemia ravi kroonilise neerupuudulikkusega täiskasvanutel ja lastel

Silapo ravi saavate kroonilise neerupuudulikkusega patsientidel tuleb regulaarselt mõõta hemoglobiini kontsentratsiooni, kuni saavutatakse kontsentratsiooni stabiliseerumine; seejärel korrata mõõtmist teatud ajavahemike järel.

Kroonilise neerupuudulikkusega patsientidel peab hemoglobiinkontsentratsiooni suurenemise kiirus olema ligikaudu 1 g/dl (0,62 mmol/l) kuus ega tohi ületada 2 g/dl (1,25 mmol/l) kuus, et minimeerida hüpertensiooni süvenemise riski.

Kroonilise neerupuudulikkusega patsientidel ei tohi hemoglobiinkontsentratsiooni säilitusvahemik ületada lõigus 4.2 soovitatud hemoglobiini kontsentratsioonivahemiku ülempiiri. Kliinilistes uuringutes täheldati surma ja raskete kardiovaskulaarsete sündmuste riski suurenemist, kui ESA-sid manustati üle 12 g/dl (7,5 mmol/l) hemoglobiinkontsentratsiooni saavutamiseks.

Kontrollitud kliinilistes uuringutes ei ole täheldatud epoetiinide manustamisega seotud olulist kasu, kui hemoglobiinkontsentratsioon on kõrgem kui see on vajalik aneemia sümptomite kontrolli all hoidmiseks ja vereülekannete vajaduse vältimiseks.

Silapo't annuste suurendamisel kroonilise neerupuudulikkusega patsientidel tuleb olla ettevaatlik, sest epoetiini suuri kumuleeruvaid annuseid seostatakse suurema suremuse ning raskete kardiovaskulaarsete ja tserebrovaskulaarsete tüsistustega. Patsientidel, kelle hemoglobiinikontsentratsioon ei suurene epoetiiniga ravi ajal piisavalt, tuleb kaaluda puuduliku ravivastuse teisi võimalikke põhjuseid (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

Kroonilise neerupuudulikkusega patsiente, keda ravitakse subkutaanselt Silapo, tuleb regulaarselt jälgida efektiivsuse kadumise osas, millest annab märku Silapo ravivastuse puudumine või vähenemine patsientidel, kellel varem ravivastus esines. Seda iseloomustab pidev hemoglobiinikontsentratsiooni vähenemine hoolimata Silapo annuse suurendamisest (vt lõik 4.8).

Patsientidel, kelle Silapo manustamisintervallid on pikemad (harvem kui üks kord nädalas), ei pruugi säiluda piisav hemoglobiinikontsentratsioon (vt lõik 5.1) ja nad võivad vajada Silapo annuse suurendamist. Hemoglobiinikontsentratsiooni tuleb regulaarselt jälgida.

Hemodialüüsipatsientidel on esinenud šundi tromboosi, eriti neil, kellel on kalduvus hüpotensioonile või kellel on esinenud arteriovenoossete fistulitega seotud tüsistusi (nt stenoosid, aneurüsmid jne). Nendele patsientidele on soovitatav varane šundirevisioon ja tromboosi profülaktika näiteks atsetüülsalitsüülhappega.

Üksikutel juhtudel on täheldatud hüperkaleemiat, kuid põhjuslikkust ei ole kindlaks tehtud. Kroonilise neerupuudulikkusega patsientidel tuleb jälgida seerumi elektrolüütide sisaldust. Suurenenud või suureneva seerumi kaaliumisisalduse tuvastamisel tuleb lisaks sobivale hüperkaleemia ravile kaaluda ka Silapo manustamise lõpetamist kuni seerumi kaaliumisisalduse korrigeerimiseni.

Silapo ravi käigus on hemodialüüsi ajal sageli tarvis suurendada hepariiniannust, sest suureneb rakkude summaarne maht. Kui hepariniseerimine ei ole optimaalne, võib tekkida dialüüsisüsteemi ummistus.

Toetudes seni saadaolevatele andmetele ei kiirenda aneemia ravi Silapo neerupuudulikkuse progresseerumiskiirust neerupuudulikkusega täiskasvanud patsientidel, kes veel ei saa dialüüsiravi.

Keemiaravist tingitud aneemiaga patsientide ravi

Silapo ravi saavatel vähiga patsientidel tuleb regulaarselt mõõta hemoglobiini kontsentratsiooni, kuni saavutatakse kontsentratsiooni stabiliseerumine; seejärel korrata mõõtmist teatud ajavahemike järel.

Epoetiinid on kasvufaktorid, mis stimuleerivad peamiselt punaste vereliblede tootmist. Erütropoetiini retseptorid võivad ekspresseeruda mitmesuguste kasvajakasvude pinnal. Nagu kõigi kasvufaktoritega, tuleb arvestada, et epoetiinid võivad stimuleerida kasvujate kasvu.

Välistada ei saa ESA-de rolli kasvaja progresseerumisel või progressioonivaba elulemuse vähenemisel. Kontrollitud kliinilistes uuringutes on dalfaepoetiini ja muude ESA-de kasutamist seostatud kasvaja vähenenud lokaalregionaalse kontrolli või vähenenud üldise elulemusega:

- vähenenud lokaalregionaalne kontroll kiiritusravi saavatel kaugelearenenud pea- ja kaelapiirkonna vähiga patsientidel, kui ravimit manustati eesmärgiga suurendada hemoglobiinikontsentratsioon üle 14 g/dl (8,7 mmol/l);
- lühenenud üldine elulemus ja rohkem surmajuhtumeid, mida omistatakse haiguse progresseerumisele 4. kuul, keemiaravi saavatel metastaatilise rinnavähiga patsientidel, kui ravimit manustati eesmärgiga suurendada hemoglobiinikontsentratsioonivahemikku 12...14 g/dl (7,5...8,7 mmol/l);
- suurem surma risk aktiivse maliigse haigusega patsientidel, kes ei saa ei keemiaravi ega kiiritusravi, kui ravimit manustati eesmärgiga suurendada hemoglobiini kontsentratsioon väärtuseni 12 g/dl (7,5 mmol/l). ESA-d ei ole näidustatud kasutamiseks selles patsiendipopulatsioonis;
- esimeses analüüsis täheldati haiguse progresseerumist või surmajuhtude riski 9% suurenemist alfaepoetiini pluss standardravi rühmas ja riski suurenemist 15%, mida ei saa statistiliselt

väljastada, keemiaravi saavatel metastaatilise rinnavähiga patsientidel, kui ravimit manustati eesmärgiga suurendada hemoglobiini kontsentratsiooni väärtuseni 10...12 g/dl (6,2...7,5 mmol/l).

Ülaltoodud arvesse võttes peab teatud kliinilistes olukordades vähiga patsientide aneemia ravis eelistama vereülekanneid. Otsus manustada rekombinantset ravi erütropoetiiniga peab põhinema kasu-riski hindamisel koostöös patsiendiga, arvestades spetsiifilist kliinilist konteksti. Hindamisel tuleb muu hulgas arvestada selliseid tegureid nagu kasvaja tüüp ja staadium, aneemia raskusaste, oodatav elulemus, patsiendi ravikeskkond ja patsiendi eelistus (vt lõik 5.1).

Keemiaravi saavatel vähiga patsientidel tuleb Silapo ravi sobivust hinnates arvesse võtta 2...3 nädala pikkust viivitust ESA manustamise ja erütropoetiinist tingitud punaste vereliblede ilmumise vahel (sel ajal on risk, et patsiendile tehakse vereülekanne).

Autoloogse eeldoonorluse programmis osalevad kirurgiapatsiendid

Arvestada tuleb kõigi erihoiatuste ja ettevaatusabinõudega, mida seostatakse autoloogse eeldoonorluse programmiga, eriti rutiinset mahuasendust.

Suure plaanilise ortopeedilise operatsiooni ootel patsiendid

Periopertiivsetes situatsioonides tuleb alati järgida vere käitlemise head kliinilist tava.

Patsiendid, kes on suure plaanilise ortopeedilise operatsiooni ootel, peavad saama adekvaatset antitrombootilist profülaktikat, kuna kirurgilistel patsientidel võivad tekkida trombootilised ja vaskulaarsed tüsistused, eriti kui esineb olemasolev kardiovaskulaarne haigus. Lisaks tuleb erilist ettevaatust rakendada patsientidel, kellel on eelsoodumus trombootiliste vaskulaarsete haiguste tekkeks. Veelgi enam, patsientidel, kellel on ravieelne hemoglobiinisaldus > 13 g/dl (> 8,1 mmol/l), ei saa välistada võimalust, et Silapo raviga võib kaasneda suurenenud risk operatsioonijärgsete trombootiliste/vaskulaarsete tüsistuste tekkeks. Seetõttu ei tohi Silapo kasutada patsientidel, kellel on ravieelselt hemoglobiini väärtus > 13 g/dl (> 8,1 mmol/l).

Ravim sisaldab kuni 0,5 mg fenüülalaniini ühes annuses. Fenüülalaniin võib olla kahjulik fenüülketonuuriaga patsientidele, mis on harvaesinev geneetiline häire, mille korral fenüülalaniini ei lammutata ja see koguneb organismi.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Puuduvad tõendid, et erütropoetiin mõjutab teiste ravimite metabolismi.

Erütropoeesi vähendavad ravimid võivad vähendada ravivastust Silapo.

Kuna tsüklosporiin seotakse erütrotsüütidega, on koostoimed teiste ravimitega võimalikud. Kui Silapo manustatakse koos tsüklosporiiniga, peab jälgima vere tsüklosporiini taset ning tsüklosporiini doos peab olema korrigeeritud vastavalt hematokriti tõusule.

Puuduvad tõendid selle kohta, et dzeetaepoetiini koostoime G-CSF või GM-CSF-ga mõjutab kasvaja biopsiamaterjali hematoloogilist diferentseerumist või proliferatsiooni *in vitro*.

Metastaatilise rinnavähiga täiskasvanud naispatsientidel ei avaldanud 40 000 RÜ/ml alfaepoetiini subkutaanne manustamine koos 6 mg/kg trastusumabiga toimet trastusumabi farmakokineetikale.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Epoetiini kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Katsed loomadega on näidanud reproduktsioonitoksilisuse esinemist (vt lõik 5.3). Järelikult võib Silapo kasutada raseduse

ajal ainult siis, kui potentsiaalne kasu kaalub üles lootele tekitatavad potentsiaalsed riskid. Silapo kasutamine ei ole soovitatav rasedatel kirurgiapatsientidel, kes osalevad autoloogse vere eelneva kogumise programmis.

Imetamine

Ei ole teada, kas eksogeenne Silapo eritub rinnapiima. Dzeetaepoetiini tuleb imetavatel naistel kasutada ettevaatusega. Rinnaga toitmise katkestamine või Silapo-ravi katkestamine/jätkamine tuleb otsustada arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Silapo ei soovitata kasutada imetavatel kirurgiapatsientidel, kes osalevad autoloogse vere eelneva kogumise programmis.

Fertiilsus

Puuduvad andmed Silapo võimaliku toime kohta meeste või naiste fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Uuringuid ravimi toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole tehtud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedasem ravimi kõrvaltoime alfaepoetiiniga ravi ajal oli annusest sõltuv vererõhu tõus või olemasoleva hüpertensiooni süvenemine. Vererõhku tuleb jälgida, eriti ravi alguses (vt lõik 4.4).

Alfaepoetiini kliinilistes uuringutes olid kõige sagedamini täheldatud ravimi kõrvaltoimed kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, palavik ja peavalu. Tekkida võib gripilaadne haigus, eriti ravi alguses.

Pikendatud annustamisintervalliga uuringutes neerupuudulikkusega täiskasvanud patsientidel, kes ei ole veel dialüüsravil, on teatatud hingamisteede kongestioonist, mis hõlmab ülemiste hingamisteede kongestiooni, nasaalse kongestiooni ja nasofarüngeidi nähtusid.

ESA-sid saavatel patsientidel on täheldatud trombootiliste vaskulaarsete sündmuste (TVE) sagedasemat esinemist (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete loetelu tabelis

25-s randomiseeritud topeltpimedas platseebo- või standardravi kontrolliga 3 417 patsienti hõlmanud uuringus hinnati alfaepoetiini üldist ohutusprofiili 2 094-l aneemiaga uuritaval. Kaasatud olid alfaepoetiiniga ravitud 228 kroonilise neerupuudulikkusega (*chronic renal failure*, CRF) uuritavat neljas kroonilise neerupuudulikkuse uuringus (2 uuringut dialüüsieelselt [N = 131 ravi saavat CRF-iga uuritavat] ja 2 dialüüsi ajal [N = 97 ravi saavat CRF-iga uuritavat]); 1 404 ravi saavat pahaloomulise kasvaja uuritavat 16 keemiaravist põhjustatud aneemia uuringus; 147 ravi saavat uuritavat kahes autoloogse vere doonorluse uuringus; 213 ravi saavat uuritavat ühes perioperatiivsel ajal läbi viidud uuringus ning 102 ravi saavat uuritavat kahes MDS uuringus. Alfaepoetiiniga ravitud $\geq 1\%$ uuritavatest esinenud kõrvaltoimed neis uuringutes on toodud allolevas tabelis.

Esinemissageduse hinnang: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1\ 000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1\ 000$); väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

MedDRA organsüsteemi klassifikatsioon	Kõrvaltoime (eelisternite tasemel)	Esinemissagedus
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	Erütropoetiini vastaste antikehade poolt vahendatud isoleeritud erütrotsütaarne aplaasia ³ Trombotsüteemia	Harv
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	Hüperkaleemia ¹	Aeg-ajalt
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	Ülitundlikkusreaktsioon ³	Aeg-ajalt
	Anafülaktiline reaktsioon ³	Harv
<i>Vaskulaarsed häired</i>	Hüpertensioon, venoosne ja arteriaalne tromboos ²	Sage
	Hüpertensiivne kriis ³	Teadmata
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	Köha	Sage
	Hingamisteede turse	Aeg-ajalt
<i>Seedetrakti häired</i>	Kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine	Väga sage
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	Nahalööve	Sage
	Urtikaaria ³	Aeg-ajalt
	Angioneurootiline ödeem ³	Teadmata
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>	Artralgia, luuvalu, müalgia, valu jäsemetes	Sage
<i>Kaasasündinud, perekondlikud ja geneetilised häired</i>	Äge porfüüria ³	Harv
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Pürektsia	Väga sage
	Külmavärinad, gripilaadsed sümptomid, manustamiskoha reaktsioon, perifeerne ödeem	Sage
	Ebaefektiivne ravim ³	Teadmata
<i>Uuringud</i>	Erütropoetiini vastase antikeha positiivne leid	Harv

¹ Sage dialüüsi korral.

² Siia kuuluvad arteriaalsed ja venoossed, surmaga või mitte surmaga lõppenud juhtumid, nt süvaveenitromboos, kopsuembol, võrkkesta tromboos, arteriaalne tromboos (sh müokardiinfarkt), tserebrovaskulaarsed häired (sh ajuinfarkt ja aju hemorraagia), transitoorsed isheemilised atakid ja šundi tromboos (sh dialüüsiseadmetega seotud) ning arteriovenoosse šundi aneurüsmidega tromboos.

³ Nimetatud allolevas alalõigus ja/või lõigus 4.4.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Teatatud on ülitundlikkusreaktsioonidest, sh lööve (sh urtikaaria), anafülaktilised reaktsioonid ja angioneurootiline ödeem (vt lõik 4.4).

Epoetiinraviga seoses on teatatud rasketest kutaansetest kõrvaltoimetest, sh Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS) ja toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN), mis võivad olla eluohtlikud või surmaga lõppevad (vt lõik 4.4).

Ka varem normaalse või madala vererõhuga patsientide ravimisel alfaepoetiiniga on esinenud hüpertensiivset kriisi koos entsefalopaatia ja krambihooegade, mis on nõudnud arsti kohest tähelepanu ja intensiivravi. Erilist tähelepanu tuleb pöörata ootamatutele teravatele migreenisarnastele peavaludele, mis võivad olla hoiatussignaalideks (vt lõik 4.4).

Mõne kuu kuni mitme aasta pikkuse epoetiinidega ravi järgselt on väga harvadel juhtudel teatatud antikehade poolt vahendatud isoleeritud erütrotsütaarse aplaasia juhtudest, < 1/10 000 juhtu patsiendiaasta kohta (vt lõik 4.4). Rohkem juhte on teatatud subkutaanse (s.c.) manustamise korral võrreldes i.v. manustamisega.

Madala või I. keskastme riskiga MDS-iga täiskasvanud patsiendid

Randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga mitmekeskuselises uuringus tekkis 4 uuritaval (4,7%) TVE (äkksurm, isheemiline insult, emboolia ja flebiit). Kõik TVE-d tekkisid alfaepoetiinirühmas ning uuringu esimese 24 nädala jooksul. Kolmel uuritaval kinnitati TVE, neljandal uuritaval (äkksurm) jäi trombemboolne seisund kinnitamata. Kahel uuritaval olid olulised riskitegurid (kodade virvendus, südamepuudulikkus ja tromboflebiit).

Kroonilise neerupuudulikkusega hemodialüüsi saavad lapsed

Hemodialüüsi saavate kroonilise neerupuudulikkusega laste kokkupuude ravimiga on kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt piiratud. Selles populatsioonis ei teatatud lastele spetsiifilistest kõrvaltoimetest, mida ei ole varem mainitud ülaltoodud tabelis, ega sellistest, mis ei vastanud olemasolevale haigusele.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigest võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Erütropoetiini terapeutilise ohutuse laius on väga suur. Erütropoetiini üledoos võib tekitada mõju, mis on farmakoloogilise hormonaalse efekti laiend. Veeniavamist võib kasutada väga kõrge hemoglobiinitaseme korral. Vajadusel peab rakendama lisaks üldtoetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Teised aneemiavastased preparaadid, erütropoetiin, ATC kood: B03XA01

Silapo on bioloogiliselt sarnane ravimpreparaat. Täpne teave on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.

Toimemehhanism

Erütropoetiin (EPO) on glükoproteiin hormoon, mida toodetakse peamiselt neerudes vastuseks hüpoksiale, ja see on punaste vereliblede tootmise peamine regulaator. EPO on seotud erütrotsüütide kõigi arengufaasidega ning selle peamine toime avaldub erütrotsüütide eellasrakkude tasemel. Pärast seda, kui EPO seondub oma rakupinnareseptoriga, aktiveerib see signaaliedastusteed, mis mõjutavad apoptoosi ja stimuleerivad vere punaliblede proliferatsiooni. Inimese rekombinantsel EPO-l (dzeetaepoetiin), mis on ekspresseeritud hiina hamstri munarakkudes, on 165 aminohappe järjestus identne inimese uriiniga väljutatava EPO-ga; funktsionaalsuse analüüsi alusel on need kaks molekuli eristamatud. Erütropoetiini näiv molekulmass on 32 000...40 000 daltonit.

Erütropoetiin on kasvufaktor, mis stimuleerib peamiselt punaste vereliblede tootmist. Erütropoetiini retseptorid võivad ekspresseeruda mitmesuguste kasvajarakkude pinnal.

Farmakodünaamilised toimed

Terved vabatahtlikud

Pärast alfaepoetiini ühekordsete annuste (20 000...160 000 RÜ subkutaanselt) manustamist täheldati annusest sõltuvat vastust uuritud farmakodünaamilistes markerites, sh retikulotsüüdid, punased verelibled ja hemoglobiin. Retikulotsüütide protsendi muutustes täheldati selget kontsentratsiooni-aja profiili koos maksimaalse kontsentratsiooni ja ravieelsetele väärtustele naasmisega. Punaste vereliblede ja hemoglobiini osas täheldati vähem määratletud profiili. Üldiselt suurenesid kõik farmakodünaamilised markerid annusega lineaarselt, saavutades maksimaalse väärtuse kõige suurema annuse kasutamisel.

Edasised farmakodünaamilised uuringud vaatlesid 40 000 RÜ üks kord nädalas vs. 150 RÜ/kg 3 korda nädalas manustamist. Hoolimata erinevustest kontsentratsiooni-aja profiilides oli farmakodünaamiline vastus (mõõdetuna retikulotsüütide protsendi, hemoglobiini ja punaste vereliblede koguarvu muutustena) nende skeemide puhul sarnane. Täiendavates uuringutes võrreldi alfaepoetiini 40 000 RÜ üks kord nädalas manustamise skeemi kaks korda nädalas 80 000...120 000 RÜ subkutaanselt manustamise skeemidega. Lähtuvalt nende farmakodünaamika uuringute tulemustest tervetel osalejatel näib 40 000 RÜ üks kord nädalas manustamisskeem olevat efektiivsem punaste vereliblede tootmise indutseerija kui kaks korda nädalas manustatavad skeemid, ehkki üks kord nädalas ja kaks korda nädalas manustatavate raviskeemide puhul täheldati sarnasust retikulotsüütide tootmises.

Krooniline neerupuudulikkus

Alfaepoetiin stimuleerib kroonilise neerupuudulikkusega ja aneemiaga patsientidel tõestatult erütropoeesi, sh ka dialüüsitavatel ja dialüüsi ootavatel patsientidel. Esimene märk alfaepoetiini ravitoimest on retikulotsüütide arvu suurenemine 10 päeva jooksul, millele järgneb punaste vereliblede arvu, hemoglobiini ja hematokriti suurenemine tavaliselt 2...6 nädala jooksul. Hemoglobiini vastus varieerub patsienditi ning seda võivad mõjutada rauavarud ning kaasnevad meditsiinilised probleemid.

Keemiaravist tingitud aneemia

Aneemiat põdevatel vähiga patsientidel, kes said keemiaravi, suurendas 3 korda nädalas või üks kord nädalas manustatav alfaepoetiin pärast ühe kuu pikkust ravi hemoglobiinikontsentratsiooni ja vähendas vajadust vereülekannete järele.

Uuringus, kus võrreldi 150 RÜ/kg 3 korda nädalas ja 40 000 RÜ üks kord nädalas manustamisskeeme tervetel uuritavatel ja aneemilistel vähiga patsientidel, olid nii tervete kui ka aneemiliste vähiga patsientide kahe manustamisskeemi muutuste ajaprofiilid sarnased nii retikulotsüütide protsendi, hemoglobiini kui ka punaliblede koguarvu muutuste osas. Vastavate farmakodünaamiliste parameetrite AUC-d olid 150 RÜ/kg 3 korda nädalas ja 40 000 RÜ üks kord nädalas manustamisskeemide puhul sarnased nii tervetel osalejatel ja aneemiat põdevatel vähiga patsientidel.

Autoloogse eeldoonorluse programmi täiskasvanud kirurgiapatsiendid

Alfaepoetiin stimuleerib punaste vereliblede tootmist autoloogse vere kogumise suurendamiseks ja piirab hemoglobiini vähenemist täiskasvanud patsientidel, kellel on ees suur plaaniline operatsioon ja kellelt ei eeldata kogu perioperatiivse verevajaduse eelnevat talletamist. Suurimat toimet on täheldatud madala hemoglobiinisisaldusega (≤ 13 g/dl; 8,1 mmol/l) patsientidel.

Suure plaanilise ortopeedilise operatsiooni ootel täiskasvanute ravi

Suure plaanilise ortopeedilise operatsiooni ootel patsientidel, kelle ravieelne hemoglobiinisisaldus on > 10 kuni ≤ 13 g/dl, on alfaepoetiin vähendanud allogeensete vereülekannete tegemise vajadust ja kiirendanud punavere taastumist (suuremad hemoglobiini, hematokriti ja retikulotsüütide väärtused).

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Krooniline neerupuudulikkus

Alfaepoetiini on kliinilistes uuringutes uuritud kroonilise neerupuudulikkusega aneemilistel täiskasvanud patsientidel, sh hemodialüüsi saavatel ja dialüüsi ootavatel patsientidel, kus sellega raviti aneemiat ja säilitati hematokriti sihtkontsentratsioon vahemikus 30...36%.

Kliinilistes uuringutes, kus algannus oli 50...150 RÜ/kg kolm korda nädalas, saavutati umbes 95% kõigist patsientidest kliiniliselt oluline hematokriti suurenemine. Pärast umbes kahe kuu pikkust ravi olid peaaegu kõik patsiendid vereülekannetest sõltumatud. Pärast siht-hematokriti saavutamist määrati säilitusannus igale patsiendile individuaalselt.

Kolmes suurimas kliinilises uuringus, mis viidi läbi dialüüsi saavate täiskasvanud patsientidega, oli hematokriti säilitamiseks vahemikus 30...36% vajaminev säilitusannuse mediaan umbes 75 RÜ/kg 3 korda nädalas.

Topeltpimedas platseebokontrolliga mitmekesuselises kroonilise neerupuudulikkusega hemodialüüsi saavate patsientide elukvaliteedi uuringus saavutati alfaepoetiini saavatel patsientidel kuuekuulise ravi

järeel kliiniliselt ja statistiliselt olulisem paranemine võrreldes platseeborühmaga nii kurnatuse, füüsiliste sümptomite, suhete kui ka depressiooni osas (Kidney Disease Questionnaire; neeruhaiguse küsimustik). Alfaepoetiiniga ravitud patsiendid registreeriti ka avatud jätku-uuringusse, kus nende elukvaliteedi paranemine püsis veel 12 kuud.

Neerupuudulikkusega täiskasvanud patsiendid, kes ei ole veel dialüüsravil

Kroonilise neerupuudulikkusega, ent dialüüsi mittesaavate patsientidega läbi viidud kliinilistes uuringutes, kus patsientidele anti alfaepoetiini, oli ravi keskmine kestus peaaegu viis kuud. Need patsiendid reageerisid alfaepoetiiniga ravile sarnaselt dialüüsipatsientidega. Kroonilise neerupuudulikkusega, ent dialüüsi mittesaavatel patsientidel saavutati alfaepoetiini intravenoosel või subkutaansel manustamise annusest sõltuv ja püsiv hematokriti suurenemine. Alfaepoetiini manustamisel ükskõik kumma manustamistee kaudu täheldati ka sarnast hematokriti suurenemist. Lisaks on tõestatud, et alfaepoetiini annused 75...150 RÜ/kg nädalas suudavad kuni kuue kuu jooksul säilitada hematokriti vahemikus 36...38%.

Kahes uuringus, kus alfaepoetiini manustati pikendatud intervalliga (3 korda nädalas, üks kord nädalas, üks kord iga 2 nädala tagant ja üks kord iga 4 nädala tagant) ei püsinud mõnel pikema manustamisintervalliga patsiendil hemoglobiinikontsentratsioon nõutaval väärtusel ning nende hemoglobiin vähenes uuringuplaanis määratletud uuringust eemaldamist nõudva väärtuseni (0% üks kord nädalas manustamise rühmas, 3,7% üks kord iga 2 nädala järeel manustamise rühmas ja 3,3% üks kord iga 4 nädala järeel manustamise rühmas).

Ühes randomiseeritud prospektiivses uuringus (CHOIR) hinnati 1432 aneemiat põdevat kroonilise neerupuudulikkusega patsienti, kes ei saanud dialüüsi. Patsientidele määrati ravi alfaepoetiiniga, mille eesmärgiks oli hemoglobiini säilitusväärtus 13,5 g/dl (suurem kui soovituslik hemoglobiini kontsentratsioon) või 11,3 g/dl. Suurema hemoglobiinikontsentratsiooniga rühma 715 patsiendist 125-l (18%) tekkis oluline kardiovaskulaarne tüsistus (surm, müokardiinfarkt, insult või hospitaliseerimine südame paispuudulikkuse tõttu), väiksema hemoglobiinikontsentratsiooniga rühma 717 patsiendist esines neid 97-l (14%) (riskitiheduste suhe [*hazard ratio*; HR] 1,3; 95% usaldusintervall (*confidence interval*; CI): 1,0; 1,7; p = 0,03).

Kroonilise neerupuudulikkusega patsientide (dialüüsi saavad, dialüüsi mitte saavad, diabeediga ja ilma diabeediga patsiendid) kohta on tehtud ESA-de kliiniliste uuringute *post-hoc* koondanalüüsid. Täheldati igal põhjusel suremuse, kardiovaskulaarsete ja tserebrovaskulaarsete sündmuste tekkeriski suurenemise tendentsi, mida seostatakse suuremate kumulatiivsete ESA annustega, mis ei sõltu diabeedi ega dialüüsi staatusest (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Keemiaravist tingitud aneemiaga patsientide ravi

Alfaepoetiini uuriti kliinilistes uuringutes aneemiat põdevatel lümfoidsete ja soliidtuumoriga täiskasvanud patsientidel ning erinevaid keemiaravi skeeme, sh platinat sisaldavad ja mittesisaldavad skeemid, saavatel patsientidel. Neis uuringutes suurendas 3 korda nädalas või üks kord nädalas manustatav alfaepoetiin aneemilistel vähihaigetel patsientidel pärast üks kuu kestnud ravi hemoglobiini kontsentratsiooni ja vähendas vajadust vereülekannete järele. Mõnes uuringus järgnes topeltpimedale faasile avatud faas, kus kõik patsiendid said alfaepoetiini ja jälgiti toime säilimist.

Olemasolevad andmed näitavad, et hematoloogiliste pahaloomuliste kasvajatega ja soliidtuumoriga patsiendid reageerivad alfaepoetiiniga ravile võrdselt ning et patsiendid reageerivad alfaepoetiiniga ravile võrdselt olenemata sellest, kas esineb kasvaja infiltratsioon luuüdisse või mitte. Keemiaravi uuringutes oli alfaepoetiini- ja platseeborühmades täheldatud keemiaravi intensiivsus alfaepoetiiniga ja platseeboga ravitud patsientidel sarnane neutrofiilide aja kõveraalse pindala poolest, samuti nende patsientide sarnane osakaalu poolest alfaepoetiiniga ravitud ja platseeboga ravitud rühmades, kus neutrofiilide absoluutarv langes alla 1 000 ja 500 raku/ μ l.

Prospektiivses randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus, mis viidi läbi 375 aneemiaga patsiendil, kellel olid erinevad mittemüeloidsed pahaloomulised kasvajakasvaja ja kes said ilma platinata keemiaravi, esines aneemiaga seotud tüsistuste (nt väsimus, energia vähenemine, aktiivsuse vähenemine) oluline vähenemine, mõõdetuna järgmiste instrumentide ja skaaladega:

vähiraviga seotud aneemia funktsionaalse hinnangu (*Functional Assessment of Cancer Therapy-Anaemia*; FACT-An) üldskaala, FACT-Ani väsimuse skaala ja vähi lineaarne analoogskaala (*Cancer Linear Analogue Scale*; CLAS). Kahes väiksemas randomiseeritud platseebokontrolliga uuringus ei näidatud olulist paranemist elukvaliteedi parameetrites ei EORTC-QLQ-C30 ega CLAS-i skaalal.

Elulemust ja tuumori progresseerumist on uuritud viies suures kontrollrühmadega uuringus, kus osales kokku 2833 patsienti. Neli uuringut olid topeltpimedad platseebokontrolliga uuringud ja üks oli avatud uuring. Uuringutesse kaasati kas keemiaravi saavaid patsiente (kaks uuringut) või neid patsiendipopulatsioone, kelle puhul ESA-d ei ole näidustatud: aneemiat põdevad vähiga patsiendid, kes ei saa keemiaravi, ning pea- ja kaelapiirkonna vähiga patsiendid, kes saavad kiiritusravi. Soovitud hemoglobiini kontsentratsioon kahes uuringus oli > 13 g/dl (8,1 mmol/l); ülejäänud kolmes uuringus oli see 12...14 g/dl (7,5...8,7 mmol/l). Avatud uuringus puudus üldise elulemuse erinevus inimese rekombinantse erütropoetiini rühma ja kontrollrühmade vahel. Neljas platseebokontrolliga uuringus olid üldise elulemuse riskitiheduste suhted vahemikus 1,25...2,47 kontrollrühmade kasuks. Need uuringud on näidanud kontrollrühmadega võrreldes püsivat, teadmata põhjusega statistiliselt olulist suuremat suremust erinevate levinud vähkidega patsientide seas, kes kaasuva aneemia tõttu saavad inimese rekombinantset erütropoetiini. Uuringute üldist elulemustulemust ei olnud võimalik rahuldavalt seletada tromboosi ja teiste seotud tüsistuste esinemissageduse erinevustega inimese rekombinantset erütropoetiini saava rühma ja kontrollrühma vahel.

Patsiendi tasandi andmeanalüüs on tehtud enam kui 13 900 vähihaige patsiendi kohta (keemia-, kiiritus-, keemia- ja kiiritusravi või ravi puudumine), kes osalesid 53 kontrollitud kliinilises uuringus mitme eri epoetiiniga. Üldise elulemuse andmete metaanalüüsil oli riskitiheduste suhte hinnanguline skoor 1,06, kontrollrühmade kasuks (95% CI: 1,00; 1,12; 53 uuringut ja 13 933 patsienti) ning kõigi keemiaravi saavate vähihaigete patsientide osas oli üldine elulemuse riskitiheduste suhe 1,04 (95% CI: 0,97; 1,11; 38 uuringut ja 10 441 patsienti). Metaanalüüsid osutavad järjepidevalt ja oluliselt suuremale trombemboolsete tüsistuste suhtelisele riskile inimese rekombinantset erütropoetiini saavatel vähihaigetel patsientidel (vt lõik 4.4).

Avatud mitmekeskuseline randomiseeritud uuring viidi läbi 2 098 metastaatilise rinnavähi ja aneemiaga naisega, kes said esimese või teise valiku keemiaravi. See oli mittehalvemuse uuring, mille eesmärk oli välistada kasvaja progresseerumise või surma riski 15%-line suurenemine alfaepoetiini pluss standardravi saavatel patsientidel võrreldes üksnes standardravi saavate patsientidega. Kliiniliste andmete kogumise lõpu seisuga oli progressioonivaba elulemuse (*progression free survival*, PFS) mediaan uurija antud haiguse progresseerumise hinnangu kohaselt kummaski rühmas 7,4 kuud (HR 1,09; 95% CI: 0,99; 1,20), mis näitas, et uuringu eesmärki ei saavutatud. Erütrotsüütide ülekandeid sai alfaepoetiini pluss standardravi rühmas oluliselt vähem patsiente (5,8% vs. 11,4%), ent samas esines alfaepoetiini pluss standardravi rühmas oluliselt rohkem trombootilisi vaskulaarseid sündmusi (2,8% vs. 1,4%). Lõppanalüüsi ajal teatati 1653 surmast. Üldise elulemuse mediaan oli alfaepoetiini pluss standardravi rühmas 17,8 kuud võrreldes 18,0 kuuga ainult standardravi rühmas (HR 1,07; 95% CI: 0,97; 1,18). Uurija antud haiguse progresseerumise hinnangul põhinev mediaanaeg haiguse progresseerumiseni (*median time to progression*, TTP) oli alfaepoetiini pluss standardravi rühmas 7,5 kuud ja ainult standardravi rühmas 7,5 kuud (HR 1,099; 95% CI: 0,998; 1,210). Sõltumatu hindamiskomitee antud haiguse progresseerumise hinnangul põhinev TTP mediaan oli alfaepoetiini pluss standardravi rühmas 8,0 kuud ja ainult standardravi rühmas 8,3 kuud (HR 1,033; 95% CI: 0,924; 1,156).

Autoloogne vere eelneva kogumise programm

Alfaepoetiini toimet autoloogse veredoonorluse soodustamisel madala hematokritiga patsientidel ($\leq 39\%$, rauapuudusest tuleneva aneemiata), kes olid suure ortopeedilise operatsiooni ootel, hinnati topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus 204 patsiendil, ja ühekordselt pimendatud platseebokontrolliga uuringus 55 patsiendil.

Topeltpimedas uuringus raviti patsiente alfaepoetiini annusega 600 RÜ/kg või platseeboga intravenoosselt üks kord ööpäevas iga 3...4 päeva tagant 3 nädala jooksul (kokku 6 annust). Üldiselt said alfaepoetiiniga ravi saavad patsiendid eeldeponeerida oluliselt rohkem vereühikuid (4,5 ühikut) kui platseeboga ravitud patsiendid (3,0 ühikut).

Ühekordselt pimendatud uuringus raviti patsiente alfaepoetiini annusega 300 RÜ/kg või 600 RÜ/kg või platseeboga intravenoosselt üks kord ööpäevas iga 3...4 päeva tagant 3 nädala jooksul (kokku 6 annust). Ka siin said alfaepoetiiniga ravi saavad patsiendid eeldeponeerida oluliselt rohkem vereühikuid (alfaepoetiin 300 RÜ/kg = 4,4 ühikut; alfaepoetiin 600 RÜ/kg = 4,7 ühikut) kui platseeboga ravitud patsiendid (2,9 ühikut).

Alfaepoetiiniga ravi vähendas allogeense verega kokkupuute riski 50% võrreldes alfaepoetiini mittesaavate patsientidega.

Suur plaaniline ortopeediline operatsioon

Alfaepoetiini (300 RÜ/kg või 100 RÜ/kg) toimet allogeense vereülekande vajadusele hinnati platseebokontrolliga topeltpimedas kliinilises uuringus rauapuudusaneemiata täiskasvanud patsientidel, kes olid suure plaanilise ortopeedilise puusa- või põlveoperatsiooni ootel. Alfaepoetiini manustati subkutaanselt 10 päeva enne operatsiooni, operatsiooni päeval ning neli päeva pärast operatsiooni. Patsiendid stratifitseeriti vastavalt nende ravieelsele hemoglobiinile (≤ 10 g/dl, > 10 kuni ≤ 13 g/dl ja > 13 g/dl).

Alfaepoetiin 300 RÜ/kg vähendas oluliselt allogeense vereülekande riski patsientidel, kelle ravieelne hemoglobiin oli > 10 kuni ≤ 13 g/dl. Kuusteist protsenti alfaepoetiini 300 RÜ/kg, 23% alfaepoetiini 100 RÜ/kg annusega ja 45% platseeboga ravitud patsientidest vajasis vereülekannet.

Avatud paralleelrühmadega uuring rauapuuduseta täiskasvanud patsientidel, kelle ravieelne hemoglobiinikontsentratsioon oli ≥ 10 kuni ≤ 13 g/dl ja kes olid suure ortopeedilise puusa- või põlveoperatsiooni ootel, ja kus võrreldi alfaepoetiin 300 RÜ/kg annuse subkutaanset manustamist üks kord ööpäevas 10 päeva enne operatsiooni, operatsiooni päeval ja neli päeva pärast operatsiooni, ja alfaepoetiin 600 RÜ/kg annuse subkutaanset manustamist üks kord nädalas 3 nädalat enne operatsiooni ja operatsiooni päeval.

Ravieelsest ajast kuni operatsioonieelse ajani oli hemoglobiiniväärtuste keskmine suurenemine 600 RÜ/kg nädalas saavas rühmas (1,44 g/dl) kaks korda suurem kui 300 RÜ/kg ööpäevas saanute rühmas (0,3 g/dl). Keskmised hemoglobiinikontsentratsioonid olid kogu operatsioonijärgsel perioodil kahe ravirühma vahel sarnased.

Mõlemas ravirühmas täheldatud erütropoetiline vastus andis tulemuseks sarnased vereülekannete määrad (16% 600 RÜ/kg üks kord nädalas rühmas ja 20% 300 RÜ/kg üks kord ööpäevas rühmas).

Madala või 1. keskastme riskiga MDS-iga täiskasvanud patsientide ravi

Randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga mitmekeskuselises uuringus hinnati alfaepoetiini efektiivsust ja ohutust aneemiat põdevatel, madala või 1. keskastme riskiga MDS-iga täiskasvanutel.

Uuritavad rühmitati valimitesse sõeluuringul määratud seerumi erütropoetiinisalduse (sEPO) ja eelnevate vereülekannete alusel. < 200 mÜ/ml valimi olulisemad ravieelsed näitajad on esitatud allolevas tabelis.

Ravieelsed näitajad uuritavatel, kelle sEPO oli sõeluuringul < 200 mÜ/ml		
	Randomiseeritud	
	Alfaepoetiin	Platseebo
Kokku (N) ^b	85 ^a	45
sEPO sõeluuringul: < 200 mÜ/ml (N)	71	39
Hemoglobiin (g/l)		
N	71	39
Keskmine	92,1 (8,57)	92,1 (8,51)
Mediaan	94,0	96,0
Vahemik	(71, 109)	(69, 105)
Keskliste 95% CI	(90,1; 94,1)	(89,3; 94,9)
Eelnevad vereülekanded		
N	71	39
Jah	31 (43,7%)	17 (43,6%)
≤ 2 ühikut erütrotsüüte	16 (51,6%)	9 (52,9%)
> 2 ja ≤ 4 ühikut erütrotsüüte	14 (45,2%)	8 (47,1%)
> 4 ühikut erütrotsüüte	1 (3,2%)	0
Ei	40 (56,3%)	22 (56,4%)
^a ühel uuritaval puudusid sEPO andmed		
^b < 200 mÜ/ml valimis oli alfaepoetiini rühmas 13 uuritavat ja platseeborühmas 6 uuritavat.		

Erütroidvastuse määratlemisel lähtuti Rahvusvahelise Töörühma (*International Working Group, IWG*) 2006. a kriteeriumitest: hemoglobiinisalduse suurenemine $\geq 1,5$ g/dl võrreldes ravieelsete näitajatega või ülekantavate RBC-ühikute vähendamine vähemalt 4 ühiku võrra (kogu arv) iga 8 nädala järel võrreldes kaheksa ravieelse nädalaga ning ravivastuse kestus vähemalt 8 nädalat.

Uuringu esimesel 24 nädalal tekkis alfaepoetiinirühmas erütroidvastus 27/85 (31,8%) uuritaval vs. 2/45 (4,4%) uuritaval platseeborühmas ($p < 0,001$). Kõik ravivastusega uuritavad olid sõeluuringul sEPO < 200 mÜ/l valimis. Selles valimis tekkis 20/40 (50%) uuritaval, kellele ei olnud eelnevalt vereülekannet tehtud, esimese 24 nädala jooksul erütroidvastus, võrreldes 7/31 (22,6%) uuritavaga, kellel oli anamneesis vereülekanne (kaks eelneva vereülekande anamneesiga uuritavat saavutasid esmase tulemusnäitaja, milleks oli ülekantavate RBC-ühikute vähendamine vähemalt 4 ühiku võrra [kogu arv] iga 8 nädala järel võrreldes 8 ravieelse nädalaga).

Mediaanaeg ravi algusest kuni esimese vereülekandeni oli alfaepoetiinirühmas statistiliselt oluliselt pikem kui platseeborühmas (49 päeva vs. 37 päeva; $p = 0,046$). Pärast 4-nädalast ravi pikenes aeg esimese vereülekandeni alfaepoetiinirühmas veelgi (142 päeva vs. 50 päeva; $p = 0,007$). Alfaepoetiinirühmas vähenes vereülekannet saanud uuritavate osakaal 51,8%-lt (seisuga 8 nädalat enne ravi algust) 24,7%-le (16...24. ravinädala seisuga) võrreldes platseeborühmaga, kus vereülekannete arv suurenes samal ajaperioodil 48,9%-lt 54,1%-ni.

Lapsed

Krooniline neerupuudulikkus

Alfaepoetiini hinnati avatud, randomiseerimata, avatud annusevahemikuga 52-nädalases kliinilises uuringus kroonilise neerupuudulikkusega lastel, kes said hemodialüüsi. Uuringusse kaasatud patsientide mediaanvanus oli 11,6 aastat (vahemik 0,5...20,1 aastat).

Alfaepoetiini manustati dialüüsijärgselt intravenoosselt 75 RÜ/kg/nädalas 2 või 3 jagatud annusena, tiitrituna 75 RÜ/kg/nädalas 4-nädalaste intervallidega (maksimaalselt kuni 300 RÜ/kg/nädalas), et saavutada hemoglobiinisalduse suurenemine 1 g/dl/kuus. Soovitud hemoglobiini kontsentratsioonivahemik oli 9,6...11,2 g/dl. Kaheksakümmend üks protsenti patsientidest saavutas soovitud hemoglobiini kontsentratsiooni. Mediaanaeg sihtväärtuseni oli 11 nädalat ning mediaanannus sihtväärtusel oli 150 RÜ/kg/nädalas. Sihtväärtuse saavutanud patsientidest 90% said ravimit 3 korda nädalas.

52 nädala järel osales uuringus veel 57% patsientidest, kes said ravimit mediaanannuses 200 RÜ/kg/nädalas.

Kliinilised andmed subkutaanse manustamise kohta lastel on piiratud. Viies väikeses avatud kontrollrühmata uuringus (patsientide arv 9...22, kokku N = 72) manustati lastele alfaepoetiini subkutaanselt, algannus 100 RÜ/kg/nädalas kuni 150 RÜ/kg/nädalas; annust võis suurendada kuni 300 RÜ/kg-ni nädalas. Neis uuringutes oli suurem osa patsientidest predialüüsi staadiumis (N = 44), 27 patsienti said peritoneaaldialüüsi ja 2 hemodialüüsi, vanusevahemik oli 4 kuud kuni 17 aastat. Üldiselt võttes on uuringutel metodoloogilised piirangud, kuid ravi seostati positiivsete trendidega suuremate hemoglobiinikontsentratsioonide suunas. Ootamatutest kõrvaltoimetest ei teatatud (vt lõik 4.2).

Keemiaravist tingitud aneemia

Alfaepoetiini annust 600 RÜ/kg (manustatud intravenoosselt või subkutaanselt üks kord nädalas) hinnati randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga 16-nädalases uuringus ja randomiseeritud, kontrollrühmaga, avatud 20-nädalases uuringus aneemiaga lastel, kes said müelosupressiivset keemiaravi erinevate lapsea mittemüeloidsete pahaloomuliste kasvujate raviks.

16-nädalases uuringus (n = 222) ei olnud alfaepoetiiniga ravitud patsientide seas statistiliselt olulist paranemist patsiendi poolt teatatud või vanema poolt teatatud laste elukvaliteedi küsimustiku (*Paediatric Quality of Life Inventory*) või vähi mooduli (*Cancer Module*) skoorides võrreldes platseeboga (esmane efektiivsuse tulemusnäitaja). Lisaks ei esinenud alfaepoetiini ja platseeborühmade vahel statistilist erinevust nende patsientide osakaalus, kes vajasisid erütrotsüütide ülekandeid.

20-nädalases uuringus (n = 225) ei täheldatud olulist erinevust esimese efektiivsuse tulemusnäitajas, st nende patsientide osakaalus, kes vajasisid erütrotsüütide ülekannet pärast 28. päeva (62% alfaepoetiini saanud patsientidest vs. 69% standardravi saanud patsientidest).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Nahaaluse injektsiooni puhul saavutatakse seerumi erütropoetiini tippkontsentratsioon 12...18 tundi pärast annuse manustamist. Pärast mitme 600 RÜ/kg subkutaanse annuse igapäevast manustamist akumulatsiooni ei esinenud.

Erütropoetiini nahaaluse injektsiooni korral on ravimi absoluutne biosaadavus tervetel uuritavatel ligikaudu 20%.

Jaotumine

Keskmine jaotusruumala oli tervetel uuritavatel 49,3 ml/kg pärast intravenoosseid 50 ja 100 RÜ/kg annuseid. Pärast erütropoetiini intravenooset manustamist kroonilise neerupuudulikkusega patsientidele oli ühe annuse (12 RÜ/kg) manustamise järel jaotusruumala vahemikus 57...107 ml/kg ning mitme annuse (48...192 RÜ/kg) manustamise järel kuni 42...64 ml/kg. Seega on jaotusruumala veidi suurem kui plasmaruum.

Eritumine

Erütropoetiini poolväärtusaeg pärast mitme annuse intravenooset manustamist on tervetel uuritavatel ligikaudu 4 tundi. Subkutaanse manustamistee korral on poolväärtusaeg tervetel uuritavatel hinnanguliselt ligikaudu 24 tundi.

Keskmine CL/F 150 RÜ/kg 3 korda nädalas ja 40 000 RÜ üks kord nädalas skeemide puhul oli tervetel uuritavatel vastavalt 31,2 ja 12,6 ml/h/kg. Keskmine CL/F 150 RÜ/kg 3 korda nädalas ja 40 000 RÜ üks kord nädalas skeemide puhul oli aneemiaga vähihaigetel patsientidel vastavalt 45,8 ja 11,3 ml/h/kg. Suuremal osal keemiaravikuuridena saavatel aneemiaga vähihaigetel patsientidel oli CL/F pärast 40 000 RÜ annuse üks kord nädalas ja 150 RÜ/kg annuse 3 korda nädalas subkutaanset manustamist tervete uuritavatega võrreldes väiksem.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Tervetel uuritavatel täheldati annusega proportsionaalset seerumi erütropoetiini kontsentratsiooni suurenemist pärast 150 ja 300 RÜ/kg intravenooset manustamist 3 korda nädalas. 300 kuni 2 400 RÜ/kg ühekordsete subkutaansete erütropoetiini annuste manustamine andis tulemuseks lineaarse seose keskmise C_{max} -i ja annuse ning keskmise AUC-i ja annuse vahel. Tervetel uuritavatel ilmnes pöördvärdeline suhe näiva kliirensi ja annuse vahel.

Uuringutes, kus vaadeldi manustamisintervalli pikendamist (40 000 RÜ üks kord nädalas ja 80 000, 100 000 ja 120 000 RÜ kaks korda nädalas), täheldati püsikontsentratsiooni seisundis lineaarset, aga annusega mitteproportsionaalset suhet keskmise C_{max} -i ja annuse ning keskmise AUC-i ja annuse vahel.

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised suhted

Erütropoetiinid avaldavad annusega seotud ja manustamisteedega mitteseotud toimet hematoloogilistele parameetritele.

Lapsed

Kroonilise neerupuudulikkusega lastel on pärast erütropoetiini mitme intravenoosse annuse manustamist teatatud umbes 6,2...8,7-tunnisest poolväärtusajast. Erütropoetiinide farmakokineetika profiil lastel ja noorukitel näib olevat sarnane täiskasvanute omaga.

Farmakokineetilised andmed vastsündinute kohta on piiratud.

Uuring, mis viidi läbi seitsmel väga madala sünnikaaluga enneaegsel vastsündinul ja 10 tervel täiskasvanul, kes said i.v. erütropoetiini, viitas tõenäosusele, et enneaegsetel vastsündinutel oli jaotusruumala ligikaudu 1,5...2 korda suurem kui tervetel täiskasvanutel ja kliirens ligikaudu 3 korda suurem kui tervetel täiskasvanutel.

Neerufunktsiooni kahjustus

Kroonilise neerupuudulikkusega patsientidel on intravenooselt manustatud erütropoetiini poolväärtusaeg tervete uuritavatega võrreldes pisut pikem, ligikaudu 5 tundi.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Koertel ja rottidel, kuid mitte ahvidel, läbi viidud korduvtoksilisuse uuringute alusel põhjustas ravi alfaepoetiiniga subkliinilist luuüdi fibroosi. Luuüdi fibroos on tuntud tüsistus kroonilise neerupuudulikkusega inimestel ja võib olla seotud sekundaarse hüperparatüreoidismiga või tundmatute faktoritega. Luuüdi fibroosi esinemissagedus ei olnud tõusnud hemodialüüsiga patsientide uuringus, keda raviti alfaepoetiiniga 3 aastat võrrelduna dialüüsipatsientide kontrollgrupiga, keda ei ravitud alfaepoetiiniga.

Alfaepoetiin ei kutsu bakterites esile geenimutatsioone (Amesi test), kromosoomiaberratsioone imetajate rakkudes, ei tekita mikrotoomasid hiirtel ega geenimutatsioone GHPRT lookuses.

Pikaajalisi kantserogeensuse uuringuid ei ole läbi viidud. Erialakirjanduses leiduvad vastuolulised teated, mis põhinevad *in vitro* leidudel inimese kasvaja proovidest, osutavad sellele, et erütropoetiinid võivad mängida rolli kasvaja vohamises. Selle olulisus kliinilises olukorras ei ole teada.

Inimese luuüdirakkude rakukultuurides stimuleerib alfaepoetiin spetsiifiliselt erütropoeesi ega mõjuta leukopoeesi. Alfaepoetiinil ei tuvastatud tsütotoksilisi toimeid luuüdirakkudele.

Loomkatsetes alfaepoetiiniga on täheldatud loote kaalu langust, ossifikatsiooni hilinemist ja loote suremuse tõusu juhul, kui ravimi annus nädala kohta ületas ligikaudu 20 korda inimesele soovitatavat annust nädala kohta. Antud muutusi on tõlgendatud sekundaarsetena, tingitud ema kehakaalu vähenemisest, ning selle olulisus inimestele on terapeutilisi annuseid arvestades teadmata.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Dinaatriumfosfaatdihüdraat
Naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat
Naatriumkloriid
Kaltsiumkloriididihüdraat
Polüsorbaat 20
Glütsiin
Leutsiin
Isoleutsiin
Treoniin
Glutamiidhape
Fenüülalaniin
Süstevesi
Naatriumhüdrosiid (pH reguleerimiseks)
Vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks)

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

30 kuud

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Sellest temperatuurivahemikku tuleb hoolikalt säilitada kuni ravimi patsiendile manustamiseni.

Hoida eeltäidetud süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

Ambulatoorseks kasutamiseks võib ravimi külmkapist välja võtta, ilma seda tagasi panemata, ja hoida kuni 3 päeva temperatuuril kuni 25 °C. Kui ravimit ei ole selle aja lõpuks ära kasutatud, tuleb see ära visata.

Mitte lasta külmuda, mitte loksutada.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Silapo 1 000 RÜ/0,3 ml süstelahus süstlis

0,3 ml süstelahust I tüüpi klaasist eeltäidetud süstlas, millel on fikseeritud terasnõel ja PTFE kattega kolbstopper, nõelakaitsega või ilma.

Iga pakend sisaldab 1 või 6 eeltäidetud süstalt.

Silapo 2 000 RÜ/0,6 ml süstelahus süstlis

0,6 ml süstelahust I tüüpi klaasist eeltäidetud süstlas, millel on fikseeritud terasnõel ja PTFE kattega kolbstopper, nõelakaitsega või ilma.

Iga pakend sisaldab 1 või 6 eeltäidetud süstalt.

Silapo 3 000 RÜ/0,9 ml süstelahus süstlis

0,9 ml süstelahust I tüüpi klaasist eeltäidetud süstlas, millel on fikseeritud terasnõel ja PTFE kattega kolbstopper, nõelakaitsega või ilma.

Iga pakend sisaldab 1 või 6 eeltäidetud süstalt.

Silapo 4 000 RÜ/0,4 ml süstelahus süstlis

0,4 ml süstelahust I tüüpi klaasist eeltäidetud süstlas, millel on fikseeritud terasnõel ja PTFE kattega kolbstopper, nõelakaitsega või ilma.

Iga pakend sisaldab 1 või 6 eeltäidetud süstalt.

Silapo 5 000 RÜ/0,5 ml süstelahus süstlis

0,5 ml süstelahust I tüüpi klaasist eeltäidetud süstlas, millel on fikseeritud terasnõel ja PTFE kattega kolbstopper, nõelakaitsega või ilma.

Iga pakend sisaldab 1 või 6 eeltäidetud süstalt.

Silapo 6 000 RÜ/0,6 ml süstelahus süstlis

0,6 ml süstelahust I tüüpi klaasist eeltäidetud süstlas, millel on fikseeritud terasnõel ja PTFE kattega kolbstopper, nõelakaitsega või ilma.

Iga pakend sisaldab 1 või 6 eeltäidetud süstalt.

Silapo 8 000 RÜ/0,8 ml süstelahus süstlis

0,8 ml süstelahust I tüüpi klaasist eeltäidetud süstlas, millel on fikseeritud terasnõel ja PTFE kattega kolbstopper, nõelakaitsega või ilma.

Iga pakend sisaldab 1 või 6 eeltäidetud süstalt.

Silapo 10 000 RÜ/1 ml süstelahus süstlis

1 ml süstelahust I tüüpi klaasist eeltäidetud süstlas, millel on fikseeritud terasnõel ja PTFE kattega kolbstopper, nõelakaitsega või ilma.

Iga pakend sisaldab 1 või 6 eeltäidetud süstalt.

Silapo 20 000 RÜ/0,5 ml süstelahus süstlis

0,5 ml süstelahust I tüüpi klaasist eeltäidetud süstlas, millel on fikseeritud terasnõel ja PTFE kattega kolbstopper, nõelakaitsega või ilma.

Iga pakend sisaldab 1, 4 või 6 eeltäidetud süstalt.

Silapo 30 000 RÜ/0,75 ml süstelahus süstlis

0,75 ml süstelahust I tüüpi klaasist eeltäidetud süstlas, millel on fikseeritud terasnõel ja PTFE kattega kolbstopper, nõelakaitsega või ilma.

Iga pakend sisaldab 1, 4 või 6 eeltäidetud süstalt.

Silapo 40 000 RÜ/1 ml süstelahus süstlis

1 ml süstelahust I tüüpi klaasist eeltäidetud süstlas, millel on fikseeritud terasnõel ja PTFE kattega kolbstopper, nõelakaitsega või ilma.

Iga pakend sisaldab 1, 4 või 6 eeltäidetud süstalt.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Silapo't ei tohi kasutada ja see tuleb ära visata juhul, kui

- sulgur on katki,
- vedelik on värvunud või seal on näha osakesi,
- vedelik lekib süstlist või suletud blisterpakendil on näha kondensatsiooni,
- te teate või arvate, et see on olnud kogemata läbi külmunud või
- on esinenud külmkapi rike.

Antud ravim on ainult ühekordseks kasutamiseks. Võtke igast süstlast vaid üks Silapo't annus.

Mitte loksutada.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Silapo 1 000 RÜ/0,3 ml süstelahus süstlis

EU/1/07/432/001 [1 süstel]
EU/1/07/432/002 [6 süstlit]
EU/1/07/432/023 [1 nõelakaitsega süstel]
EU/1/07/432/024 [6 nõelakaitsega süstlit]

Silapo 2 000 RÜ/0,6 ml süstelahus süstlis

EU/1/07/432/003 [1 süstel]
EU/1/07/432/004 [6 süstlit]
EU/1/07/432/025 [1 nõelakaitsega süstel]
EU/1/07/432/026 [6 nõelakaitsega süstlit]

Silapo 3 000 RÜ/0,9 ml süstelahus süstlis

EU/1/07/432/005 [1 süstel]
EU/1/07/432/006 [6 süstlit]
EU/1/07/432/027 [1 nõelakaitsega süstel]
EU/1/07/432/028 [6 nõelakaitsega süstlit]

Silapo 4 000 RÜ/0,4 ml süstelahus süstlis

EU/1/07/432/007 [1 süstel]
EU/1/07/432/008 [6 süstlit]
EU/1/07/432/029 [1 nõelakaitsega süstel]
EU/1/07/432/030 [6 nõelakaitsega süstlit]

Silapo 5 000 RÜ/0,5 ml süstelahus süstlis

EU/1/07/432/009 [1 süstel]
EU/1/07/432/010 [6 süstlit]
EU/1/07/432/031 [1 nõelakaitsega süstel]
EU/1/07/432/032 [6 nõelakaitsega süstlit]

Silapo 6 000 RÜ/0,6 ml süstelahus süstlis

EU/1/07/432/011 [1 süstel]
EU/1/07/432/012 [6 süstlit]
EU/1/07/432/012 [1 nõelakaitsega süstel]
EU/1/07/432/033 [6 nõelakaitsega süstlit]

Silapo 8 000 RÜ/0,8 ml süstelahus süstlis

EU/1/07/432/013 [1 süstel]
EU/1/07/432/014 [6 süstlit]
EU/1/07/432/035 [1 nõelakaitsega süstel]
EU/1/07/432/036 [6 nõelakaitsega süstlit]

Silapo 10 000 RÜ/1 ml süstelahus süstlis

EU/1/07/432/015 [1 süstel]

EU/1/07/432/016 [6 süstlit]

EU/1/07/432/037 [1 nõelakaitsega süstel]

EU/1/07/432/038 [6 nõelakaitsega süstlit]

Silapo 20 000 RÜ/0,5 ml süstelahus süstlis

EU/1/07/432/017 [1 süstel]

EU/1/07/432/020 [4 süstlit]

EU/1/07/432/039 [1 nõelakaitsega süstel]

EU/1/07/432/040 [4 nõelakaitsega süstlit]

EU/1/07/432/045 [6 nõelakaitsega süstlit]

Silapo 30 000 RÜ/0,75 ml süstelahus süstlis

EU/1/07/432/018 [1 süstel]

EU/1/07/432/021 [4 süstlit]

EU/1/07/432/041 [1 nõelakaitsega süstel]

EU/1/07/432/042 [4 nõelakaitsega süstlit]

EU/1/07/432/046 [6 nõelakaitsega süstlit]

Silapo 40 000 RÜ/1 ml süstelahus süstlis

EU/1/07/432/019 [1 süstel]

EU/1/07/432/022 [4 süstlit]

EU/1/07/432/043 [1 nõelakaitsega süstel]

EU/1/07/432/044 [4 nõelakaitsega süstlit]

EU/1/07/432/047 [6 nõelakaitsega süstlit]

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 18. detsember 2007

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 20. detsember 2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

Norbitec GmbH
Pinnauallee 4
D-25436 Uetersen
Saksamaa

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Silapo 1 000 RÜ/0,3 ml süstelahus süstlis
dzeetaepoetiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 eeltäidetud süstal sisaldab 1 000 RÜ dzeetaepoetiini

3. ABIAINED

Dinaatriumfosfaatdihüdraat, naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat, naatriumkloriid, kaltsiumkloriididihüdraat, polüsorbaat 20, glütsiin, leutsiin, isoleutsiin, treoniin, glutamiinhape, fenüülalaniin, süstevesi, naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks), vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks).

Sisaldab fenüülalaniini, lisainfot vt pakendi infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus süstlis.

1 nõelakaitseta süstel 0,3 ml süstelahusega
6 nõelakaitseta süstlit 0,3 ml süstelahusega
1 nõelakaitsega süstel 0,3 ml süstelahusega
6 nõelakaitsega süstlit 0,3 ml süstelahusega

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanseks või intravenosseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Mitte loksutada.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte hoida sügavkülmas.
Hoida eeltäidetud süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/432/001 [1 süstel]
EU/1/07/432/002 [6 süstlit]
EU/1/07/432/023 [1 nõelakaitsega süstel]
EU/1/07/432/024 [6 nõelakaitsega süstlit]

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Silapo 1 000 RÜ

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

SÜSTLA ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Silapo 1 000 RÜ süstimiseks
dzeetaepoetiin
I.v. ja s.c. kasutus

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1 000 RÜ/0,3 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Silapo 2 000 RÜ/0,6 ml süstelahus süstlis
dzeetaepoetiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 eeltäidetud süstal sisaldab 2 000 RÜ dzeetaepoetiini

3. ABIAINED

Dinaatriumfosfaatdihüdraat, naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat, naatriumkloriid, kaltsiumkloriididihüdraat, polüsorbaat 20, glütsiin, leutsiin, isoleutsiin, treoniin, glutamiinhape, fenüülalaniin, süstevesi, naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks), vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks).

Sisaldab fenüülalaniini, lisainfot vt pakendi infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus süstlis.

1 nõelakaitseta süstel 0,6 ml süstelahusega
6 nõelakaitseta süstlit 0,6 ml süstelahusega
1 nõelakaitsega süstel 0,6 ml süstelahusega
6 nõelakaitsega süstlit 0,6 ml süstelahusega

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanseks või intravenosseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Mitte loksutada.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte hoida sügavkülmas.
Hoida eeltäidetud süstel välispakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/432/003 [1 süstel]
EU/1/07/432/004 [6 süstlit]
EU/1/07/432/025 [1 nõelakaitsega süstel]
EU/1/07/432/026 [6 nõelakaitsega süstlit]

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Silapo 2 000 RÜ

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

SÜSTLA ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Silapo 2 000 RÜ süstimiseks
dzeetaepoetiin
I.v. ja s.c. kasutus

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

2 000 RÜ/0,6 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Silapo 3 000 RÜ/0,9 ml süstelahus süstlis
dzeetaepoetiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 eeltäidetud süstal sisaldab 3 000 RÜ dzeetaepoetiini

3. ABIAINED

Dinaatriumfosfaatdihüdraat, naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat, naatriumkloriid, kaltsiumkloriididihüdraat, polüsorbaat 20, glütsiin, leutsiin, isoleutsiin, treoniin, glutamiinhape, fenüülalaniin, süstevesi, naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks), vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks).

Sisaldab fenüülalaniini, lisainfot vt pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus süstlis.

1 nõelakaitseta süstel 0,9 ml süstelahusega
6 nõelakaitseta süstlit 0,9 ml süstelahusega
1 nõelakaitsega süstel 0,9 ml süstelahusega
6 nõelakaitsega süstlit 0,9 ml süstelahusega

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanseks või intravenosseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Mitte loksutada.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte hoida sügavkülmas.
Hoida eeltäidetud süstel välispakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/432/005 [1 süstel]
EU/1/07/432/006 [6 süstlit]
EU/1/07/432/027 [1 nõelakaitsega süstel]
EU/1/07/432/028 [6 nõelakaitsega süstlit]

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Silapo 3 000 RÜ

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

SÜSTLA ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Silapo 3 000 RÜ süstimiseks
dzeetaepoetiin
I.v. ja s.c. kasutus

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

3 000 RÜ/0,9 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Silapo 4 000 RÜ/0,4 ml süstelahus süstlis
dzeetaepoetiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 eeltäidetud süstal sisaldab 4 000 RÜ dzeetaepoetiini

3. ABIAINED

Dinaatriumfosfaatdihüdraat, naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat, naatriumkloriid, kaltsiumkloriididihüdraat, polüsorbaat 20, glütsiin, leutsiin, isoleutsiin, treoniin, glutamiinhape, fenüülalaniin, süstevesi, naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks), vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks).

Sisaldab fenüülalaniini, lisainfot vt pakendi infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus süstlis.

1 nõelakaitseta süstel 0,4 ml süstelahusega
6 nõelakaitseta süstlit 0,4 ml süstelahusega
1 nõelakaitsega süstel 0,4 ml süstelahusega
6 nõelakaitsega süstlit 0,4 ml süstelahusega

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanseks või intravenosseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Mitte loksutada.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte hoida sügavkülmas.
Hoida eeltäidetud süstel välispakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/432/007 [1 süstel]
EU/1/07/432/008 [6 süstlit]
EU/1/07/432/029 [1 nõelakaitsega süstel]
EU/1/07/432/030 [6 nõelakaitsega süstlit]

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Silapo 4 000 RÜ

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

SÜSTLA ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Silapo 4 000 RÜ süstimiseks
dzeetaepoetiin
I.v. ja s.c. kasutus

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

4 000 RÜ/0,4 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Silapo 5 000 RÜ/0,5 ml süstelahus süstlis
dzeetaepoetiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 eeltäidetud süstal sisaldab 5 000 RÜ dzeetaepoetiini

3. ABIAINED

Dinaatriumfosfaatdihüdraat, naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat, naatriumkloriid, kaltsiumkloriididihüdraat, polüsorbaat 20, glütsiin, leutsiin, isoleutsiin, treoniin, glutamiinhape, fenüülalaniin, süstevesi, naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks), vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks).

Sisaldab fenüülalaniini, lisainfot vt pakendi infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus süstlis.

1 nõelakaitseta süstel 0,5 ml süstelahusega
6 nõelakaitseta süstlit 0,5 ml süstelahusega
1 nõelakaitsega süstel 0,5 ml süstelahusega
6 nõelakaitsega süstlit 0,5 ml süstelahusega

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanseks või intravenosseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Mitte loksutada.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte hoida sügavkülmas.
Hoida eeltäidetud süstel välispakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/432/009 [1 süstel]
EU/1/07/432/010 [6 süstlit]
EU/1/07/432/031 [1 nõelakaitsega süstel]
EU/1/07/432/032 [6 nõelakaitsega süstlit]

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Silapo 5 000 RÜ

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-võõtkood

Lisatud on 2D-võõtkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

SÜSTLA ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Silapo 5 000 RÜ süstimiseks
dzeetaepoetiin
I.v. ja s.c. kasutus

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

5 000 RÜ/0,5 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Silapo 6 000 RÜ/0,6 ml süstelahus süstlis
dzeetaepoetiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 eeltäidetud süstal sisaldab 6 000 RÜ dzeetaepoetiini

3. ABIAINED

Dinaatriumfosfaatdihüdraat, naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat, naatriumkloriid, kaltsiumkloriididihüdraat, polüsorbaat 20, glütsiin, leutsiin, isoleutsiin, treoniin, glutamiinhape, fenüülalaniin, süstevesi, naatriumhüdrosiid (pH reguleerimiseks), vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks).

Sisaldab fenüülalaniini, lisainfot vt pakendi infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus süstlis.

1 nõelakaitseta süstel 0,6 ml süstelahusega
6 nõelakaitseta süstlit 0,6 ml süstelahusega
1 nõelakaitsega süstel 0,6 ml süstelahusega
6 nõelakaitsega süstlit 0,6 ml süstelahusega

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaaneks või intravenoosseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Mitte loksutada.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte hoida sügavkülmas.
Hoida eeltäidetud süstel välispakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/432/011 [1 süstel]
EU/1/07/432/012 [6 süstlit]
EU/1/07/432/012 [1 nõelakaitsega süstel]
EU/1/07/432/033 [6 nõelakaitsega süstlit]

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Silapo 6 000 RÜ

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

SÜSTLA ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Silapo 6 000 RÜ süstimiseks
dzeetaepoetiin
I.v. ja s.c. kasutus

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6 000 RÜ/0,6 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Silapo 8 000 RÜ/0,8 ml süstelahus süstlis
dzeetaepoetiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 eeltäidetud süstal sisaldab 8 000 RÜ dzeetaepoetiini

3. ABIAINED

Dinaatriumfosfaatdihüdraat, naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat, naatriumkloriid, kaltsiumkloriididihüdraat, polüsorbaat 20, glütsiin, leutsiin, isoleutsiin, treoniin, glutamiinhape, fenüülalaniin, süstevesi, naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks), vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks).

Sisaldab fenüülalaniini, lisainfot vt pakendi infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus süstlis.

1 nõelakaitseta süstel 0,8 ml süstelahusega
6 nõelakaitseta süstlit 0,8 ml süstelahusega
1 nõelakaitsega süstel 0,8 ml süstelahusega
6 nõelakaitsega süstlit 0,8 ml süstelahusega

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanseks või intravenoosseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Mitte loksutada.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte hoida sügavkülmas.
Hoida eeltäidetud süstel välispakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/432/013 [1 süstel]
EU/1/07/432/014 [6 süstlit]
EU/1/07/432/035 [1 nõelakaitsega süstel]
EU/1/07/432/036 [6 nõelakaitsega süstlit]

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Silapo 8 000 RÜ

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

SÜSTLA ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Silapo 8 000 RÜ süstimiseks
dzeetaepoetiin
I.v. ja s.c. kasutus

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

8 000 RÜ/0,8 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Silapo 10 000 RÜ/1 ml süstelahus süstlis
dzeetaepoetiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 eeltäidetud süstal sisaldab 10 000 RÜ dzeetaepoetiini

3. ABIAINED

Dinaatriumfosfaatdihüdraat, naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat, naatriumkloriid, kaltsiumkloriididihüdraat, polüsorbaat 20, glütsiin, leutsiin, isoleutsiin, treoniin, glutamiinhape, fenüülalaniin, süstevesi, naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks), vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks).

Sisaldab fenüülalaniini, lisainfot vt pakendi infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus süstlis.

1 nõelakaitseta süstel 1 ml süstelahusega
6 nõelakaitseta süstlit 1 ml süstelahusega
1 nõelakaitsega süstel 1 ml süstelahusega
6 nõelakaitsega süstlit 1 ml süstelahusega

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanseks või intravenoosseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Mitte loksutada.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte hoida sügavkülmas.
Hoida eeltäidetud süstel välispakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/432/015 [1 süstel]
EU/1/07/432/016 [6 süstlit]
EU/1/07/432/037 [1 nõelakaitsega süstel]
EU/1/07/432/038 [6 nõelakaitsega süstlit]

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Silapo 10 000 RÜ

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

SÜSTLA ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Silapo 10 000 RÜ süstimiseks
dzeetaepoetiin
I.v. ja s.c. kasutus

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

10 000 RÜ/1 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Silapo 20 000 RÜ/0,5 ml süstelahus süstlis
dzeetaepoetiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 eeltäidetud süstal sisaldab 20 000 RÜ dzeetaepoetiini

3. ABIAINED

Dinaatriumfosfaatdihüdraat, naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat, naatriumkloriid, kaltsiumkloriididihüdraat, polüsorbaat 20, glütsiin, leutsiin, isoleutsiin, treoniin, glutamiinhape, fenüülalaniin, süstevesi, naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks), vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks).

Sisaldab fenüülalaniini, lisainfot vt pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus süstlis.

1 nõelakaitseta süstel 0,5 ml süstelahusega
4 nõelakaitseta süstlit 0,5 ml süstelahusega
1 nõelakaitsega süstel 0,5 ml süstelahusega
4 nõelakaitsega süstlit 0,5 ml süstelahusega
6 nõelakaitsega süstlit 0,5 ml süstelahusega

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanseks või intravenoosseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Mitte loksutada.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte hoida sügavkülmas.
Hoida eeltäidetud süstel välispakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/432/017 [1 süstel]
EU/1/07/432/020 [4 süstlit]
EU/1/07/432/039 [1 nõelakaitsega süstel]
EU/1/07/432/040 [4 nõelakaitsega süstlit]
EU/1/07/432/045 [6 nõelakaitsega süstlit]

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Silapo 20 000 RÜ

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN

NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

SÜSTLA ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Silapo 20 000 RÜ süstimiseks
dzeetaepoetiin
I.v. ja s.c. kasutus

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

20 000 RÜ/0,5 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Silapo 30 000 RÜ/0,75 ml süstelahus süstlis
dzeetaepoetiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 eeltäidetud süstal sisaldab 30 000 RÜ dzeetaepoetiini

3. ABIAINED

Dinaatriumfosfaatdihüdraat, naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat, naatriumkloriid, kaltsiumkloriididihüdraat, polüsorbaat 20, glütsiin, leutsiin, isoleutsiin, treoniin, glutamiinhape, fenüülalaniin, süstevesi, naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks), vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks).

Sisaldab fenüülalaniini, lisainfot vt pakendi infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus süstlis.

1 nõelakaitseta süstel 0,75 ml süstelahusega
4 nõelakaitseta süstlit 0,75 ml süstelahusega
1 nõelakaitsega süstel 0,75 ml süstelahusega
4 nõelakaitsega süstlit 0,75 ml süstelahusega
6 nõelakaitsega süstlit 0,75 ml süstelahusega

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanseks või intravenoosseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Mitte loksutada.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte hoida sügavkülmas.
Hoida eeltäidetud süstel välispakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/432/018 [1 süstel]
EU/1/07/432/021 [4 süstlit]
EU/1/07/432/041 [1 nõelakaitsega süstel]
EU/1/07/432/042 [4 nõelakaitsega süstlit]
EU/1/07/432/046 [6 nõelakaitsega süstlit]

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Silapo 30 000 RÜ

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN

NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

SÜSTLA ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Silapo 30 000 RÜ süstimiseks
dzeetaepoetiin
I.v. ja s.c. kasutus

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

30 000 RÜ/0,75 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Silapo 40 000 RÜ/1 ml süstelahus süstlis
dzeetaepoetiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 eeltäidetud süstal sisaldab 40 000 RÜ dzeetaepoetiini

3. ABIAINED

Dinaatriumfosfaatdihüdraat, naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat, naatriumkloriid, kaltsiumkloriididihüdraat, polüsorbaat 20, glütsiin, leutsiin, isoleutsiin, treoniin, glutamiinhape, fenüülalaniin, süstevesi, naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks), vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks).

Sisaldab fenüülalaniini, lisainfot vt pakendi infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus süstlis.

1 nõelakaitseta süstel 1 ml süstelahusega
4 nõelakaitseta süstlit 1 ml süstelahusega
1 nõelakaitsega süstel 1 ml süstelahusega
4 nõelakaitsega süstlit 1 ml süstelahusega
6 nõelakaitsega süstlit 1 ml süstelahusega

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanseks või intravenosseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Mitte loksutada.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte hoida sügavkülmas.
Hoida eeltäidetud süstel välispakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/432/019 [1 süstel]
EU/1/07/432/022 [4 süstlit]
EU/1/07/432/043 [1 nõelakaitsega süstel]
EU/1/07/432/044 [4 nõelakaitsega süstlit]
EU/1/07/432/047 [6 nõelakaitsega süstlit]

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Silapo 40 000 RÜ

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN

NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

SÜSTLA ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Silapo 40 000 RÜ süstimiseks
dzeetaepoetiin
I.v. ja s.c. kasutus

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

40 000 RÜ/1 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Silapo 1 000 RÜ/0,3 ml süstelahus süstlis
Silapo 2 000 RÜ/0,6 ml süstelahus süstlis
Silapo 3 000 RÜ/0,9 ml süstelahus süstlis
Silapo 4 000 RÜ/0,4 ml süstelahus süstlis
Silapo 5 000 RÜ/0,5 ml süstelahus süstlis
Silapo 6 000 RÜ/0,6 ml süstelahus süstlis
Silapo 8 000 RÜ/0,8 ml süstelahus süstlis
Silapo 10 000 RÜ/1 ml süstelahus süstlis
Silapo 20 000 RÜ/0,5 ml süstelahus süstlis
Silapo 30 000 RÜ/0,75 ml süstelahus süstlis
Silapo 40 000 RÜ/1 ml süstelahus süstlis

dzeetaepoetiin

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Silapo ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Silapo kasutamist
3. Kuidas Silapo't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Silapo't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Silapo ja milleks seda kasutatakse

Silapo sisaldab toimeainet dzeetaepoetiin. See on valk, mis stimuleerib luuüdis punaste vereliblede tootmist, mis sisaldavad hemoglobiini (ainet, mis transpordib hapnikku). Dzeetaepoetiin on inimvalk erütropoetiini koopia ning toimib samal viisil.

- **Silapo't kasutatakse neeruhaigusest põhjustatud sümptomaatilise aneemia raviks**
 - hemodialüüsi saavatel lastel
 - hemodialüüsi või peritoneaaldialüüsi saavatel täiskasvanutel
 - raske aneemiaga täiskasvanutel, kes ei saa veel dialüüsi.

Kui teil on neeruhaigus ja teie neerud ei tooda piisavalt erütropoetiini (vajalik punaste vereliblede tootmiseks), võib teil olla liiga vähe punaseid vereliblesid. Silapo on ette nähtud stimuleerima teie luuüdi, et see toodaks rohkem punaseid vereliblesid.

- **Silapo't kasutatakse aneemia raviks täiskasvanutel, kes saavad keemiaravi soliidtuumori, pahaloomulise lümfoomi või hulgmüeloomi (luuüdi vähiga) tõttu ja kes võivad vajada vereülekannet.** Silapo võib neil patsientidel vähendada vereülekannete vajadust.
- **Silapo't kasutatakse mõõduka aneemiaga täiskasvanutel, kes enne kirurgilist operatsiooni annavad teatud koguse verd,** et operatsiooni ajal või pärast seda saaks neile üle kanda nende oma verd. Kuna Silapo stimuleerib punaste vereliblede tootmist, võivad arstid neilt inimestelt rohkem verd võtta.

- **Silapo't kasutatakse mõõduka aneemiaga täiskasvanutel, kellel on tulemas suur ortopeediline operatsioon** (nt põlve- või puusaliigese asendamise operatsioon), et vähendada vajadust vereülekande järele.
- **Silapo't kasutatakse aneemia raviks täiskasvanutel, kellel on luuüdi häire, mis põhjustab raskeid häireid vererakkude loomes (müelodüsplastiline sündroom).** Silapo võib vähendada vereülekande vajadust.

2. Mida on vaja teada enne Silapo kasutamist

Silapo't ei tohi kasutada

- **kui olete dzeetaepoetiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;**
- **kui teil on diagnoositud isoleeritud erütrotsütaarne aplaasia** (luuüdi ei suuda toota piisavalt punaseid vereliblesid) pärast varasemat ravi mis tahes ravimiga, mis stimuleeris punaste vereliblede tootmist (sh Silapo). Vt lõik 4;
- **kui teil on kõrge vererõhk**, mis ei allu korralikult ravile;
- et stimuleerida teie punaste vereliblede tootmist (et arstid saaksid teilt rohkem verd võtta), **kui teile ei saa teha vereülekandeid omaenda verega** operatsiooni ajal või järel;
- **kui teil on tulemas suur plaaniline ortopeediline operatsioon** (nt puusa- või põlveliigese operatsioon) ja:
 - teil on raske südamehaigus
 - teil on raske häire veenides või arterites
 - teil on olnud hiljuti südameinfarkt või insult
 - te ei tohi võtta verd vedeldavaid ravimeid.

Silapo ei pruugi teile sobida. Rääkige sellest oma arstiga. Silapo'tga ravi ajal vajavad mõned inimesed ravimeid, et vähendada verehüüvete (trombide) tekkeriski. **Kui te ei tohi võtta verehüübimist pärssivaid ravimeid, siis ei tohi te Silapo't kasutada.**

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Silapo't kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Silapo ja muud ravimid, mis stimuleerivad punaste vereliblede tootmist, võivad suurendada verehüüvete (trombide) tekkeriski kõigil patsientidel. See risk võib olla suur, kui teil esineb muid trombide tekke (tromboosi) riskitegureid (nt kui teil on varem olnud verehüübeid, kui te olete ülekaaluline, kui teil on suhkurtõbi, kui teil on südamehaigus või kui te lamate pikka aega operatsiooni või haiguse tõttu). Rääkige oma arstile kõigest sellisest. Teie arst aitab otsustada, kas Silapo sobib teile.

Pidage nõu oma arstiga, kui midagi järgnevast kehtib teie kohta. Silapo võib teile sobida, aga arutage seda kõigepealt oma arstiga:

- **Kui te teate, et teil on või on olnud:**
 - kõrge vererõhk
 - epilepsiahood või krambid
 - maksahaigus
 - aneemia muudel põhjustel
 - porfüüria (harvaesinev verehaigus)
- **Kui te olete kroonilise neerupuudulikkusega patsient** ja eeskätt siis, kui teil puudub Silapo'tle korralik ravivastus, siis kontrollib teie arst teie Silapo't annust, sest Silapo't annuse korduv suurendamine ravivastuse puudumisel võib suurendada südameprobleemide või veresoonte probleemide tekkeriski ning suurendada müokardi infarkti, insuldi ja surma riski.

- **Kui te olete vähihaige**, siis arvestage, et punaste vereliblede tootmist stimuleerivad ravimid (nagu Silapo) võivad toimida kasvufaktoritena ning seetõttu teoreetiliselt mõjutada teie vähi progresseerumist. **Olenevalt teie individuaalsest seisundist võib olla eelistatav vereülekanne. Rääkige sellest oma arstiga.**
- **Kui te olete vähihaige**, siis arvestage, et Silapo't kasutamine võib põhjustada lühemat elulemust ja suuremat suremust pea- ja kaelapiirkonna vähi ning metastaatilise rinnavähiga patsientidel, kes saavad keemiaravi.
- Epoetiinraviga seoses on teatatud **rasketest nahareaktsioonidest**, sh Stevensi-Johnsoni sündroomist (SJS) ja toksilisest epidermaalsest nekrolüüsist (TEN), mis võivad olla eluohtlikud või surmavad.

SJS/TEN võib alguses avalduda kehatüvel punakate märklaualaadsete või ümarate laikudena, millel on sageli keskel villid. Tekkida võivad ka haavandid suus, kurgus, ninas, suguelunditel ja silmades (punased ja paistes silmad). Neile rasketele nahalöövetele eelneb sageli palavik ja/või gripilaadsed sümptomid. Nahalööve võib progresseeruda laiaulatuslikuks nahakoormiseks ja eluohtlikeks tüsistusteks.

Kui teil tekib raske nahalööve või mõni muu nimetatud nahasümptom, siis lõpetage Silapo't kasutamine ja võtke ühendust oma arstiga või pöörduge kohe mis tahes arsti poole.

Eriline ettevaatus on vajalik teiste punavereliblede tootmist stimuleerivate ravimitega:

Silapo on üks ravimitest, mis kuulub punavereliblede tootmist stimuleerivate ravimite gruppi, mis on toimelt sarnane sellega, mida inimese valgu erütropoetiin teeb. Teie raviarst kannab alati täpselt selle ravimi nimetuse teie haigusluku, mida teil kasutatakse.

Kui teile manustatakse muid sellesse ravimite rühma kuuluvaid ravimeid kui Silapo, siis rääkige enne selle kasutamist oma arsti või apteekriga.

Muud ravimid ja Silapo

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Kui te võtate ravimit, mis sisaldab tsüklosporiini (kasutatakse nt pärast neeru siirdamist), võib teie arst tellida vereproovid, et kontrollida tsüklosporiini taset Silapo't võtmise ajal.

Raua lisad ja muud vere stimulaatorid võivad suurendada Silapo efektiivsust. Teie arst otsustab, kas nende tarvitamine on õige.

Kui külastate haiglat, kliinikut või perearsti, siis öelge neile, et te saate ravi Silapo'tga. See võib mõjutada muid ravisid või analüüsitulemusi.

Rasedus ja imetamine

Pidage nõu oma arstiga, kui midagi järgnevast kehtib teie kohta. Silapo võib teile sobida, aga arutage seda kõigepealt oma arstiga.

- Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Puuduvad andmed Silapo võimaliku toime kohta meeste või naiste fertiilsusele.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Uuringuid ravimi toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole tehtud.

Silapo sisaldab fenüülalaniini

Ravim sisaldab kuni 0,5 mg fenüülalaniini ühes annuses. Fenüülalaniin võib olla kahjulik, kui teil on fenüülketonuuria, mis on harvaesinev geneetiline häire, mille korral fenüülalaniini ei lammutata ja see koguneb organismi.

Silapo sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

3. Kuidas Silapo’t kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Teie arst tegi vereanalüüsid ja otsustas, et te vajate Silapo’t.

Silapo’t võib manustada süstides:

- **kas** veeni või voolikusse, mis läheb veeni (intravenoosselt)
- **või** naha alla (subkutaanselt).

Teie arst otsustab, kuidas Silapo’t süstida. Tavaliselt teeb süste arst, meditsiiniõde või muu tervishoiutöötaja. Mõned inimesed, olenevalt sellest, miks nad vajavad ravi Silapo’ga, võivad hiljem ise õppida end naha alla süstima: vt *Juhised, kuidas Silapo’t endale süstida*.

Silapo’t ei tohi kasutada:

- pärast etiketil ja väliskarbil märgitud kõlblikkusaja möödumist
- kui te teate või arvate, et ravim on kogemata olnud läbikülmunud või
- kui teil on olnud külmkapi rike.

Teile manustatav Silapo’t annus oleneb teie kehakaalust kilogrammides. Teie aneemia põhjus on samuti üks teguritest, mida arst teile õige annuse määramisel arvestab.

Kui te kasutate Silapo’t, **jälgib arst regulaarselt teie vererõhku.**

Neeruhaigusega patsiendid

- Teie arst hoiab teie hemoglobiini kontsentratsiooni vahemikus 10...12 g/dl, sest kõrge hemoglobiinisaldus võib suurendada verehüüvete ja surma riski. Lastel tuleb hemoglobiinisaldust hoida vahemikus 9,5...11 g/dl.
- **Silapo’t soovitav algannus** täiskasvanutel ja lastel on 50 rahvusvahelist ühikut (RÜ) kehakaalu kilogrammi kohta (/kg). Seda manustatakse kolm korda nädalas.
- Peritoneaaldialüüsi patsientidele võib Silapo’t manustada kaks korda nädalas.
- Täiskasvanutele ja lastele manustatakse Silapo’t süstina kas veeni (intravenoosselt) või voolikuga, mis läheb veeni. Kui see ligipääsutee (veen või voolik) ei ole vabalt kättesaadaval, võib teie arst otsustada, et teile tuleb Silapo’t süstida naha alla (subkutaanselt). See hõlmab dialüüsipatsiente ja neid patsiente, kes veel dialüüsi ei saa.
- Teie arst teeb regulaarselt vereanalüüse, et näha, kuidas aneemia ravile reageerib ja võib muuta ravimi annust, kuid tavaliselt mitte sagedamini kui iga nelja nädala järel. Vältima peab hemoglobiinisalduse suurenemist üle 2 g/dl neljanädalase perioodi kohta.
- Kui aneemia on korrigeeritud, jätkab arst teie vere regulaarset analüüsimist. Teie Silapo’t annust ja manustamissagedust võib ravivastuse säilitamiseks edaspidi kohandada. Teie arst kasutab kõige väiksemat efektiivset annust teie aneemia sümptomite kontrolli all hoidmiseks.
- Kui teil puudub Silapo’le piisav ravivastus, siis arst kontrollib annust ja teavitab teid, kui teie Silapo’t annust on vaja muuta.

- Kui teie Silapo't manustamisintervallid on pikemad (harvem kui üks kord nädalas), siis ei pruugi teie hemoglobiinisaldus püsida piisav ja teie Silapo't annust või manustamissagedust võib olla vaja suurendada.
- Te võite enne ja pärast ravi Silapo'tga saada lisaks rauapreparaate, et ravi oleks tõhusam.
- Kui te saate Silapo'tga ravi alguses dialüüsi, siis võib olla vajalik muuta teie dialüüsiskeemi. Seda otsustab teie arst.

Täiskasvanud patsiendid, kes saavad keemiaravi

- Teie arst võib alustada Silapo-ravi, kui teie hemoglobiin on 10 g/dl või vähem.
- Teie arst hoiab teie hemoglobiini taseme vahemikus 10...12 g/dl, sest suur hemoglobiinisaldus võib suurendada verehüüvete ja surma riski.
- Algannus on **kas** 150 RÜ kehakaalu kilogrammi kohta kolm korda nädalas või 450 RÜ kehakaalu kilogrammi kohta üks kord nädalas.
- Silapo't manustatakse naha alla süstimise teel.
- Teie arst määrab vereanalüüse ja võib kohandada annust olenevalt sellest, kuidas teie aneemia Silapo'tga ravile reageerib.
- Te võite enne ja pärast ravi Silapo'tga saada lisaks rauapreparaate, et ravi oleks tõhusam.
- Pärast keemiaravi lõppu jätkub ravi Silapo'tga tavaliselt üks kuu.

Täiskasvanud, kes annetavad oma verd

- **Soovitav annus** on 600 RÜ kehakaalu kilogrammi kohta kaks korda nädalas.
- Silapo't süstitakse veeni kohe pärast vere annetamist 3 nädala vältel enne operatsiooni.
- Te võite enne ja pärast ravi Silapo'tga saada lisaks rauapreparaate, et ravi oleks tõhusam.

Täiskasvanud patsiendid enne plaanilist suurt ortopeedilist operatsiooni

- Soovitav annus on 600 RÜ/kg kord nädalas kehakaalu kilogrammi kohta.
- Silapo't manustatakse igal nädalal nahaaluse süstena kolme nädala vältel enne operatsiooni ja operatsioonipäeval.
- Juhtudel, kui operatsioonieelset raviperioodi tuleb meditsiinilisel vajadusel lühendada, manustatakse 300 RÜ/kg iga päev kuni 10 päeva vältel enne operatsiooni, operatsioonipäeval ja vahetult järgneva nelja päeva vältel.
- Kui vereanalüüsid näitavad operatsioonieelsel perioodil liiga kõrget hemoglobiinisaldust, siis ravi lõpetatakse.
- Teile võidakse anda Silapo't efektiivsuse suurendamiseks enne ja pärast ravi Silapo ka rauda sisaldavaid toidulisandeid.

Müelodüsplastilise sündroomiga täiskasvanud

- Kui teie vere hemoglobiinisaldus on 10 g/dl või vähem, võib teie arst alustada Silapo-ravi. Ravi eesmärk on hoida teie vere hemoglobiinisaldus vahemikus 10...12 g/dl, kuna suurema hemoglobiinisalduse korral suureneb verehüüvete tekkerisk ja surmaoht.
- Silapo't manustatakse nahaaluse süstena.
- Algannus on 450 RÜ kehakaalu kg kohta üks kord nädalas.
- Teie arst määrab vereanalüüse ja võib kohandada annust olenevalt sellest, kuidas teie aneemia Silapo-ravile reageerib.

Silapo't iseseisev süstimine naha alla

Ravi alustamisel süstib Silapo't teie tavaliselt meditsiinitöötaja. Hiljem võib teie arst soovitada, et teie või teie hooldaja õpiks ära, kuidas seda ise naha alla (subkutaanselt) süstida.

- **Ärge proovige süstida ennast ise, kui ei ole saanud selleks väljaõpet oma arstilt või meditsiiniõelt.**
- **Kasutage Silapo't alati täpselt nii, nagu on õpetanud teie arst või meditsiiniõde.**
- **Kasutage seda ravimit üksnes siis, kui seda on säilitatud õigesti (vt lõik 5).**
- **Enne kasutamist laske süstlal soojeneda toatemperatuurini. Selleks kulub tavaliselt 15 kuni 30 minutit.**

Võtke igast Silapo't süstlast ainult üks annus.

Kui Silapo't süstitakse naha alla (subkutaanselt), siis ei ole süstitav kogus tavaliselt suurem kui üks milliliiter (1 ml) ühe süste kohta.

Silapo't manustatakse ainsa ravimina, seda ei tohi segada teiste süstevedelikega.

Ärge loksutage Silapo't süstlaid. Pikamaajaline tugev loksutamine võib preparaadi rikkuda. Kui ravimit on tugevalt loksutatud, ei tohi te seda kasutada.

Kuidas süstida ennast süstliga

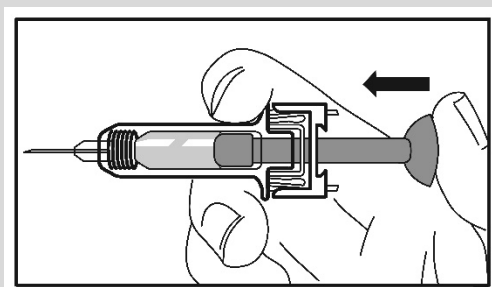
- Võtke süstal külmikust välja. Vedelik peab soojenema toatemperatuurini. Sel ajal, kui ravim soojeneb toatemperatuurini, ärge eemaldage süstlalt nõelakatet.
- Kontrollige süstalt, kas selles on õige annus ravimit, kõlblikkusaeg ei ole möödunud, see ei ole mingil viisil rikutud ja vedelik on selge ja ei ole külmunud.
- Valige süstekoht. Sobivad kohad on reie ülaosa ja kõht, kuid nabast kaugemal. Vahetage süstekohta iga päev.
- Peske käed. Kasutage antiseptilist lapikest süstekoha puhastamiseks, et seda desinfitseerida.
- Hoidke süstlit korpusest, nii et kattega nõel on suunatud üles.
- Ärge võtke kinni kolvi otsast, kolvist või nõelakattest.
- Mingil juhul ärge tõmmake kolbi välja.
- Ärge eemaldage süstlilt nõelakatet enne, kui olete valmis ravimit endale süstima.
- Võtke süstlalt ära nõelakate: selleks hoidke süstalt korpusest ja tõmmake nõelakate ettevaatlikult ära. Ärge keerake nõelakatet. Ärge vajutage kolvile, ärge puudutage nõela ega loksutage süstalt.
- Haarake pöidla ja nimetissõrme vahele nahavolt. Ärge pigistage seda.
- Lükake nõel lõpuni sisse. Teie arst või meditsiiniõde on näidanud, kuidas seda teha.
- Suruge pöidlaga süstlakolb süstlasse nii kaugele kui see läheb, et süstida kogu süstlas olev vedelik. See peab toimuma aeglaselt ja sujuvalt, samal ajal ärge vabastage nahavolti haardest.
- Kui olete kolvi lükanud lõpuni süstlasse, tõmmake nõel nahast välja ja vabastage nahavolt haardest.
- Kui olete nõela nahast välja tõmmanud, võib süstekohal esineda kergelt veritsust. See on täiesti normaalne. Te võite mõneks sekundiks pärast süstet suruda süstekohale antiseptilise lapikese.
- Kasutatud süstal tuleb visata teravate esemete konteinerisse. Ärge proovige nõelakatet asendada.
- Ärge kunagi visake kasutatud süstlaid tavalisse kodusesse prügikasti.

Kuidas süstida ennast süstliga

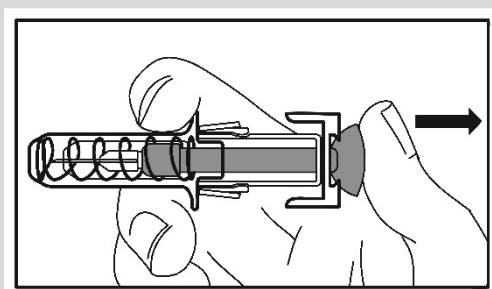
Teie süstel on varustatud passiivse nõelakaitsega, mis kaitseb teid nõela torkevigastuste eest.

- Võtke süstal külmikust välja. Vedelik peab soojenema toatemperatuurini. Sel ajal, kui ravim soojeneb toatemperatuurini, ärge eemaldage süstlalt nõelakatet.
- Kontrollige süstalt, kas selles on õige annus ravimit, kõlblikkusaeg ei ole möödunud, see ei ole mingil viisil rikutud ja vedelik on selge ja ei ole külmunud.
- Valige süstekoht. Sobivad kohad on reie ülaosa ja kõht, kuid nabast kaugemal. Vahetage süstekohta iga päev.
- Peske käed. Kasutage antiseptilist lapikest süstekoha puhastamiseks, et seda desinfitseerida.
- Hoidke süstlit korpusest, nii et kattega nõel on suunatud üles.
- Ärge võtke kinni kolvi otsast, kolvist või nõelakattest.
- Mingil juhul ärge tõmmake kolbi välja.
- Ärge eemaldage süstlilt nõelakatet enne, kui olete valmis ravimit endale süstima.
- Võtke süstlalt ära nõelakate: selleks hoidke süstalt korpusest ja tõmmake nõelakate ettevaatlikult ära. Ärge keerake nõelakatet. Ärge vajutage kolvile, ärge puudutage nõela ega loksutage süstalt.
- Haarake pöidla ja nimetissõrme vahele nahavolt. Ärge pigistage seda.
- Lükake nõel lõpuni sisse. Teie arst või meditsiiniõde on näidanud, kuidas seda teha.

- Vajutage süstla kolvile, hoides süstalt sõrmede vahel, kuni kogu annus on manustatud. Nõelakaitse EI aktiveeru enne kui olete manustanud KOGU annuse.



- Kui olete kolvi lükanud lõpuni süstlasse, tõmmake nõel nahast välja ja vabastage nahavolt haardest.
- Tõmmake nõel nahast välja, vabastage kolb ja laske süstlal vabalt edasi liikuda, kuni kogu nõel on kaetud ja lukustunud.



- Kui olete nõela nahast välja tõmmanud, võib süstekohal esineda kerge veritsust. See on täiesti normaalne. Te võite mõneks sekundiks pärast süstet suruda süstekohale antiseptilise lapikese.
- Kasutatud süstal tuleb visata teravate esemete konteinerisse. Ärge proovige nõelakatet asendada.
- Ärge kunagi visake kasutatud süstlaid tavalisse kodusesse prügikasti.

Kui te kasutate Silapo't rohkem kui ette nähtud

Teatage kohe oma arstile või meditsiiniõele, kui arvate, et olete saanud liiga palju Silapo't. Silapo't üleannustamisel ei ole tõenäoliselt kõrvaltoimeid.

Kui te unustate Silapo't kasutada

Tehke järgmine süst niipea, kui see teile meelde tuleb. Kui järgmise süstini on vähem kui üks ööpäev, siis jätke unustatud annus vahele ja jätkake tavapärase raviskeemi järgi. Ärge tehke topelt süsteid, kui annus jäi eelmisel korral saamata.

Kui teil on C-hepatiit ja te saate interferooni ja ribaviriini

Arutage seda oma arstiga, sest Silapo kombinatsioon interferooni ja ribaviriiniga on põhjustanud toime kadu ja harvadel juhtudel ka haruldase aneemiavormi, isoleeritud erütrotsütaarse aplaasia (PRCA) teket. Silapo ei ole heaks kiidetud C-hepatiidiga seotud aneemia raviks.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Öelge otsekohe oma arstile või õele, kui te märkate mõnda järgmistest toimetest:

Epoetiinraviga seoses on teatatud rasketest nahalöövetest, sh Stevensi-Johnsoni sündroomist ja toksilisest epidermaalsest nekrolüüsist. Need võivad avalduda kehatüvel punakate märklaualaadsete või ümarate laikudena, millel on sageli keskel villid, naha koorumisena, haavanditena suus, kurgus, ninas, suguelunditel ja silmades, ja neile võivad eelneeda palavik ja gripilaadsed sümptomid. Kui teil tekivad need sümptomid, siis katkestage Silapo't kasutamine ja võtke ühendust oma arstiga või pöörduge kohe mis tahes arsti poole. Vt ka lõik 2.

Väga sage: võivad esineda enam kui ühel inimesel 10-st.

- **kõhulahtisus**
- **iiveldus**
- **oksendamine**
- **palavik**
- **hingamisteede turse**, nt ninakinnisus ja kurguvalu on esinenud neeruhaigusega patsientidel, kes ei saa veel dialüüsravi.

Sage: võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st.

- **Vererõhu tõus. Peavalud**, eriti ootamatud, teravad migreenilaadsed peavalud, **segasusseisund või krambid** võivad olla äkilise vererõhu tõusu märgiks. See nõuab kiiret ravi. Kõrgenenud vererõhk võib nõuda medikamentooset ravi (või juba teie poolt võetava kõrgvererõhutõve ravimi annuse kohandamist).
- **vereklombid** (sh süvaveeni tromboos ja emboolia), mis võivad vajada kiiret ravi. Teil võivad esineda **valu rindkeres, õhupuudus ja tavaliselt jalgadele tekkiv valus paistetust ja punetus**.
- **kõha**
- **nahalööve, mille põhjuseks võib olla allergiline reaktsioon**
- **luu- või lihasevalu**
- **gripilaadsed sümptomid**, nt peavalu, valu liigestes, nõrkustunne, külmavärinad, väsimus, peapööritus. Need võivad esineda sagedamini ravi alguses. Kui teil tekivad nimetatud kõrvatoimed veeni süstimise ajal, võib edaspidi olla abi aeglasemast süstimisest.
- **punetus, põletustunne ja valu süstekohas**
- **pahklude, jalalabade või sõrmede turse**
- **valu käes või jalgas**

Aeg-ajalt: võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st.

- vere suur kaaliumisisaldus, mis võib põhjustada normist erinevat südamerütmi (see on dialüüsi saavatel patsientidel väga sage kõrvaltoime)
- krambid
- nina või hingamisteede turse
- allergiline reaktsioon
- nõgeslööve

Harv: võivad esineda kuni ühel inimesel 1 000-st.

- **Isoleeritud erütrotsütaarse aplaasia (PRCA) sümptomid**
PRCA tähendab, et luuüdi ei tooda piisavalt punaseid vereliblesid. PRCA põhjustab **äkilist ja tugevat aneemiat. Selle sümptomid on:**
 - ebatavaline väsimustunne
 - pearinglus
 - õhupuudus

PRCA tekkest on teatatud väga harvadel juhtudel, peamiselt neeruhaigusega patsientidel, pärast kuid kuni aastaid kestnud ravi Silapo ja teiste ravimitega, mis stimuleerivad punaste vereliblede teket.

- Eriti ravi alguses võib suureneva väikeste vererakkude (trombotsüütide), mis võtavad tavaliselt osa verehüüvete moodustamisest, hulk. Teie arst kontrollib seda.

- Tõsine allergiline reaktsioon, milleks võib olla:
 - nää, huulte, suu, keele või kurgu turse
 - neelamis- või hingamisraskus
 - sügelev nahalööve (nõgestõbi)
- Verehäire, mis võib põhjustada valu, uriini värvumist tumedaks või naha suurenenud tundlikkust päikesevalguse suhtes (porfüüria).

Kui te saate hemodialüüsi:

- Dialüüsišundis võivad tekkida **vereklombid** (tromboos). Nende tekke oht on suurem madala vererõhu või fistuli komplikatsioonide korral.
- Hemodialüüsi süsteemis võivad tekkida **vereklombid**. Teie arst võib tõsta dialüüsi ajaks hepariiniannust.

Teatage oma arstile või meditsiiniõele kohe, kui täheldate ükskõik millist nendest toimetest või kui märkate Silapo-ravi saamise ajal mis tahes teisi toimeid.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)), kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Silapo't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja sildil pärast „Kõlblik kuni:“ / „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Te võite Silapo't külmkapist välja võtta ja hoida toatemperatuuril (kuni 25 °C) kuni 3 päeva. Kui süstal on külmkapist välja võetud ja saavutanud toatemperatuuri (kuni 25 °C), tuleb see 3 päeva jooksul ära kasutada või minema visata.

Mitte lasta külmuda ega raputada.

Hoida eeltäidetud süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

Ärge kasutage seda ravimit, kui märkate, et sulgur on katki või vedelik on värvi omandanud või te näete selles heljuvaid osakesi. Kui näete ühtki neist märkidest, siis visake ravim minema.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Silapo sisaldab

- Toimeaine on dzeetaepoetiin (toodetud rekombinantse DNA tehnoloogiaga hiina hamstri munasarja (CHO) rakuahelas).

Silapo 1 000 RÜ/0,3 ml süstelahus süstlis

1 eeltäidetud süstal 0,3 ml süstelahusega sisaldab 1 000 rahvusvahelist ühikut (RÜ) dzeetaepoetiini (rekombinantne inimerütropoetiin). Lahus sisaldab 3 333 RÜ dzeetaepoetiini ml kohta.

Silapo 2 000 RÜ/0,6 ml süstelahus süstlis

1 eeltäidetud süstal 0,6 ml süstelahusega sisaldab 2 000 rahvusvahelist ühikut (RÜ) dzeetaepoetiini (rekombinantne inimerütropoetiin). Lahus sisaldab 3 333 RÜ dzeetaepoetiini ml kohta.

Silapo 3 000 RÜ/0,9 ml süstelahus süstlis

1 eeltäidetud süstal 0,9 ml süstelahusega sisaldab 3 000 rahvusvahelist ühikut (RÜ) dzeetaepoetiini (rekombinantne inimerütropoetiin). Lahus sisaldab 3 333 RÜ dzeetaepoetiini ml kohta.

Silapo 4 000 RÜ/0,4 ml süstelahus süstlis

1 eeltäidetud süstal 0,4 ml süstelahusega sisaldab 4 000 rahvusvahelist ühikut (RÜ) dzeetaepoetiini (rekombinantne inimerütropoetiin). Lahus sisaldab 10 000 RÜ dzeetaepoetiini ml kohta.

Silapo 5 000 RÜ/0,5 ml süstelahus süstlis

1 eeltäidetud süstal 0,5 ml süstelahusega sisaldab 5 000 rahvusvahelist ühikut (RÜ) dzeetaepoetiini (rekombinantne inimerütropoetiin). Lahus sisaldab 10 000 RÜ dzeetaepoetiini ml kohta.

Silapo 6 000 RÜ/0,6 ml süstelahus süstlis

1 eeltäidetud süstal 0,6 ml süstelahusega sisaldab 6 000 rahvusvahelist ühikut (RÜ) dzeetaepoetiini (rekombinantne inimerütropoetiin). Lahus sisaldab 10 000 RÜ dzeetaepoetiini ml kohta.

Silapo 8 000 RÜ/0,8 ml süstelahus süstlis

1 eeltäidetud süstal 0,8 ml süstelahusega sisaldab 8 000 rahvusvahelist ühikut (RÜ) dzeetaepoetiini (rekombinantne inimerütropoetiin). Lahus sisaldab 10 000 RÜ dzeetaepoetiini ml kohta.

Silapo 10 000 RÜ/1 ml süstelahus süstlis

1 eeltäidetud süstal 1 ml süstelahusega sisaldab 10 000 rahvusvahelist ühikut (RÜ) dzeetaepoetiini (rekombinantne inimerütropoetiin). Lahus sisaldab 10 000 RÜ dzeetaepoetiini ml kohta.

Silapo 20 000 RÜ/0,5 ml süstelahus süstlis

1 eeltäidetud süstal 0,5 ml süstelahusega sisaldab 20 000 rahvusvahelist ühikut (RÜ) dzeetaepoetiini (rekombinantne inimerütropoetiin). Lahus sisaldab 40 000 RÜ dzeetaepoetiini ml kohta.

Silapo 30 000 RÜ/0,75 ml süstelahus süstlis

1 eeltäidetud süstal 0,75 ml süstelahusega sisaldab 30 000 rahvusvahelist ühikut (RÜ) dzeetaepoetiini (rekombinantne inimerütropoetiin). Lahus sisaldab 40 000 RÜ dzeetaepoetiini ml kohta.

Silapo 40 000 RÜ/1 ml süstelahus süstlis

1 eeltäidetud süstal 1 ml süstelahusega sisaldab 40 000 rahvusvahelist ühikut (RÜ) dzeetaepoetiini (rekombinantne inimerütropoetiin). Lahus sisaldab 40 000 RÜ dzeetaepoetiini ml kohta.

- Teised koostisosad on dinaatriumfosfaatdihüdraat, naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat, naatriumkloriid, kaltsiumkloriididihüdraat, polüsorbaat 20, glütsiin, leutsiin, isoleutsiin, treoniin, glutamiinhape, fenüülalaniin, süstevesi, naatriumhüdrosiid (pH reguleerimiseks), vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks).

Kuidas Silapo välja näeb ja pakendi sisu

Silapo on selge ja värvitu süstelahus. Sellega on täidetud läbipaistvad fikseeritud nõelaga klaassüstlad.

Eeltäidetud süstlad sisaldavad sõltuvalt dzeetaepoetiini sisaldusest 0,3...1 ml lahust (vt. „Mida Silapo sisaldab“).

Üks pakk sisaldab 1, 4 või 6 eeltäidetud süstalt koos nõelakaitsega või ilma.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

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

Infoleht on viimati uuendatud {KK.AAAA}

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.