

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

Silapo 1 000 IU/0,3 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
Silapo 2 000 IU/0,6 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
Silapo 3 000 IU/0,9 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
Silapo 4 000 IU/0,4 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
Silapo 5 000 IU/0,5 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
Silapo 6 000 IU/0,6 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
Silapo 8 000 IU/0,8 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
Silapo 10 000 IU/1 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
Silapo 20 000 IU/0,5 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
Silapo 30 000 IU/0,75 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
Silapo 40 000 IU/1 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

### Silapo 1 000 IU/0,3 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

1 napunjena štrcaljka s 0,3 ml otopine za injekciju sadrži 1 000 internacionalnih jedinica (IU) epoetina zeta\* (rekombinantni humani eritropoetin). Otopina sadrži 3 333 IU epoetina zeta po ml.

#### *Pomoćna tvar s poznatim učinkom*

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 0,15 mg fenilalanina.

### Silapo 2 000 IU/0,6 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

1 napunjena štrcaljka s 0,6 ml otopine za injekciju sadrži 2 000 internacionalnih jedinica (IU) epoetina zeta\* (rekombinantni humani eritropoetin). Otopina sadrži 3 333 IU epoetina zeta po ml.

#### *Pomoćna tvar s poznatim učinkom*

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 0,30 mg fenilalanina.

### Silapo 3 000 IU/0,9 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

1 napunjena štrcaljka s 0,9 ml otopine za injekciju sadrži 3 000 internacionalnih jedinica (IU) epoetina zeta\* (rekombinantni humani eritropoetin). Otopina sadrži 3 333 IU epoetina zeta po ml.

#### *Pomoćna tvar s poznatim učinkom*

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 0,45 mg fenilalanina.

### Silapo 4 000 IU/0,4 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

1 napunjena štrcaljka s 0,4 ml otopine za injekciju sadrži 4 000 internacionalnih jedinica (IU) epoetina zeta\* (rekombinantni humani eritropoetin). Otopina sadrži 10 000 IU epoetina zeta po ml.

#### *Pomoćna tvar s poznatim učinkom*

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 0,20 mg fenilalanina.

### Silapo 5 000 IU/0,5 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

1 napunjena štrcaljka s 0,5 ml otopine za injekciju sadrži 5 000 internacionalnih jedinica (IU) epoetina zeta\* (rekombinantni humani eritropoetin). Otopina sadrži 10 000 IU epoetina zeta po ml.

#### *Pomoćna tvar s poznatim učinkom*

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 0,25 mg fenilalanina.

### Silapo 6 000 IU/0,6 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

1 napunjena štrcaljka s 0,6 ml otopine za injekciju sadrži 6 000 internacionalnih jedinica (IU) epoetina zeta\* (rekombinantni humani eritropoetin). Otopina sadrži 10 000 IU epoetina zeta po ml.

*Pomoćna tvar s poznatim učinkom*

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 0,30 mg fenilalanina

Silapo 8 000 IU/0,8 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

1 napunjena štrcaljka s 0,8 ml otopine za injekciju sadrži 8 000 internacionalnih jedinica (IU) epoetina zeta\* (rekombinantni humani eritropoetin). Otopina sadrži 10 000 IU epoetina zeta po ml.

*Pomoćna tvar s poznatim učinkom*

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 0,40 mg fenilalanina.

Silapo 10 000 IU/1 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

1 napunjena štrcaljka s 1 ml otopine za injekciju sadrži 10 000 internacionalnih jedinica (IU) epoetina zeta\* (rekombinantni humani eritropoetin). Otopina sadrži 10 000 IU epoetina zeta po ml.

*Pomoćna tvar s poznatim učinkom*

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 0,50 mg fenilalanina.

Silapo 20 000 IU/0,5 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

1 napunjena štrcaljka s 0,5 ml otopine za injekciju sadrži 20 000 internacionalnih jedinica (IU) epoetina zeta\* (rekombinantni humani eritropoetin). Otopina sadrži 40 000 IU epoetina zeta po ml.

*Pomoćna tvar s poznatim učinkom*

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 0,25 mg fenilalanina.

Silapo 30 000 IU/0,75 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

1 napunjena štrcaljka s 0,75 ml otopine za injekciju sadrži 30 000 internacionalnih jedinica (IU) epoetina zeta\* (rekombinantni humani eritropoetin). Otopina sadrži 40 000 IU epoetina zeta po ml.

*Pomoćna tvar s poznatim učinkom*

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 0,38 mg fenilalanina.

Silapo 40 000 IU/1 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

1 napunjena štrcaljka s 1 ml otopine za injekciju sadrži 40 000 internacionalnih jedinica (IU) epoetina zeta\* (rekombinantni humani eritropoetin). Otopina sadrži 40 000 IU epoetina zeta po ml.

*Pomoćna tvar s poznatim učinkom*

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 0,50 mg fenilalanina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

\*proizveden tehnologijom rekombinantne DNA na staničnoj liniji ovarija kineskog hrčka (engl. Chinese Hamster Ovary [CHO])

### **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki (injekcija).  
Bistra, bezbojna otopina.

### **4. KLINIČKI PODACI**

#### **4.1. Terapijske indikacije**

Silapo je indiciran za liječenje simptomatske anemije povezane s kroničnim zatajenjem bubrega:

- u odraslih i djece u dobi od 1 do 18 godina na hemodijalizi i odraslih bolesnika na peritonejskoj dijalizi (vidjeti dio 4.4)

- u odraslih s bubrežnom insuficijencijom koji još nisu na dijalizi za liječenje teške anemije bubrežnog porijekla, koja je u bolesnika praćena kliničkim simptomima (vidjeti dio 4.4).

Silapo je indiciran za liječenje anemije i smanjenje potrebe za transfuzijom u odraslih koji primaju kemoterapiju zbog solidnih tumora, malignih limfoma ili multiplog mijeloma, a kod kojih postoji rizik od transfuzije prema procjeni općeg stanja bolesnika (npr. kardiovaskularni status, anemija prisutna prije početka kemoterapije).

Silapo je indiciran u odraslih u predonacijskom programu radi povećanja količine autologne krvi. Lijek se smije primijeniti samo u bolesnika s umjerenom anemijom (koncentracija hemoglobina [Hb] u rasponu između 10 i 13 g/dl [od 6,2 do 8,1 mmol/l], bez nedostatka željeza), ako postupci pohrane krvi nisu dostupni ili su nedostadni, kada je za planirani veliki elektivni kirurški zahvat potreban veliki volumen krvi (4 ili više jedinica krvi za žene ili 5 ili više jedinica krvi za muškarce).

Silapo je indiciran u odraslih osoba bez nedostatka željeza radi smanjenja izlaganja transfuzijama alogene krvi prije velikog elektivnog ortopedskog kirurškog zahvata, za koje se smatra da imaju visoki rizik od komplikacija transfuzije. Primjena mora biti ograničena na bolesnike s umjerenom anemijom (npr. koncentracija hemoglobina u rasponu između 10 i 13 g/dl ili 6,2 i 8,1 mmol/l) za koje nije dostupan program autologne predonacije i u kojih se očekuje umjereni gubitak krvi (900 do 1 800 ml).

Silapo je indiciran za liječenje simptomatske anemije (koncentracija hemoglobina  $\leq 10$  g/dl) u odraslih osoba s primarnim mijelodisplastičnim sindromom (MDS) niskog ili srednjeg-1 rizika i niskom razinom eritropoetina u serumu ( $< 200$  mU/ml).

#### **4.2. Doziranje i način primjene**

Liječenje Silapom treba započeti pod nadzorom liječnika iskusnog u liječenju pacijenata s gore navedenim indikacijama.

##### Doziranje

Prije započinjanja terapije Silapo te pri donošenju odluke o povećanju doze, potrebno je razmotriti i liječiti sve druge uzroke anemije (nedostatak željeza, folata ili vitamina B<sub>12</sub>, intoksikacija aluminijem, infekcija ili upala, gubitak krvi, hemoliza i fibroza koštane srži bilo kojeg uzroka). Da bi se osigurao optimalan odgovor na Silapo, potrebno je osigurati odgovarajuće zalihe željeza te, ako je potrebno, uvesti nadoknadu željeza (vidjeti dio 4.4).

##### ***Liječenje simptomatske anemije kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata s kroničnim zatajenjem bubrega***

Simptomi anemije i njezine posljedice mogu se razlikovati ovisno o dobi, spolu i komorbiditetnim medicinskim stanjima; potrebna je liječnička procjena kliničkog tijeka bolesti i stanja pojedinog bolesnika.

Preporučeni željeni raspon koncentracije hemoglobina iznosi između 10 g/dl i 12 g/dl (6,2 - 7,5 mmol/l). Silapo treba primijeniti kako bi se hemoglobin povećao na razinu koja nije viša od 12 g/dl (7,5 mmol/l). Porast hemoglobina za više od 2 g/dl (1,25 mmol/l) tijekom četverotjednog razdoblja treba izbjegavati. Ako se to dogodi, potrebno je odgovarajuće prilagoditi dozu kako je opisano.

Zbog varijacija u samog bolesnika, povremeno se mogu primijetiti pojedinačne vrijednosti hemoglobina iznad ili ispod željenog raspona koncentracije. Variranje vrijednosti hemoglobina treba kontrolirati prilagodbom doze uzimajući u obzir ciljni raspon koncentracije hemoglobina od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Treba izbjegavati kontinuiranu razinu hemoglobina veću od 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ako je porast vrijednosti hemoglobina veći od 2 g/dl (1,25 mmol/l) mjesečno ili ako razina hemoglobina kontinuirano prelazi 12 g/dl (7,5 mmol/l), dozu Silapoa treba smanjiti za 25%. Ako razina hemoglobina prijeđe 13 g/dl (8,1 mmol/l), terapiju treba prekinuti dok se vrijednost ne smanji ispod

12 g/dl (7,5 mmol/l), a zatim ponovno uvesti terapiju Silapoom u dozi koja je za 25% niža od prethodne doze.

Bolesnike treba pomno nadzirati kako bi se osigurala primjena najniže odobrene učinkovite doze Silapoa za adekvatnu kontrolu anemije i simptoma anemije, uz istodobno održavanje koncentracije hemoglobina ispod ili na 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Prilikom povećavanja doze lijeka za stimulaciju eritropoeze (engl. *erythropoiesis-stimulating agent*, ESA) potreban je oprez u bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega. U bolesnika sa slabim odgovorom hemoglobina na ESA lijek potrebno je razmotriti druga moguća objašnjenja za slabi odgovor (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Liječenje Silapoom podijeljeno je u dvije faze – fazu korekcije i fazu održavanja.

### ***Odrasli pacijenti na hemodijalizi***

U bolesnika na hemodijalizi u kojih je intravenski pristup lako dostupan, preferira se primjena intravenskim putem.

#### *Faza korekcije*

Početna doza iznosi 50 IU/kg, 3 puta tjedno.

Ako je potrebno, doza se može povećati ili smanjiti za 25 IU/kg (3 puta tjedno) dok se ne postigne željeni raspon koncentracije hemoglobina između 10 g/dl i 12 g/dl (od 6,2 do 7,5 mmol/l) (to treba provoditi u razmacima od najmanje četiri tjedna).

#### *Faza održavanja*

Preporučena ukupna tjedna doza iznosi između 75 IU/kg i 300 IU/kg.

Potrebno je provesti odgovarajuću prilagodbu doze radi održanja vrijednosti hemoglobina unutar željenog raspona koncentracije, između 10 g/dl i 12 g/dl (6,2 - 7,5 mmol/l).

Bolesnicima s vrlo niskom početnom razinom hemoglobina (< 6 g/dl ili < 3,75 mmol/l) mogu biti potrebne veće doze održavanja nego bolesnicima čija je početna anemija manje teška (> 8 g/dl ili > 5 mmol/l).

### ***Odrasli bolesnici s insuficijencijom bubrega koji još nisu na dijalizi***

Kada intravenski pristup nije lako dostupan, Silapo se može primijeniti supkutano.

#### *Faza korekcije*

Početna doza iznosi 50 IU/kg, 3 puta tjedno, nakon čega, ako je potrebno, slijedi postupno povećavanje doze za 25 IU/kg (3 puta tjedno) dok se ne postigne željeni cilj (to treba provoditi u razmacima od najmanje četiri tjedna).

#### *Faza održavanja*

Tijekom faze održavanja Silapo se može primjenjivati ili 3 puta tjedno ili, u slučaju supkutane primjene, jednom tjedno ili jednom u svaka 2 tjedna.

Potrebno je odgovarajuće prilagoditi dozu i intervale doziranja radi održavanja vrijednosti hemoglobina na željenoj razini: hemoglobin između 10 g/dl i 12 g/dl (6,2 - 7,5 mmol/l). Produljenje intervala doziranja može zahtijevati povišenje doze.

Maksimalna doza ne smije biti veća od 150 IU/kg primijenjenih 3 puta tjedno, 240 IU/kg (do najviše 20 000 IU) primijenjenih jednom tjedno ili 480 IU/kg (do najviše 40 000 IU) primijenjenih jednom u svaka 2 tjedna.

### ***Odrasli pacijenti na peritonejskoj dijalizi***

Kada intravenski pristup nije lako dostupan, Silapo se može primijeniti supkutano.

### Faza korekcije

Početna doza iznosi 50 IU/kg, 2 puta tjedno.

### Faza održavanja

Preporučena doza održavanja iznosi između 25 IU/kg i 50 IU/kg, primijenjena 2 puta tjedno u 2 jednake injekcije.

Potrebno je odgovarajuće prilagoditi dozu radi održavanja vrijednosti hemoglobina na željenoj razini između 10 g/dl i 12 g/dl (6,2- 7,5 mmol/l).

### ***Liječenje odraslih pacijenata s anemijom uzrokovanom kemoterapijom***

Simptomi anemije i njezine posljedice mogu varirati s obzirom na dob, spol i sveukupnu težinu bolesti; potrebna je liječnička procjena kliničkog tijeka bolesti i stanja pojedinog bolesnika.

Silapo treba primijeniti u bolesnika s anemijom (npr. koncentracija hemoglobina  $\leq$  10 g/dl [6,2 mmol/l]).

Početna doza iznosi 150 IU/kg, a primjenjuje se supkutano, 3 puta tjedno.

Druga je mogućnost primjenjivati Silapo u početnoj dozi od 450 IU/kg, supkutano, jednom tjedno.

Potrebno je odgovarajuće prilagoditi dozu radi održavanja koncentracije hemoglobina unutar željenog raspona između 10 g/dl i 12 g/dl (6,2 - 7,5 mmol/l).

Zbog varijacija u samog bolesnika, povremeno se mogu primijetiti pojedinačne koncentracije hemoglobina iznad ili ispod željenog raspona koncentracije hemoglobina. Variranje vrijednosti hemoglobina treba kontrolirati prilagodbom doze, uzimajući u obzir željeni raspon koncentracije hemoglobina između 10 g/dl (6,2 mmol/l) i 12 g/dl (7,5 mmol/l). Treba izbjegavati kontinuiranu koncentraciju hemoglobina veću od 12 g/dl (7,5 mmol/l). U nastavku su opisane upute za prilagodbu doze kada koncentracija hemoglobina prijeđe 12 g/dl (7,5 mmol/l).

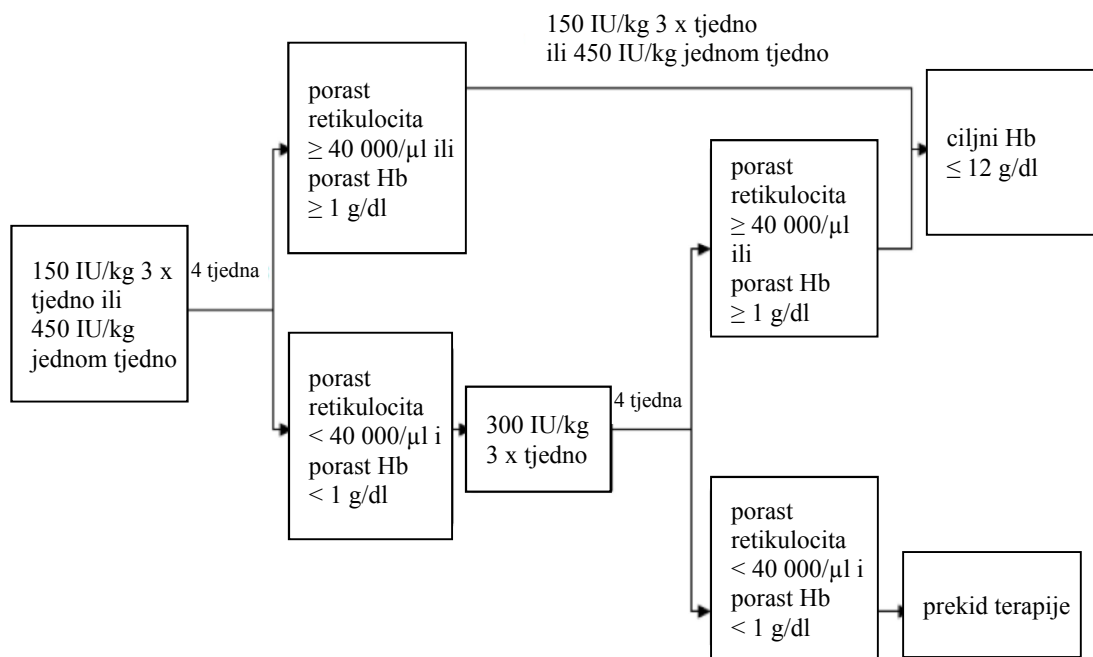
- Ako se nakon 4 tjedna liječenja koncentracija hemoglobina povećala za najmanje 1 g/dl (0,62 mmol/l) ili se broj retikulocita povećao za  $\geq$  40 000 stanica/ $\mu$ l iznad početne vrijednosti, treba nastaviti s primjenom doze od 150 IU/kg 3 puta tjedno ili 450 IU/kg jednom tjedno.
- Ako se koncentracija hemoglobina povećala za  $<$  1 g/dl ( $<$  0,62 mmol/l) ili se broj retikulocita povećao za  $<$  40 000 stanica/ $\mu$ l iznad početne vrijednosti, dozu treba povisiti na 300 IU/kg, 3 puta tjedno. Ako se nakon dodatna 4 tjedna liječenja dozom od 300 IU/kg 3 puta tjedno koncentracija hemoglobina povećala za  $\geq$  1 g/dl ( $\geq$  0,62 mmol/l), ili se broj retikulocita povećao za  $\geq$  40 000 stanica/ $\mu$ l iznad početne vrijednosti, dozu treba zadržati na 300 IU/kg, 3 puta tjedno.
- Ako se koncentracija hemoglobina povećala za  $<$  1 g/dl ( $<$  0,62 mmol/l) ili se broj retikulocita povećao za  $<$  40 000 stanica/ $\mu$ l iznad početne vrijednosti, najvjerojatnije neće doći do odgovora i liječenje treba prekinuti.

### ***Prilagodba doze radi održavanja koncentracije hemoglobina između 10 g/dl i 12 g/dl (6,2 - 7,5 mmol/l)***

Ako se koncentracija hemoglobina povećava za više od 2 g/dl (1,25 mmol/l) mjesečno ili ako koncentracija hemoglobina prijeđe 12 g/dl (7,5 mmol/l), potrebno je smanjiti dozu Silapoa za približno 25% do 50%.

Ako koncentracija hemoglobina prijeđe 13 g/dl (8,1 mmol/l), terapiju treba prekinuti dok se koncentracija hemoglobina ne spusti ispod 12 g/dl (7,5 mmol/l), a zatim ponovno uvesti terapiju Silapoom u dozi koja je za 25% niža od prethodne doze.

Preporučeni režim doziranja prikazan je u dijagramu kako slijedi\*:



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

Bolesnike treba pomno pratiti kako bi se osigurala primjena najniže odobrene doze ESA lijeka koja pruža odgovarajuću kontrolu simptoma anemije.

Terapiju Silapoom treba nastaviti još mjesec dana nakon završetka kemoterapije.

#### **Liječenje odraslih kirurških bolesnika u programu autologne predonacije**

Bolesnike s blažom anemijom (hematokrit od 33 do 39%) kojima se planira uzeti  $\geq 4$  jedinice krvi potrebno je liječiti Silapoom u dozi od 600 IU/kg, primjenjivanoj intravenski 2 puta tjedno, tijekom 3 tjedna prije operacije. Silapo treba primijeniti nakon završetka postupka donacije krvi.

#### **Liječenje odraslih bolesnika predviđenih za veliki elektivni ortopedski kirurški zahvat**

Preporučena doza Silapoa iznosi 600 IU/kg, primijenjena supkutano jedanput tjedno tijekom tri tjedna (dani -21., -14. i -7.) prije operacije i na sam dan operacije.

U slučajevima u kojima je iz medicinskih razloga potrebno skratiti razdoblje prije operacije na manje od tri tjedna, potrebno je supkutano primjenjivati 300 U/kg Silapoa svaki dan tijekom 10 uzastopnih dana prije operacije, na sam dan operacije i tijekom 4 dana nakon operacije.

Ako tijekom predoperacijskog razdoblja razina hemoglobina postigne vrijednost od 15 g/dl (9,38 mmol/l) ili više, potrebno je prekinuti primjenu Silapoa, i daljnje se doze ne smiju primijeniti.

#### **Liječenje odraslih bolesnika s mijelodisplastičnim sindromom niskog ili srednjeg-1 rizika**

Silapo se primjenjuje u bolesnika sa simptomatskom anemijom (npr. koncentracija hemoglobina  $\leq 10$  g/dl (6,2 mmol/l)).

Preporučena početna doza Silapa iznosi 450 IU/kg (maksimalna ukupna doza iznosi 40 000 IU). Daje primijenjena supkutano jednom tjedno svakog tjedna, s razmakom između doza od najmanje 5 dana.

Kako bi se koncentracije hemoglobina održale unutar ciljanog raspona od 10 g/dl do 12 g/dl (od 6,2 do 7,5 mmol/l) potrebno je provesti odgovarajuće prilagodbe doze. Preporučuje se početni eritroidni odgovor procijeniti 8 do 12 tjedana nakon početka liječenja. Povećanja i smanjenja doze treba provoditi postepeno, po jedan dozni korak (vidjeti dijagram u nastavku). Koncentraciju hemoglobina veću od 12 g/dl (7,5 mmol/l) treba izbjegavati.

### Povećanje doze

Dozu se ne smije povećati iznad maksimalne doze od 1050 IU/kg (ukupna doza iznosi 80 000 IU) na tjedan. Ako u bolesnika dođe do gubitka odgovora ili se prilikom smanjenja doze koncentracija hemoglobina smanji za  $\geq 1$  g/dl, dozu je potrebno povećati za jedan dozni korak. Između povećanja doze treba proći najmanje 4 tjedna.

### Održavanje i smanjenje doze

Primjenu Silapo treba prekinuti kada koncentracija hemoglobina premaši 12 g/dl (7,5 mmol/l). Kada se razina hemoglobina vrati na  $< 11$  g/dl, doziranje se može nastaviti istom dozom ili smanjenjem doze za jedan dozni korak na temelju procjene liječnika. U slučaju brzog porasta hemoglobina ( $> 2$  g/dl unutar 4 tjedna) potrebno je razmotriti smanjenje doze za jedan dozni korak.



Simptomi anemije i njezine posljedice mogu se razlikovati ovisno o dobi, spolu i komorbiditetnim medicinskim stanjima; potrebna je liječnička procjena kliničkog tijeka bolesti i stanja pojedinog bolesnika.

### *Pedijatrijska populacija*

#### ***Liječenje simptomatske anemije u bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega na hemodijalizi***

Simptomi anemije i njezine posljedice mogu se razlikovati ovisno o dobi, spolu i komorbiditetnim medicinskim stanjima; potrebna je liječnička procjena kliničkog tijeka bolesti i stanja pojedinog bolesnika.

U pedijatrijskih bolesnika preporučeni raspon koncentracije hemoglobina iznosi između 9,5 g/dl i 11 g/dl (5,9 i 6,8 mmol/l). Silapo treba primjenjivati kako bi se hemoglobin povećao na razinu koja nije viša od 11 g/dl (6,8 mmol/l). Porast hemoglobina za više od 2 g/dl (1,25 mmol/l) tijekom četverotjednog razdoblja treba izbjegavati. Ako se to dogodi, potrebna je odgovarajuća prilagodba doze, kako je navedeno.

Bolesnike treba pomno pratiti kako bi se osiguralo da je primijenjena najniža odobrena doza Silapoa koja pruža odgovarajuću kontrolu anemije i simptoma anemije.

Liječenje Silapoom podijeljeno je u dvije faze – fazu korekcije i fazu održavanja.

U pedijatrijskih bolesnika na hemodijalizi u kojih je intravenski pristup lako dostupan, preferira se primjena intravenskim putem.

### Faza korekcije

Početna doza iznosi 50 IU/kg, primijenjena intravenski 3 puta tjedno.

Ako je potrebno, doza se može povećati ili smanjiti za 25 IU/kg (3 puta tjedno) dok se ne postigne željeni raspon koncentracije hemoglobina između 9,5 g/dl i 11 g/dl (5,9 - 6,8 mmol/l) (to treba provoditi u razmacima od najmanje četiri tjedna).



### Faza održavanja

Potrebno je provesti odgovarajuću prilagodbu doze radi održavanja razine hemoglobina unutar željenog raspona koncentracije, između 9,5 g/dl i 11 g/dl (5,9 - 6,8 mmol/l).

U pravilu, djeci tjelesne težine manje od 30 kg potrebne su više doze održavanja nego djeci tjelesne težine veće od 30 kg i odraslima. U kliničkim ispitivanjima, nakon 6 mjeseci liječenja opažene su sljedeće doze održavanja.

Težina (kg)	Doza (IU/kg primijenjena 3 puta tjedno)	
	Medijan	Uobičajena doza održavanja
< 10	100	75 – 150
10 – 30	75	60 – 150
> 30	33	30 – 100

Pedijatrijskim bolesnicima u kojih su početne vrijednosti hemoglobina vrlo niske (< 6,8 g/dl ili < 4,25 mmol/l) mogu biti potrebne veće doze održavanja nego bolesnicima s višim početnim vrijednostima hemoglobina (> 6,8 g/dl ili > 4,25 mmol/l).

### ***Anemija u bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega koji još nisu na dijalizi ili su na peritonejskoj dijalizi***

Sigurnost i djelotvornost Silapoa u bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega i anemijom prije započinjanja dijalize, ili u onih koji su na peritonejskoj dijalizi, nisu još ustanovljene. Trenutno dostupni podaci za supkutanu primjenu epoetina alfa u tim populacijama opisani su u dijelu 5.1, međutim, nije moguće dati preporuku o doziranju.

### ***Liječenje pedijatrijskih bolesnika s anemijom uzrokovanom kemoterapijom***

Sigurnost i djelotvornost Silapo u pedijatrijskih bolesnika na kemoterapiji nisu ustanovljene (vidjeti dio 5.1).

### ***Liječenje pedijatrijskih kirurških bolesnika u programu autologne predonacije***

Sigurnost i djelotvornost Silapo u pedijatrijskih bolesnika nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

### ***Liječenje pedijatrijskih bolesnika predviđenih za veliki elektivni ortopedski zahvat***

Sigurnost i djelotvornost Silapo u pedijatrijskih bolesnika nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

### Način primjene

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka:

Prije primjene, Silapo štrcaljku treba ostaviti izvan hladnjaka da dosegne sobnu temperaturu. Za to je obično potrebno između 15 i 30 minuta.

### ***Liječenje simptomatske anemije u odraslih bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega***

U bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega u kojih je intravenski put rutinski dostupan (bolesnici na hemodijalizi), preferira se primjena Silapoa intravenskim putem.

Kada intravenski pristup nije lako dostupan (bolesnici koji još nisu započeli s dijalizom i bolesnici na peritonejskoj dijalizi), Silapo se može primjenjivati kao supkutana injekcija.

### ***Liječenje odraslih bolesnika s anemijom uzrokovanom kemoterapijom***

Silapo treba primjenjivati kao supkutanu injekciju.

### ***Liječenje odraslih kirurških bolesnika u programu autologne predonacije***

Silapo treba primjenjivati intravenskim putem.

### ***Liječenje odraslih bolesnika predviđenih za veliki elektivni ortopedski kirurški zahvat***

Silapo treba primjenjivati kao supkutanu injekciju.

### ***Liječenje odraslih bolesnika s mijelodisplastičnim sindromom niskog ili srednjeg-1 rizika***

Silapo treba primjenjivati kao supkutanu injekciju.

### ***Liječenje simptomatske anemije u pedijatrijskih bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega na hemodijalizi***

U pedijatrijskih bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega u kojih je intravenski put rutinski dostupan (bolesnici na hemodijalizi) preferira se primjena Silapoa intravenskim putem.

#### ***Intravenska primjena***

Primjenjivati tijekom najmanje jedne do pet minuta, ovisno o ukupnoj dozi. U bolesnika na hemodijalizi moguća je primjena kao bolus injekcija tijekom samog postupka dijalize putem odgovarajućeg venskog porta na liniji za dijalizu. Druga je mogućnost dati injekciju na kraju postupka dijalize kroz sustav igle za fistulu, nakon čega je primjenom 10 ml izotonične fiziološke otopine potrebno isprati sustav i time osigurati zadovoljavajuće injiciranje lijeka u cirkulaciju (vidjeti Doziranje, „**Odrasli bolesnici na hemodijalizi**“).

U bolesnika koji na terapiju reagiraju pojavom simptoma nalik gripi, preferira se sporija primjena (vidjeti dio 4.8).

Nemojte primijeniti Silapo putem intravenske infuzije ili zajedno s otopinom drugog lijeka (vidjeti dio 6.6 za dodatne informacije).

#### ***Supkutana primjena***

U pravilu se ne smije prekoračiti maksimalni volumen od 1 ml po jednom mjestu injiciranja. U slučaju većeg volumena potrebno je izabrati više od jednog mjesta za injiciranje.

Injekcije treba davati u područje udova ili prednje trbušne stijenke.

U slučajevima kada liječnik zaključi da bolesnik ili njegovatelj mogu sigurno i učinkovito sami davati Silapo kao supkutanu injekciju, potrebno ih je poučiti o pravilnom doziranju i primjeni lijeka.

Kao i kod svih drugih lijekova koji se primjenjuju injiciranjem, provjerite da otopina ne sadrži čestice i da nije promijenila boju.

„Upute za samostalnu primjenu injekcija Retačrita” nalaze se u dijelu 3 upute o lijeku.

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Bolesnici koji nakon liječenja bilo kojim eritropoetinom razviju izoliranu aplaziju crvene krvne loze (eng. *Pure Red Cell Aplasia*, PRCA) ne smiju primiti Silapo niti bilo koji drugi eritropoetin (vidjeti dio 4.4).

Nekontrolirana hipertenzija.

U bolesnika liječenih Retracitom potrebno poštivatisve kontraindikacije povezane uz programe autologne predonacije.

Primjena Silapoa u bolesnika predviđenih za veliki elektivni ortopedski kirurški zahvat koji ne sudjeluju u programu autologne predonacije kontraindicirana je ako ti isti bolesnici imaju tešku bolest koronarnih arterija, perifernih arterija, karotida ili cerebrovaskularnu bolest, uključujući bolesnike s nedavnim infarktom miokarda ili cerebrovaskularnim incidentom.

Bolesnici predviđeni za kirurški zahvat koji iz bilo kojeg razloga ne mogu primiti adekvatnu antitrombotičku profilaksu.

#### 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

##### *Općenito*

U svih bolesnika koji primaju Silapo, potrebno je pomno nadzirati krvni tlak i po potrebi ga kontrolirati. Silapo treba primjenjivati s oprezom kod neliječene, neodgovarajuće liječene ili loše kontrolirane hipertenzije. Možda će biti potrebno uvesti ili pojačati antihipertenzivno liječenje. Ako se krvni tlak ne može kontrolirati, primjenu Silapo treba prekinuti.

U bolesnika s prethodno normalnim ili niskim krvnim tlakom tijekom liječenja epoetin alfa pojavile su se hipertenzivne krize s encefalopatijom i napadajima, koje su zahtijevale hitnu liječničku pomoć i intenzivnu medicinsku skrb. Posebnu pozornost treba obratiti na iznenadne probadajuće glavobolje nalik migreni kao mogući znak upozorenja (vidjeti dio 4.8).

Silapo treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s epilepsijom, napadajima u anamnezi ili medicinskim stanjima povezanim s predispozicijom za pojavu napadaja kao što su infekcije SŽS-a i metastaze u mozgu.

Silapo treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s kroničnim zatajenjem jetre. Sigurnost primjene Silapo u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre nije ustanovljena.

Povećana incidencija trombotičkih vaskularnih događaja (TVD) opažena je u bolesnika koji su primali ESA lijekove (vidjeti dio 4.8). Ti događaji obuhvaćali su slučajeve venske i arterijske tromboze i embolije (uključujući neke slučajeve sa smrtnim ishodom) kao što su duboka venska tromboza, plućna embolija, tromboza retinalne vene i infarkt miokarda. Osim toga, zabilježeni su cerebrovaskularni incidenti (uključujući cerebralni infarkt, cerebralnu hemoragiju i tranzitorne ishemijske atake).

Potrebno je pažljivo procijeniti odnos zabilježenog rizika od ovih TVD-ova i koristi koje liječenje Silapo može imati, i to osobito u bolesnika s već postojećim čimbenicima rizika za razvoj TVD-a, uključujući pretilost i TVD u anamnezi (npr. duboka venska tromboza, plućna embolija i cerebralni vaskularni incident).

U svih bolesnika treba pomno pratiti razinu hemoglobina zbog potencijalno povećanog rizika od tromboembolijskih događaja i smrtnog ishoda kada liječeni bolesnici imaju razinu hemoglobina iznad raspona koncentracije u indikaciji za primjenu lijeka.

Za vrijeme liječenja Silapo može doći do umjerenog, o dozi ovisnog porasta broja trombocita unutar normalnog raspona. To se povlači tijekom daljnje terapije. Osim toga, zabilježena je i trombocitemija iznad normalnog raspona. Preporučuje se redovito kontrolirati broj trombocita tijekom prvih 8 tjedana terapije.

Prije početka terapije Silapo te pri donošenju odluke o povećanju doze, potrebno je razmotriti i liječiti sve druge uzroke anemije (nedostatak željeza, folata ili vitamina B<sub>12</sub>, intoksikaciju aluminijem, infekciju ili upalu, gubitak krvi, hemolizu i fibrozu koštane srži bilo kojeg uzroka). U većini slučajeva, vrijednosti feritina u serumu padaju istodobno s porastom hematokrita. Kako bi se zajamčio optimalan odgovor na Silapo, treba osigurati odgovarajuće zalihe željeza, ako je potrebno, i uvesti nadoknadu željeza (vidjeti dio 4.2):

- u bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega preporučuje se nadoknada željeza (elementarno željezo od 200 do 300 mg dnevno peroralno za odrasle i 100 do 200 mg dnevno peroralno za pedijatrijske bolesnike) ako su vrijednosti feritina ispod 100 ng/ml
- u onkoloških bolesnika preporučuje se nadoknada željeza (elementarno željezo od 200 do 300 mg dnevno peroralno) ako je zasićenost transferina ispod 20%
- u bolesnika u programu predonacije autologne krvi, nadoknadu željeza (elementarno željezo 200 mg na dan, peroralno) treba provesti nekoliko tjedana prije započinjanja pohrane autologne

krvi, kako bi se osigurale velike zalihe željeza prije početka terapije Silapo te tijekom čitavog ciklusa terapije Silapo.

- u bolesnika predviđenih za veliki elektivni ortopedski kirurški zahvat, nadoknadu željeza (elementarno željezo 200 mg na dan, peroralno) treba provoditi tijekom čitavog ciklusa terapije Silapo. Ako je moguće, s nadoknadom željeza treba započeti prije uvođenja terapije Silapo kako bi se osigurale odgovarajuće zalihe željeza.

Vrlo rijetko u bolesnika liječenih epoetinom alfa je opažen nastanak ili pogoršanje porfirije. U bolesnika s porfirijom Silapo treba primjenjivati s oprezom.

Teške kožne nuspojave (engl. *severe cutaneous adverse reactions*, SCAR) uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), koje mogu biti opasne po život ili smrtonosne, prijavljene su u povezanosti s terapijom epoetinom. Teži slučajevi opaženi su kod primjene dugodjelujućih epoetina.

U trenutku propisivanja lijeka bolesnika treba upoznati s mogućim znakovima i simptomima, a zatim ga pomno pratiti zbog mogućih kožnih reakcija. Ako se razviju znakovi i simptomi koji ukazuju na te reakcije, primjenu Silapoa treba odmah prekinuti i razmisliti o zamijenskom liječenju.

Ako je zbog primjene Silapoa bolesnik razvio tešku kožnu reakciju kao što je Stevens-Johnsonov sindrom ili toksična epidermalna nekroliza, ni u jednom trenutku ne smije se ponovno započeti liječenje tog bolesnika lijekom Silapo.

Kako bi se poboljšala sljedivost ESA lijekova, naziv i broj serije primijenjenog ESA lijeka potrebno je jasno zabilježiti (ili navesti) u bolesnikovoj medicinskoj dokumentaciji.

Bolesnicima se jedan ESA lijek smije zamijeniti drugim ESA lijekom samo pod odgovarajućim nadzorom.

#### Izolirana aplazija crvene krvne loze (eng. PRCA)

Izolirana aplazija crvene loze posredovana protutijelima prijavljena je nakon više mjeseci ili godina liječenja epoetinima. Slučajevi su prijavljeni i u bolesnika s hepatitisom C liječenim interferonom i ribavirinom kod istodobne primjene lijekova za stimulaciju eritropoeze. Silapo nije odobren za liječenje anemije povezane s hepatitisom C.

U bolesnika u kojih se iznenada razvije nedostatak djelotvornosti, definirane kao snižavanje vrijednosti hemoglobina (od 1 do 2 g/dl na mjesec) uz povećanu potrebu za transfuzijama, potrebno je ustanoviti broj retikulocita i istražiti tipične uzroke izostanka odgovora (npr. nedostatak željeza, folata ili vitamina B<sub>12</sub>, intoksikacija aluminijem, infekcija ili upala, gubitak krvi, hemoliza i fibroza koštane srži bilo kojeg uzroka).

Kod sniženja vrijednosti hemoglobina protivno očekivanju i razvoja teške anemije povezane s niskim brojem retikulocita treba odmah prekinuti liječenje Silapo i provesti testiranje na prisutnost antieritropoetinskih protutijela. Potrebno je razmotriti i pretragu koštane srži radi dijagnoze PRCA-e.

Zbog rizika od križne reakcije ne smije se započeti terapija niti jednim drugim ESA lijekom.

Liječenje simptomatske anemije u odraslih i pedijatrijskih bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega  
Bolesnicima s kroničnim zatajenjem bubrega liječenim Silapo treba redovito mjeriti razinu hemoglobina sve do postizanja stabilne razine, a nakon toga povremeno.

U bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega brzina porasta razine hemoglobina treba biti približno 1 g/dl (0,62 mmol/l) mjesečno i ne smije prelaziti 2 g/dl (1,25 mmol/l) mjesečno kako bi se minimalizirali rizici od pogoršanja hipertenzije.

U bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega, održavana koncentracija hemoglobina ne smije prelaziti gornju granicu raspona koncentracije hemoglobina preporučenog u dijelu 4.2. U kliničkim

ispitivanjima opažen je povećan rizik od smrti i ozbiljnih kardiovaskularnih događaja kada su za postizanje razine koncentracije hemoglobina veće od 12 g/dl (7,5 mmol/l) primjenjivani ESA lijekovi.

Kontrolirana klinička ispitivanja nisu pokazala značajnu korist koja bi se mogla pripisati primjeni epoetina kada se koncentracija hemoglobina povećala iznad razine potrebne za kontrolu simptoma anemije i izbjegavanje transfuzija krvi.

Potreban je oprez kada se bolesnicima s kroničnim zatajenjem bubrega povećava doza Silapoa, jer visoke kumulativne doze epoetina mogu biti povezane s povišenim rizikom od smrtnosti i ozbiljnih kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih događaja. U bolesnika sa slabim odgovorom hemoglobina na epoetine, za slabi terapijski odgovor treba razmotriti druga moguća objašnjenja (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).

Bolesnike s kroničnim zatajenjem bubrega liječenih supkutanom primijenjenim Silapo treba redovito pratiti zbog mogućeg gubitka djelotvornosti, definiranog kao izostanak ili smanjenje odgovora na liječenje Silapo u bolesnika u kojih je prije postojao odgovor na tu terapiju. To se očituje stalnim snižavanjem vrijednosti hemoglobina unatoč povećanju doze Silapo (vidjeti dio 4.8).

U nekih bolesnika s duljim intervalima doziranja Silapo (duljim od jedanput tjedno) odgovarajuća razina hemoglobina možda se neće održati (vidjeti dio 5.1), što može zahtijevati povećanje doze Silapo. Razine hemoglobina treba redovito nadzirati.

U bolesnika na hemodijalizi razvila se tromboza šanta, a osobito u onih s tendencijom pojave hipotenzije ili u onih s komplikacijama prouzročenim arteriovenskom fistulom (npr. stenoze, aneurizme itd.). U takvih bolesnika preporučuje se rana korekcija šanta i profilaksa tromboze primjenom, primjerice, acetilsalicilatne kiseline.

U izoliranim slučajevima opažena je hiperkalijemija, iako uzročno posljedična povezanost nije utvrđena. U bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega potrebno je pratiti elektrolite u serumu. Ako se ustanovi da je razina kalija u serumu povišena ili raste, tada je osim odgovarajućeg liječenja hiperkalijemije potrebno razmotriti prestanak primjene Silapo sve dok se ne korigira razina kalija u serumu.

Za vrijeme ciklusa terapije Silapo često je tijekom hemodijalize potrebno povisiti dozu heparina, što je posljedica povećanja hematokrita. Ako heparinizacija nije optimalna, može doći do začepjenja sustava za dijalizu.

Na temelju dosad dostupnih podataka, korekcija anemije primjenom Silapo u odraslih bolesnika s insuficijencijom bubrega koji još nisu podvrgnuti dijalizi ne ubrzava napredovanje insuficijencije bubrega.

#### Liječenje bolesnika s anemijom uzrokovanom kemoterapijom

U onkoloških bolesnika liječenih Silapo potrebno je redovito mjeriti razinu hemoglobina sve dok se ne postigne stabilna razina, a zatim povremeno.

Epoetini su čimbenici rasta koji prvenstveno potiču proizvodnju crvenih krvnih stanica. Eritropoetinski receptori mogu biti prisutni na površini različitih tumorskih stanica. Kao i za sve čimbenike rasta, postoji bojazan da bi epoetini mogli poticati rast tumora.

Uloga lijekova za stimulaciju eritropoeze u napredovanju tumora ili skraćenom preživljenju bez progresije bolesti ne može se isključiti. U kontroliranim kliničkim ispitivanjima primjena epoetina alfa i drugih ESA lijekova bila je povezana sa smanjenom lokoregionalnom kontrolom tumora ili skraćenim ukupnim preživljenjem:

- smanjena lokoregionalna kontrola u bolesnika s uznapredovalim rakom glave i vrata koji su bili liječeni zračenjem, kada su primjenjivani s ciljem postizanja vrijednosti koncentracije hemoglobina veće od 14 g/dl (8,7 mmol/l)

- skraćeno ukupno preživljenje i povećana smrtnost koji se smatraju posljedicom napredovanja bolesti nakon 4 mjeseca u bolesnici s metastatskim rakom dojke koje su primale kemoterapiju, kada su primjenjivani s ciljem postizanja raspona koncentracije hemoglobina od 12 do 14 g/dl (od 7,5 do 8,7 mmol/l)
- povećan rizik od smrtnog ishoda kada su primjenjivani s ciljem postizanja koncentracije hemoglobina od 12 g/dl (7,5 mmol/l) u bolesnika s aktivnom malignom bolesti koji nisu primali ni kemoterapiju ni terapiju zračenjem. ESA lijekovi nisu indicirani za primjenu u toj populaciji bolesnika.
- Opaženo 9%-tno povećanje rizika za progresiju bolesti ili smrtni ishod u skupini koja je je primala epoetin alfa plus standardna terapija iz primarne analize i povećan rizik za 15% koji se statistički ne može isključiti u bolesnici s metastatskim rakom dojke koje su primale kemoterapiju, kada su primjenjivani s ciljem postizanja raspona koncentracije hemoglobina od 10 do 12 g/dl (od 6,2 do 7,5 mmol/l).

S obzirom na gore navedeno, za liječenje anemije u onkoloških bolesnika u nekim kliničkim situacijama prednost treba dati transfuziji krvi. Odluku o liječenju rekombinantnim eritropoetinima treba temeljiti na procjeni omjera koristi i rizika uz sudjelovanje pojedinog bolesnika, pri čemu treba uzeti u obzir i specifične kliničke okolnosti. Čimbenici koje valja uzeti u obzir pri toj procjeni trebaju uključivati vrstu tumora i njegov stadij, stupanj anemije, očekivano preživljenje, okolinu u kojoj se bolesnik liječi i želje bolesnika (vidjeti dio 5.1).

Kada se u onkoloških bolesnika koji primaju kemoterapiju procjenjuje je li terapija Silapo za njih prikladna (bolesnici za koje pri transfuziji postoji rizik) treba uzeti u obzir vremenski razmak od 2 do 3 tjedna između primjene primjene ESA lijekova i pojave crvenih krvnih stanica induciranih eritropoetinom.

#### Kirurški bolesnici u programu autologne predonacije

Treba se pridržavati svih posebnih upozorenja i posebnih mjera opreza koje se odnose na program autologne predonacije, osobito rutinsku nadoknadu volumena.

#### Bolesnici u kojih se planira veliki elektivni ortopedski kirurški zahvat

U perioperacijskom okruženju treba uvijek treba primjenjivati dobru praksu postupanja s krvlju.

S obzirom da u kirurških bolesnika može doći do pojave trombotičkih i vaskularnih događaja, posebno u onih s pratećim kardiovaskularnim bolestima, bolesnici u kojih se planira veliki elektivni ortopedski kirurški zahvat trebaju primiti adekvatnu antitrombotičku profilaksu. Osim toga, potrebno je poduzeti posebne mjere opreza u bolesnika s predispozicijom za razvoj duboke venske tromboze (DVT). Štoviše, u bolesnika s početnom razinom hemoglobina > 13 g/dl (> 8,1 mmol/l), ne smije se isključiti mogućnost da liječenje Silapo može biti povezano s povećanim rizikom od postoperativnih trombotičkih/vaskularnih događaja. Stoga se Silapo ne smije koristiti u bolesnika s početnom razinom hemoglobina >13 g/dl (> 8,1 mmol/l).

Ovaj lijek sadrži do 0,5 mg fenilalanina u jednoj doznoj jedinici. Fenilalanin može biti štetan ako bolujete od fenilketonurije, rijetkog genetskog poremećaja kod kojeg dolazi do nakupljanja fenilalanina jer ga tijelo ne može ukloniti na odgovarajući način.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po doznoj jedinici, tj. zanemarive količine natrija.

#### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nema dokaza koji bi upućivali na to da liječenje eritropoetin mijenja metabolizam drugih lijekova.

Lijekovi koji smanjuju eritropoezu mogu smanjiti odgovor na Silapo.

S obzirom da se ciklosporin veže za crvene krvne stanice, postoji mogućnost interakcije lijekova. Ukoliko se Silapo daje istovremeno s ciklosporinom, potrebno je pratiti razinu ciklosporina u krvi i prilagoditi njegovu dozu prema rastu hematokrita.

Nema dokaza koji bi upućivali na interakciju između epoetina zeta i faktora koji stimulira koloniju granulocita (G-CFS, eng. *Granulocyte Colony-Stimulating Factor*) ili faktora koji stimulira koloniju granulocitnih makrofaga (GM-CSF, eng. *Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor*) u odnosu na hematološku diferencijaciju ili *in vitro* proliferaciju uzoraka tumora uzetih biopsijom.

U odraslih bolesnica s metastatskim rakom dojke, istodobna supkutana primjena 40 000 IU/ml epoetina alfa i 6 mg/kg trastuzumaba nije utjecala na farmakokinetiku trastuzumaba.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni epoetina u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Posljedično, Silapo bi trebalo koristiti tijekom trudnoće samo ako je potencijalna dobrobit veća od potencijalnog rizika za fetus. Primjena Silapo ne preporučuje se u trudnih kirurških bolesnica koje sudjeluju u programu predonacije autologne krvi.

##### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se egzogeni epoetin zeta u majčino mlijeko. Silapo treba u dojilja primjenjivati s oprezom. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom Silapo uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Primjena Silapo ne preporučuje se u kirurških bolesnica koje doje i sudjeluju u programu predonacije autologne krvi.

##### Plodnost

Nema ispitivanja koja procjenjuju mogući učinak Silapo na plodnost u muškaraca i žena.

#### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Nisu provedena ispitivanja o učincima na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

#### **4.8. Nuspojave**

##### Sažetak sigurnosnog profila

Tijekom liječenja epoetinom alfa najčešća je nuspojava porast krvnog tlaka ovisan o dozi ili pogoršanje postojeće hipertenzije. Potrebno je praćenje krvnog tlaka, osobito na početku terapije (vidjeti dio 4.4).

U kliničkim ispitivanjima epoetina alfa, najčešće opažene nuspojave bile su proljev, mučnina, povraćanje, pireksija i glavobolja. Bolest nalik gripi može se pojaviti osobito na početku liječenja.

Kongestija dišnih putova, koja uključuje kongestiju gornjeg dijela dišnih putova, nosna kongestija i nazofaringitis, bila je prijavljena u ispitivanjima s produljenim intervalom doziranja u odraslih bolesnika s insuficijencijom bubrega koji još nisu na dijalizi.

U bolesnika koji primaju ESA lijekove opažena je povećana incidencija trombotičkih vaskularnih događaja (vidjeti dio 4.4).

##### Tablični popis nuspojave

Od ukupno 3 417 ispitanika iz 25 randomiziranih, dvostruko slijepih, placebom ili standardnom terapijom kontroliranih kliničkih ispitivanja, ukupan sigurnosni profil epoetina alfa procijenjen je u 2 094 ispitanika s anemijom. Uključeno je 228 ispitanika s kroničnim zatajenjem bubrega liječenih epoetinom alfa u 4 ispitivanja kroničnog zatajenja bubrega (2 ispitivanja u bolesnika koji još nisu na dijalizi [N = 131 izloženih ispitanika s kroničnim zatajenjem bubrega] i 2 na dijalizi [N = 97 izloženih ispitanika s kroničnim zatajenjem bubrega]); 1 404 izloženih ispitanika s malignim bolestima u 16 ispitivanja anemije uslijed kemoterapije; 147 izloženih ispitanika u 2 ispitivanja autologne donacije krvi; 213 izloženih ispitanika u 1 ispitivanju u periodu prije operativnog zahvata i 102 izloženih

ispitanika u 2 ispitivanja mijelodisplastičnog sindroma. Nuspojave prijavljene u  $\geq 1\%$  ispitanika liječenih epoetinom alfa u ovim ispitivanjima prikazane su u tablici u nastavku.

Učestalost nuspojave: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1\ 000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1\ 000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ); nepoznato (ne može se procijeniti učestalost iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i	Nuspojava (preporučeni pojam)	Učestalost
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>	izolirana aplazija crvene krvne lože <sup>3</sup> trombocitemija	rijetko
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	hiperkalijemija <sup>1</sup>	manje često
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>	preosjetljivost <sup>3</sup>	manje često
	anafilaktička reakcija <sup>3</sup>	rijetko
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	glavobolja	često
	konvulzije	manje često
<b>Krvožilni poremećaji</b>	hipertenzija, venske i arterijske tromboze <sup>2</sup>	često
	hipertenzivne krize <sup>3</sup>	nepoznato
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b>	kašalj	često
	kongestija dišnih putova	manje često
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	proljevi, mučnina, povraćanje	vrlo često
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	osip	često
	urtikarija <sup>3</sup>	manje često
	angioneurotski edem <sup>3</sup>	nepoznato
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>	artralgija, bol u kosti, mialgija, bol u ekstremitetu	često
<b>Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji</b>	akutna porfirija <sup>3</sup>	rijetko
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	pireksija	vrlo često
	zimica, bolest nalik gripi, reakcija na mjestu primjene, periferni edem	često
	nedjelotvornost lijeka <sup>3</sup>	nepoznato
<b>Pretrage</b>	pozitivan nalaz protutijela na eritropoetin	rijetko

<sup>1</sup> često uz dijalize

<sup>2</sup> uključuje arterijske i venske, fatalne i nefatalne slučajeve poput dubokih venskih tromboza, plućne embolije, tromboze retinalne vene, arterijskih tromboza (uključujući infarkt miokarda), cerebrovaskularnih događaja (uključujući cerebralni infarkt i cerebralno krvarenje), prolaznih ishemijskih ataka, tromboze šanta (uključujući opremu za dijalizu) i tromboze aneurizme u arteriovenskom šantu

<sup>3</sup> navedeno u podnaslovu ispod i/ili u dijelu 4.4

#### Opis odabranih nuspojave

Zabilježene su reakcije preosjetljivosti, uključujući slučajeve osipa (uključujući urtikariju), anafilaktičke reakcije i angioneurotskog edema (vidjeti dio 4.4).

Teške kožne nuspojave (SCAR) uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), koje mogu biti opasne po život ili smrtonosne, zabilježene su povezano s terapijom epoetinom (vidjeti dio 4.4).

Tijekom liječenja epoetinom alfa u bolesnika s prethodno normalnim ili niskim krvnim tlakom pojavile su se i hipertenzivne krize s encefalopatijom i napadajima, koje zahtijevaju hitnu liječničku pomoć i intenzivnu medicinsku skrb. Posebnu pozornost treba obratiti na iznenadne probadajuće glavobolje nalik migreni kao mogućem znakom upozorenja (vidjeti dio 4.4).



Protutijelima posredovana izolirana aplazija crvene krvne loze prijavljena je vrlo rijetko u < 1/10 000 slučajeva po bolesniku-godina nakon više mjeseci ili godina liječenja epoetinima (vidjeti dio 4.4). Prijavljeno je više slučajeva kod supkutanog puta primjene, u usporedbi s intravenskim putem primjene.

#### *Odrasli bolesnici s mijelodisplastičnim sindromom niskog ili srednjeg-1 rizika*

U randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom, multicentričnom ispitivanju u 4 (4,7%) ispitanika nastupili su trombotički vaskularni događaji (iznenadna smrt, ishemijski moždani udar, embolija i flebitis). Svi trombotički vaskularni događaji zabilježeni su u skupini koja je primala epoetin alfa te u prva 24 tjedna ispitivanja. U tri su slučaja trombotički vaskularni događaji bili potvrđeni, a u jednom slučaju (iznenadna smrt) tromboembolijski događaj nije bio potvrđen. Dva ispitanika imala su značajne čimbenike rizika (fibrilacija atrijska, zatajenje srca i tromboflebitis).

#### *Pedijatrijska populacija s kroničnim zatajenjem bubrega na hemodijalizi*

Ograničeni su podaci o izloženosti pedijatrijskih bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega na hemodijalizi dobiveni u kliničkim ispitivanjima i iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet. Nisu prijavljene nikakve nuspojave specifične za pedijatrijske bolesnike osim onih navedenih u gornjoj tablici ili onih koje su u skladu s osnovnom bolesti.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

## **4.9. Predoziranje**

Terapijski raspon eritropoetina je vrlo širok. Predoziranje eritropoetinom može izazvati učinak koji se nadovezuje na farmakološki učinak hormona. Može se napraviti flebotomija ukoliko dođe do izuzetno visoke razine hemoglobina. Potrebno osigurati dodatnu potpornu njegu ukoliko je neophodno.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: drugi antianemici, eritropoetin  
ATK oznaka: B03XA01

Silapo je biosličan lijek. Detaljne informacije dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

#### Mehanizam djelovanja

Eritropoetin je glikoproteinski hormon koji se primarno proizvodi u bubrezima kao odgovor na hipoksiju i ključni je regulator proizvodnje crvenih krvnih stanica. Uključen je u sve faze razvoja eritrocita, a najvažnije djelovanje ima na razini eritrocitnih prekursora. Nakon što se veže na površinski receptor stanice, eritropoetin aktivira signalne putove transdukcije koji koče apoptozu i stimulira proliferaciju eritroidnih stanica. Rekombinantni ljudski eritropoetin (epoetin zeta) izražen u stanicama jajnika kineskog hrčka, ima slijed od 165 aminokiselina koji je jednak onome u eritropoetinu izoliranom iz ljudskog urina; razliku između ta dva eritropoetina ne može se ustanoviti funkcionalnim testovima. Prividna molekularna masa eritropoetina iznosi od 32 000 do 40 000 daltona.

Eritropoetin je čimbenik rasta koji prvenstveno potiče proizvodnju crvenih krvnih stanica. Eritropoetinski receptori mogu biti prisutni na površini različitih tumorskih stanica.

## Farmakodinamički učinci

### Zdravi dobrovoljci

Odgovor opažen nakon primjene jednokratnih doza epoetina alfa (od 20 000 do 160 000 IU supkutano) za ispitivane farmakodinamičke biljege uključujući retikulocite, crvene krvne stanice i hemoglobin bio je ovisan o dozi. Promjene postotka retikulocita imale su definirani profil krivulje koncentracija-vrijeme s vrhom porasta i povratkom na početnu vrijednost. Za crvene krvne stanice i hemoglobin, profil krivulje bio je slabije definiran. Općenito, svi farmakodinamički biljezi rasli su linearno s porastom doze, s tim da je maksimalan odgovor dosegnut pri najvišim dozama.

U daljnjim farmakodinamičkim ispitivanjima ispitivana je primjena 40 000 IU jednom tjedno naspram 150 IU/kg 3 puta tjedno. Unatoč razlikama u profilima krivulja koncentracija-vrijeme, farmakodinamički je odgovor (mjereno promjenama postotka retikulocita, hemoglobina i ukupnih crvenih krvnih stanica) bio sličan u oba režima. U dodatnim ispitivanjima uspoređena je supkutana primjena 40 000 IU epoetina alfa jednom tjedno s primjenom doza u rasponu od 80 000 do 120 000 IU svaka dva tjedna. Ukupno gledano, iako je na temelju rezultata ovih farmakodinamičkih ispitivanja provedenih u zdravih dobrovoljaca opažena sličnost u proizvodnji retikulocita između režima primjene doze jednom tjedno i svaka dva tjedna, čini se da je režim doziranja s 40 000 IU jednom tjedno djelotvorniji u proizvodnji crvenih krvnih stanica nego režimi s primjenom doza svaka dva tjedna.

### Kronično zatajenje bubrega

Pokazalo se da epoetin alfa potiče eritropoezu u anemičnih bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega, uključujući bolesnike na dijalizi i one koji još nisu na dijalizi. Prvi je dokaz odgovora na epoetin alfa porast broja retikulocita unutar 10 dana, praćen porastom broja crvenih krvnih stanica, hemoglobina i hematokrita obično unutar 2 do 6 tjedana. Odgovor hemoglobina razlikuje se među bolesnicima i može biti pod utjecajem zaliha željeza i istovremeno prisutnih zdravstvenih problema.

### Anemija uzrokovana kemoterapijom

Pokazalo se da u anemičnih bolesnika s rakom koji primaju kemoterapiju, primjena epoetina alfa 3 puta tjedno ili jednom tjedno povećava razinu hemoglobina i smanjuje potrebu za transfuzijom nakon prvog mjeseca terapije.

U ispitivanju u kojem su uspoređivani režimi doziranja od 150 IU/kg 3 puta tjedno i 40 000 IU jednom tjedno u zdravih ispitanika i anemičnih ispitanika s rakom, profili promjena postotka retikulocita, hemoglobina i ukupnog broja crvenih krvnih stanica tijekom vremena bili su slični u oba režima doziranja i u zdravih ispitanika i u anemičnih ispitanika s rakom. U oba režima doziranja, 150 IU/kg 3 puta tjedno i 40 000 IU jednom tjedno, krivulje AUC-a mjerenih farmakodinamičkih parametara bile su slične i u zdravih i u anemičnih ispitanika s rakom.

### Odrasli kirurški bolesnici u programu autologne predonacije

Pokazalo se da epoetin alfa potiče proizvodnju crvenih krvnih stanica kako bi se povećala količina uzete autologne krvi i ograničava pad hemoglobina u odraslih bolesnika planiranih za veliki elektivni kirurški zahvat za koje se ne očekuje da će prethodno trebati pohraniti količinu krvi potrebnu za cjelokupno perioperacijsko razdoblje. Najveći učinci opaženi su u bolesnika s niskim vrijednostima hemoglobina ( $\leq 13$  g/dl; 8,1 mmol/l).

### Liječenje odraslih bolesnika planiranih za veliki elektivni ortopedski kirurški zahvat

Pokazalo se da u bolesnika planiranih za veliki elektivni ortopedski kirurški zahvat s razinom hemoglobina od  $> 10$  do  $\leq 13$  g/dl prije liječenja, epoetin alfa smanjuje rizik od primjene alogenih transfuzija i ubrzava eritroidni oporavak (povišene razine hemoglobina, hematokrita i broja retikulocita).

## Klinička djelotvornost i sigurnost

### Kronično zatajenje bubrega

Epoetin alfa ispitivan je u kliničkim ispitivanjima u odraslih anemičnih bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega, uključujući bolesnike na hemodijalizi i one koji još nisu na dijalizi, za liječenje anemije i održavanje hematokrita unutar ciljnog raspona koncentracije od 30 do 36%.

U kliničkim ispitivanjima u kojima su početne doze od 50 do 150 IU/kg primjenjivane tri puta tjedno, približno 95% svih bolesnika odgovorilo je klinički značajnim povećanjem hematokrita. Nakon približno dva mjeseca terapije gotovo svi bolesnici bili su neovisni o transfuziji. Kada je dosegnuta ciljna vrijednost hematokrita, za svakog je bolesnika određena individualna doza održavanja.

U tri najveća klinička ispitivanja provedena u odraslih bolesnika na dijalizi, medijan doze održavanja potrebne da se vrijednost hematokrita održi između 30 i 36% bio je otprilike 75 IU/kg s primjenom 3 puta tjedno.

U dvostruko slijepom, placebom kontroliranom, multicentričnom ispitivanju kvalitete života u bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega na hemodijalizi, dokazano je klinički i statistički značajno poboljšanje u bolesnika liječenih epoetinom alfa u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo kada su nakon šest mjeseci terapije mjereni umor, tjelesni simptomi, odnosi s drugima i depresija (upitnikom za bolesnike s bubrežnim bolestima). Bolesnici iz skupine liječene epoetinom alfa bili su uključeni i u otvoreni produžetak ispitivanja kojim se pokazalo da su se poboljšanja u kvaliteti života tih bolesnika održala još dodatnih 12 mjeseci

#### Odrasli bolesnici s insuficijencijom bubrega koji još nisu na dijalizi

U kliničkim ispitivanjima provedenima u bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega koji nisu na dijalizi a liječeni su epoetinom alfa, prosječno trajanje terapije bilo je gotovo pet mjeseci. Ti su bolesnici odgovorili na terapiju epoetinom alfa na sličan način kao i bolesnici na dijalizi. U bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega koji nisu na dijalizi, pokazao se stalan porast hematokrita ovisan o dozi pri primjeni epoetina alfa bilo intravenski ili supkutanim putem. Slične stope porasta hematokrita uočene su pri primjeni epoetina alfa bez obzira na put primjene. Nadalje, pokazalo se da doze epoetina alfa od 75 do 150 IU/kg tjedno održavaju vrijednosti hematokrita između 36 i 38% i do šest mjeseci.

U 2 ispitivanja s produljenim intervalom doziranja epoetina alfa (3 puta tjedno, jednom tjedno, jednom u 2 tjedna i jednom u 4 tjedna) u nekih se bolesnika s duljim intervalom doziranja nisu održale odgovarajuće razine hemoglobina i nisu dosegnuti kriteriji definirani planom ispitivanja za izlazak iz ispitivanja na temelju vrijednosti hemoglobina (0% za primjenu jednom tjedno, 3,7% za primjenu jednom u 2 tjedna i 3,3% za primjenu jednom u 4 tjedna).

U randomiziranom prospektivnom ispitivanju (CHOIR) procijenjena su 1432 anemična bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega koji nisu bili podvrgnuti dijalizi. Bolesnici su bili raspoređeni na terapiju epoetinom alfa usmjerenom na održavanje razine hemoglobina od 13,5 g/dl (više od preporučene razine koncentracije hemoglobina) ili od 11,3 g/dl. Veliki kardiovaskularni događaj (smrt, infarkt miokarda, moždani udar ili hospitalizacija zbog kongestivnog zatajenja srca) razvio se u 125 (18%) od 715 bolesnika u skupini s višom razinom hemoglobina u usporedbi s 97 (14%) od 717 bolesnika u skupini s nižom razinom hemoglobina (omjer hazarda [HR] 1,3; 95% CI: 1,0; 1,7;  $p = 0,03$ ).

U bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega (u onih na dijalizi i onih koji nisu na dijalizi, u bolesnika koji imaju ili nemaju dijabetes) provedene su *post hoc* analize objedinjenih podataka iz kliničkih ispitivanja ESA lijekova. Opažena je tendencija povećanja procijenjenog rizika od smrtnosti bilo kojeg uzroka, rizika od kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih događaja povezanih s višim kumulativnim dozama ESA lijeka neovisno o dijabetesu ili statusu dijalize (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

#### Liječenje bolesnika s anemijom uzrokovanom kemoterapijom

Epoetin alfa ispitivan je u kliničkim ispitivanjima u odraslih anemičnih onkoloških bolesnika s limfoidnim i solidnim tumorima te bolesnika na različitim protokolima kemoterapije, uključujući protokole s platinom i bez nje. U tim se ispitivanjima pokazalo da je u anemičnih onkoloških bolesnika primjena epoetina alfa 3 puta tjedno i jednom tjedno povećala razinu hemoglobina i smanjila potrebu za transfuzijom nakon prvog mjeseca terapije. U nekim ispitivanjima, u kojima je nakon dvostruko slijepo faze slijedila faza otvorenog ispitivanja u kojoj su svi bolesnici primali epoetin alfa, opaženo je održavanje učinka.

Dostupni dokazi upućuju na to da na terapiju epoetinom alfa jednako odgovaraju bolesnici s hematološkim malignim bolestima i solidnim tumorima te da na terapiju epoetinom alfa također jednako odgovaraju bolesnici s tumorskom infiltracijom koštane srži ili bez takve infiltracije. Usporediv intenzitet kemoterapije u skupinama koje su primale epoetin alfa i onima koje su primale placebo, u ispitivanjima s kemoterapijom dokazan je sličnom površinom ispod krivulje neutrofila-vrijeme u bolesnika koji su primali epoetin alfa i bolesnika koji su primali placebo, kao i sličan udio bolesnika čiji je apsolutni broj neutrofila pao ispod 1 000 i 500 stanica/ $\mu$ l u skupinama koje su primale epoetin alfa i onima koje su primale placebo.

U prospektivnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju provedenom u 375 anemičnih bolesnika s različitim nemijeloidnim malignim bolestima koji su primali kemoterapiju bez platine, došlo je do značajnog smanjenja posljedica povezanih s anemijom (npr. umor, manjak energije i smanjena aktivnost), kako je izmjereno sljedećim instrumentima i ljestvicama: opća ljestvica funkcionalne ocjene terapije za rak–anemija (engl. *Functional Assessment of Cancer Therapy-Anaemia*, FACT-An), FACT-An ljestvica umora i linearna analogna ljestvica za rak (engl. *Cancer Linear Analogue Scale*, CLAS). Druga dva manja, randomizirana, placebom kontrolirana ispitivanja nisu uspjela pokazati značajno poboljšanje parametara kvalitete života na ljestvici EORTC-QLQ-C30 ili ljestvici CLAS.

Preživljenje i progresija tumora ispitivani su u pet velikih kontroliranih ispitivanja s ukupno 2833 bolesnika, pri čemu su četiri bila dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja, a jedno je bilo otvoreno ispitivanje. U ispitivanja su bili uključeni ili bolesnici liječeni kemoterapijom (dva ispitivanja) ili populacije bolesnika u kojih nisu bili indicirani ESA lijekovi: onkoloških bolesnika s anemijom koji ne primaju kemoterapiju i bolesnika s rakom glave i vrata koji primaju terapiju zračenjem. Željena razina koncentracije hemoglobina bila je u dva ispitivanja  $> 13$  g/dl (8,1 mmol/l), a u preostala tri ispitivanja od 12 do 14 g/dl (7,5 do 8,7 mmol/l). U otvorenom ispitivanju nije bilo razlike u ukupnom preživljenju između bolesnika liječenih rekombinantnim ljudskim eritropoetinom i kontrolnih ispitanika. U četiri placebom kontrolirana ispitivanja, omjeri hazarda za ukupno preživljenje bili su u rasponu od 1,25 do 2,47 u korist kontrolnih ispitanika. Ta su ispitivanja pokazala dosljednu i neobjašnjivu, statistički značajno veću smrtnost u bolesnika koji su imali anemiju povezanu s različitim čestim vrstama raka i primali rekombinantni ljudski eritropoetin od one u kontrolnih bolesnika. Ishod ukupnog preživljenja u ispitivanjima nije bilo moguće zadovoljavajuće objasniti razlikama u incidenciji tromboze i s njom povezanim komplikacijama između onih koji su primali rekombinantni ljudski eritropoetin i onih u kontrolnoj skupini.

Provedena je i analiza podataka na razini bolesnika za više od 13 900 onkoloških bolesnika (kemoterapija, radioterapija, kemoradioterapija ili bez ikakve terapije) koji su sudjelovali u 53 kontrolirana klinička ispitivanja nekoliko epoetina. Metaanalizom podataka o ukupnom preživljenju dobivena je točkovna procjena omjera hazarda od 1,06 u korist kontrolnih ispitanika (95% CI: 1,00, 1,12; 53 ispitivanja i 13 933 bolesnika), dok je u onkoloških bolesnika koji su primali kemoterapiju omjer hazarda u ukupnom preživljenju iznosio 1,04 (95% CI: 0,97; 1,11; 38 ispitivanja i 10 441 bolesnik). Metaanalize također dosljedno ukazuju na značajno povišen relativni rizik od tromboembolijskih događaja u onkoloških bolesnika koji primaju rekombinantni ljudski eritropoetin (vidjeti dio 4.4).

Randomizirano, otvoreno, multicentrično ispitivanje provedeno je u 2 098 anemičnih bolesnika s metastatskim rakom dojke koje su primale prvu ili drugu liniju kemoterapije. To je bilo ispitivanje neinferiornosti ustrojeno tako da se isključi 15%-tno povećanje rizika od progresije tumora ili smrti pri liječenju epoetinom alfa i standardnom terapijom u usporedbi sa samo standardnom terapijom. Prema ispitivačevoj procjeni progresije bolesti, u trenutku prestanka prikupljanja kliničkih podataka medijan preživljenja bez progresije bolesti iznosio je 7,4 mjeseca u svakoj skupini (HR 1,09; 95% CI: 0,99; 1,20) što pokazuje i da cilj ispitivanja nije bio ispunjen. U skupini liječenoj epoetinom alfa i standardnom terapijom bio je značajno manji broj bolesnika koje su primile transfuzije crvenih krvnih stanica (5,8% naspram 11,4%); ali je značajno veći broj bolesnika imao trombotičke vaskularne događaje (2,8% naspram 1,4%). U vrijeme završne analize bilo je zabilježeno 1 653 smrtnih slučajeva. Medijan ukupnog preživljenja u skupini liječenoj epoetinom alfa i standardnom terapijom iznosio je 17,8 mjeseci u usporedbi sa 18,0 mjeseci u skupini liječenoj samo standardnom terapijom (HR 1,07,

95% CI: 0,97; 1,18). Medijan vremena do progresije, temeljen na ispitivačevoj ocjeni progresivne bolesti, iznosio je 7,5 mjeseci u skupini liječenoj epoetinom alfa i standardnom terapijom i 7,5 mjeseci u skupini liječenoj samo standardnom terapijom (HR 1,099, 95% CI: 0,998; 1,210). Medijan vremena do progresije temeljen na neovisnoj središnjoj radiološkoj ocjeni progresivne bolesti iznosio je 8,0 mjeseci u skupini liječenoj epoetinom alfa i standardnom terapijom i 8,3 mjeseci u skupini liječenoj samo standardnom terapijom (HR 1,033, 95% CI: 0,924; 1,156).

#### Program autologne predonacije

Učinak epoetina alfa u omogućavanju pohrane autologne krvi u bolesnika s niskim vrijednostima hematokrita ( $\leq 39\%$  i bez podležće anemije zbog nedostatka željeza) planiranih za veliki ortopedski kirurški zahvat procijenjen je u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju provedenom u 204 bolesnika i jednostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju u 55 bolesnika.

U dvostruko slijepom ispitivanju, bolesnici su bili liječeni epoetinom alfa u dozi od 600 IU/kg ili placebom, intravenski jednom dnevno svaka 3 do 4 dana tijekom 3 tjedna (ukupno 6 doza). U prosjeku, bolesnici liječeni epoetinom alfa mogli su prethodno pohraniti značajno veći broj jedinica krvi (4,5 jedinica) nego bolesnici koji su primali placebo (3,0 jedinica).

U jednostruko slijepom ispitivanju, bolesnici su liječeni epoetinom alfa u dozi od 300 IU/kg ili 600 IU/kg ili placebom, intravenski jednom dnevno svaka 3 do 4 dana tijekom 3 tjedna (ukupno 6 doza). Bolesnici liječeni epoetinom alfa mogli su prethodno pohraniti značajno veći broj jedinica krvi (epoetin alfa 300 IU/kg = 4,4 jedinice; epoetin alfa 600 IU/kg = 4,7 jedinica) nego bolesnici koji su primali placebo (2,9 jedinica).

Terapija epoetinom alfa smanjila je rizik od izloženosti alogenoj krvi za 50% u odnosu na bolesnike koji nisu primali epoetin alfa.

#### Veliki elektivni ortopedski kirurški zahvat

Učinak epoetina alfa (300 IU/kg ili 100 IU/kg) na izloženost transfuziji alogene krvi ocijenjen je u dvostruko slijepom placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju u odraslih bolesnika koji nemaju nedostatak željeza, a planirani su za veliki elektivni ortopedski kirurški zahvat na kuku ili koljenu. Epoetin alfa primali su supkutano 10 dana prije kirurškog zahvata, na dan zahvata i još 4 dana nakon toga. Bolesnici su bili stratificirani prema početnoj vrijednosti hemoglobina ( $\leq 10$  g/dl,  $> 10$  do  $\leq 13$  g/dl i  $> 13$  g/dl).

Epoetin alfa u dozi od 300 IU/kg značajno je smanjio rizik od alogene transfuzije u bolesnika koji su prije početka liječenja imali vrijednosti hemoglobina od  $> 10$  do  $\leq 13$  g/dl. Transfuziju je trebalo 16% bolesnika koji su primali 300 IU/kg epoetina alfa, 23% bolesnika koji su primali 100 IU/kg epoetina alfa i 45% bolesnika koji su primali placebo.

U otvorenom ispitivanju na usporednim skupinama odraslih ispitanika koji nisu imali nedostatak željeza, s razinom hemoglobina prije početka liječenja od  $> 10$  do  $\leq 13$  g/dl, i planiranih za veliki elektivni ortopedski kirurški zahvat na kuku ili koljenu, uspoređena je primjena epoetina alfa u dozi od 300 IU/kg na dan supkutano tijekom 10 dana prije kirurškog zahvata, na dan zahvata i još 4 dana nakon toga te primjena epoetina alfa u dozi od 600 IU/kg supkutano jednom tjedno, 3 tjedna prije kirurškog zahvata i na dan zahvata.

Srednja vrijednost porasta razine hemoglobina od vrijednosti prije liječenja do one prije kirurškog zahvata bila je dvostruko veća u skupini koja je primala epoetin alfa u dozi od 600 IU/kg tjedno (1,44 /dl) nego u skupini koja je primala epoetin alfa u dozi od 300 IU/kg dnevno (0,73 g/dl). Tijekom cijelog razdoblja poslije kirurškog zahvata, srednja vrijednost razine hemoglobina bila je slična u obje skupine.

Eritropoetski odgovor opažen u obje terapijske skupine rezultirao je sličnim stopama transfuzije (16% u skupini koja je primala 600 IU/kg tjedno i 20% u skupini koja je primala 300 IU/kg dnevno).

#### Liječenje odraslih bolesnika s mijelodisplastičnim sindromom niskog ili srednjeg-1 rizika

U randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom, multicentričnom ispitivanju procijenjene su djelotvornost i sigurnost epoetina alfa u odraslih bolesnika s anemijom i mijelodisplastičnim sindromom niskog ili srednjeg-1 rizika.

Ispitanici su stratificirani prema razini eritropoetina u serumu (engl. *serum erythropoetin*, sEPO) i statusu prethodnih transfuzija na probiru. Ključne početne karakteristike stratificiranog sloja s vrijednošću sEPO < 200 mU/ml prikazane su u tablici u nastavku.

<b>Početne karakteristike ispitanika s vrijednošću sEPO &lt; 200 mU/ml na probiru</b>		
	Randomizirani	
	Epoetin alfa	Placebo
Ukupno (N) <sup>b</sup>	85 <sup>a</sup>	45
sEPO na probiru < 200 mU/ml (N)	71	39
Hemoglobin (g/l)		
N	71	39
Srednja vrijednost	92,1 (8,57)	92,1 (8,51)
Medijan	94,0	96,0
Raspon	(71; 109)	(69; 105)
95% CI, srednja vrijednost	(90,1; 94,1)	(89,3; 94,9)
Prethodne transfuzije		
N	71	39
Da	31 (43,7%)	17 (43,6%)
≤ 2 jedinice crvenih krvnih stanica	16 (51,6%)	9 (52,9%)
> 2 i ≤ 4 jedinice crvenih krvnih stanica	14 (45,2%)	8 (47,1%)
> 4 jedinice crvenih krvnih stanica	1 (3,2%)	0
Ne	40 (56,3%)	22 (56,4%)
<sup>a</sup> jedan ispitanik nije imao podatke za sEPO		
<sup>b</sup> u sloju s vrijednostima ≥ 200 mU/ml 13 ispitanika bilo je u skupini koja je primala epoetin alfa, a 6 ispitanika u skupini koja je primala placebo		

Eritroidni odgovor definiran je prema kriterijima Međunarodne radne skupine (engl. *International Working Group*, IWG) iz 2006. kao porast hemoglobina ≥ 1,5 g/dl od početnih vrijednosti ili smanjenje broja jedinica crvenih krvnih stanica primljenih transfuzijom za apsolutni broj od najmanje 4 jedinice svakih 8 tjedana, u usporedbi s 8 tjedana prije početka ispitivanja te trajanje odgovora od najmanje 8 tjedana.

Tijekom prva 24 tjedna ispitivanja eritroidni odgovor dokazan je u 27/85 (31,8%) ispitanika u skupini koja je primala epoetin alfa u usporedbi s 2/45 (4,4%) ispitanika u skupini koja je primala placebo ( $p < 0,001$ ). Svi ispitanici s odgovorom pripadali su stratificiranom sloju u kojemu je tijekom probira vrijednost sEPO iznosila < 200 mU/ml. U tom je sloju 20/40 (50%) ispitanika bez prethodnih transfuzija pokazalo eritroidni odgovor tijekom prva 24 tjedna, u usporedbi sa 7/31 (22,6%) ispitanika koji su prethodno primali transfuzije (dva ispitanika s prethodnim transfuzijama dosegla su primarnu mjeru ishoda određenu kao smanjenje broja jedinica crvenih krvnih stanica primljenih transfuzijom za apsolutni broj od najmanje 4 jedinice svakih 8 tjedana, u usporedbi s 8 tjedana prije početka ispitivanja).

Medijan vremena od početka do prve transfuzije bio je statistički značajno dulji u skupini koja je primala epoetin alfa u usporedbi s onima koji su primali placebo (49 naspram 37 dana;  $p = 0,046$ ). Nakon 4 tjedna liječenja vrijeme do prve transfuzije dodatno se produljilo u skupini koja je primala epoetin alfa (142 naspram 50 dana,  $p = 0,007$ ). U skupini na epoetinu alfa, postotak ispitanika koji su primili transfuziju smanjio se s 51,8% zabilježenih 8 tjedana prije početka ispitivanja na 24,7% između 16. i 24. tjedna, u usporedbi sa skupinom na placebo u kojoj je tijekom istih razdoblja porast stope transfuzija iznosio od 48,9% do 54,1%.

#### Pedijatrijska populacija Kronično zatajenje bubrega

Epoetin alfa ocijenjen je u 52-tjednom otvorenom, nerandomiziranom kliničkom ispitivanju s otvorenim rasponom doza, provedenim u pedijatrijskih bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega podvrgnutih hemodijalizi. Medijan dobi bolesnika uključenih u ispitivanje bio je 11,6 godina (raspon od 0,5 do 20,1 godina).

Epoetin alfa je primjenjivan intravenski u dozi od 75 IU/kg tjedno podijeljeno u 2 ili 3 doze nakon dijalize i titriran po 75 IU/kg tjedno u intervalima od 4 tjedna (do najviše 300 IU/kg tjedno) kako bi se postigao porast hemoglobina od 1 g/dl mjesečno. Željeni raspon koncentracije hemoglobina bio je od 9,6 do 11,2 g/dl. Osamdeset i jedan posto bolesnika postigao je tu razinu koncentracije hemoglobina. Medijan vremena do postizanja ciljne vrijednosti bio je 11 tjedana, a medijan doze pri ciljnoj vrijednosti iznosio je 150 IU/kg tjedno. Od bolesnika koji su postigli ciljnu vrijednost, 90% bolesnika postiglo je to pri režimu doziranja 3 puta tjedno.

Nakon 52 tjedna, 57% bolesnika nastavilo je ispitivanje, primajući medijan doze od 200 IU/kg tjedno.

Za supkutanu primjenu u djece klinički su podaci ograničeni. U pet malih, otvorenih, nekontroliranih ispitivanja u djece (broj bolesnika u rasponu od 9 do 22, ukupan N = 72), epoetin alfa primjenjivan je supkutano u početnim dozama od 100 IU/kg tjedno do 150 IU/kg tjedno uz mogućnost povećanja doze do 300 IU/kg tjedno. Većina bolesnika u tim ispitivanjima još nije bila podvrgnuta dijalizi (N = 44), 27 bolesnika bilo je na peritonejskoj dijalizi, a 2 bolesnika bila su na hemodijalizi. Raspon dobi bio je od 4 mjeseca do 17 godina. Ukupno gledano, ova su ispitivanja imala metodološka ograničenja, ali liječenje je bilo povezano s pozitivnim trendovima prema višim razinama hemoglobina. Nisu zabilježeni nikakvi neočekivani štetni događaji (vidjeti dio 4.2).

#### Anemija uzrokovana kemoterapijom

Primjena epoetina alfa u dozi od 600 IU/kg (intravenski ili supkutano jedanput tjedno) ocijenjena je u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom 16-tjednom ispitivanju i u randomiziranom, kontroliranom, otvorenom 20-tjednom ispitivanju u anemičnih pedijatrijskih bolesnika koji su primali mijelosupresivnu kemoterapiju za liječenje različitih nemijeloidnih malignih bolesti dječje dobi.

U 16-tjednom ispitivanju (n = 222), prema samoprocjeni bolesnika ili procjeni roditelja bolesnika, liječenje epoetinom alfa nije imalo statistički značajan učinak na rezultate upitnika za procjenu kvalitete života pedijatrijskih bolesnika (engl. *Paediatric Quality of Life Inventory*) ili upitnika za procjenu kvalitete života pedijatrijskih bolesnika s rakom (engl. *Cancer Module*) u usporedbi s placebom (primarna mjera djelotvornosti). Osim toga, između skupine liječene epoetinom alfa i one koja je primala placebo nije bilo statističke razlike u udjelu bolesnika kojima su bile potrebne transfuzije crvenih krvnih stanica.

U 20-tjednom ispitivanju (n = 225) nije bila opažena značajna razlika u primarnoj mjeri ishoda djelotvornosti, tj. u udjelu bolesnika kojima je bila potrebna transfuzija crvenih krvnih stanica nakon 28. dana (62% bolesnika liječena epoetinom alfa naspram 69% bolesnika liječenih standardnom terapijom).

## **5.2. Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Nakon supkutane injekcije razina eritropoetina u serumu doseže vrhunac 12 - 18 sati nakon primjene lijeka. Nakon supkutane primjene višestrukih doza od 600 IU/kg tjedno nije bilo akumulacije.

Apsolutna bioraspoloživost supkutano injiciranog eritropoetina iznosi u zdravih ispitanika približno 20%.

### Distribucija

Nakon intravenskih doza od 50 i 100 IU/kg primijenjenih zdravim ispitanicima, srednja vrijednost volumena distribucije iznosila je 49,3 ml/kg. Nakon intravenske primjene eritropoetina u ispitanika s

kroničnim zatajenjem bubrega, volumen distribucije bio je u rasponu od 57 – 107 ml/kg nakon jedne doze (12 IU/kg) do 42 – 64 ml/kg nakon višestrukih doza (48 – 192 IU/kg). Prema tome, volumen distribucije nešto je veći od volumena plazme.

#### Eliminacija

Nakon intravenske primjene višestrukih doza poluvijek eritropoetina iznosi približno 4 sata u zdravih ispitanika. Za supkutani put primjene, poluvijek je prema procjeni približno 24 sata u zdravih ispitanika.

Srednja vrijednost prividnog oralnog klirensa (CL/F) u zdravih ispitanika za režim doziranja od 150 IU/kg 3 puta tjedno bila je 31,2 ml/h/kg, a 12,6 ml/h/kg za režim doziranja od 40 000 IU jednom tjedno. Srednja vrijednost CL/F u anemičnih ispitanika s rakom bila je 45,8 ml/h/kg za režim doziranja od 150 IU/kg 3 puta tjedno, a 11,3 ml/h/kg za režim doziranja od 40 000 IU jednom tjedno. U većine anemičnih ispitanika s rakom koji su primali cikluse kemoterapije, CL/F je nakon supkutane primjene doza od 40 000 IU jednom tjedno i 150 IU/kg 3 puta tjedno bio niži nego u zdravih ispitanika.

#### Linearnost/nelinearnost

U zdravih je ispitanika nakon intravenske primjene doza od 150 IU/kg i 300 IU/kg 3 puta tjedno opažen porast serumske koncentracije eritropoetina proporcionalan dozi. Primjena jednokratnih doza od 300 IU/kg do 2 400 IU/kg eritropoetina supkutano pokazala je linearni odnos između srednje vrijednosti  $C_{max}$  i doze te srednje vrijednosti AUC-a i doze. Između prividnog klirensa i doze, u zdravih je ispitanika uočen obrnuti odnos.

U ispitivanjima u kojima je ispitivano produljenje intervala doziranja (40 000 IU jednom tjedno i 80 000, 100 000 i 120 000 IU jednom u 2 tjedna) odnos između srednje vrijednosti  $C_{max}$  i doze te srednje vrijednosti AUC-a i doze u stanju dinamičke ravnoteže bio je linearan, ali ne i proporcionalan dozi

#### Farmakokinetički/farmakodinamički odnosi

Eritropoetini pokazuju o dozi ovisan učinak na hematološke parametre, koji ne ovisi o putu primjene.

#### Pedijatrijska populacija

Nakon intravenske primjene višestrukih doza eritropoetina u pedijatrijskih ispitanika s kroničnim zatajenjem bubrega zabilježen je poluvijek od približno 6,2 do 8,7 sati. Farmakokinetički profil eritropoetina u djece i adolescenata čini se sličan onom u odraslih.

Farmakokinetički podaci u novorođenčadi su ograničeni.

Ispitivanje provedeno u 7 prijevremeno rođene novorođenčadi vrlo male porođajne težine i 10 zdravih odraslih osoba koji su primali i.v. eritropoetin pokazalo je da je volumen distribucije bio približno 1,5 do 2 puta veći u prijevremeno rođene novorođenčadi nego u zdravih odraslih osoba, dok je klirens bio približno 3 puta veći u prijevremeno rođene novorođenčadi nego u zdravih odraslih osoba.

#### Oštećenje bubrega

U usporedbi sa zdravim ispitanicima, u bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega poluvijek intravenski primijenjenog eritropoetina blago je produljen, približno 5 sati.

### **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza provedenima na psima i štakorima, ali ne i na majmunima, terapija epoetinom alfa bila je povezana sa subkliničkom fibrozom koštane srži. Fibroza koštane srži poznata je komplikacija kroničnog zatajenja bubrega u čovjeka i može biti povezana sa sekundarnim hiperparatireoidizmom ili nepoznatim čimbenicima. U ispitivanjima provedenima u bolesnika na hemodijalizi incidencija fibroze koštane srži nije se povećala u onih koji su bili liječeni epoetinom alfa tijekom 3 godine, u odnosu na usklađenu kontrolnu skupinu bolesnika na dijalizi koji nisu bili liječeni epoetinom alfa.



Epoetin alfa ne izaziva mutaciju bakterijskih gena (Amesov test), aberaciju kromosoma u stanicama sisavaca, mikronukleusa u miševa ili mutaciju gena na HGPRT lokusu.

Dugoročna ispitivanja kancerogenosti nisu provedena. Proturječna izvješća u literaturi koja se temelje na *in vitro* nalazima iz uzoraka tumora u ljudi, upućuju na moguću ulogu eritropoetina kao proliferatora tumora. Značaj tih nalaza za situaciju kliničkih uvjeta nije poznat.

U staničnim kulturama ljudske koštane srži, epoetin alfa stimulira specifično eritropoezu i ne utječe na leukopoezu. Nije zapaženo citotoksično djelovanje epoetina alfa na stanice koštane srži.

Ispitivanja na životinjama pokazala su da epoetin alfa smanjuje tjelesnu težinu fetusa, usporava okoštavanje i povećava fetalnu smrtnost kad se primjenjuje u tjednoj dozi približno 20 puta većoj od preporučene tjedne doze za ljude. Smatra se da su te promjene sekundarne posljedice smanjenja tjelesne težine majke, a uzimajući u obzir razine terapijskih doza njihov značaj za ljude nije poznat.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

natrijev hidrogenfosfat dihidrat  
natrijev dihidrogenfosfat dihidrat  
natrijev klorid  
kalcijev klorid dihidrat  
polisorbat 20  
glicin  
leucin  
izoleucin  
treonin  
glutaminska kiselina  
fenilalanin  
voda za injekcije  
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)  
kloridna kiselina (za podešavanje pH)

### **6.2. Inkompatibilnosti**

U nedostatku ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

### **6.3. Rok valjanosti**

30 mjeseci

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C). Potrebno je pažljivo održavati ovaj temperaturni raspon sve do primjene u bolesnika.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

U svrhu izvanbolničke primjene, lijek se može izvaditi iz hladnjaka i tijekom najviše 3 dana čuvati na temperaturi koja nije viša od 25°C, bez vraćanja u hladnjak. Ako se tijekom tog razdoblja lijek ne primijeni, treba ga baciti.

Ne zamrzavati ili protresati.

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

Silapo 1 000 IU/0,3 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

0,3 ml otopine za injekciju u napunjenoj štrcaljki, staklo tipa I, s pričvršćenom čeličnom iglom za injiciranje i čepom klipa obloženim politetrafluoroetilenom (PTFE-om) sa ili bez štitnika za iglu. Jedno pakiranje sadrži 1 ili 6 napunjenih štrcaljki.

Silapo 2 000 IU/0,6 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

0,6 ml otopine za injekciju u napunjenoj štrcaljki, staklo tipa I, s pričvršćenom čeličnom iglom za injiciranje i čepom klipa obloženim politetrafluoroetilenom (PTFE-om) sa ili bez štitnika za iglu. Jedno pakiranje sadrži 1 ili 6 napunjenih štrcaljki.

Silapo 3 000 IU/0,9 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

0,9 ml otopine za injekciju u napunjenoj štrcaljki, staklo tipa I, s pričvršćenom čeličnom iglom za injiciranje i čepom klipa obloženim politetrafluoroetilenom (PTFE-om) sa ili bez štitnika za iglu. Jedno pakiranje sadrži 1 ili 6 napunjenih štrcaljki.

Silapo 4 000 IU/0,4 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

0,4 ml otopine za injekciju u napunjenoj štrcaljki, staklo tipa I, s pričvršćenom čeličnom iglom za injiciranje i čepom klipa obloženim politetrafluoroetilenom (PTFE-om) sa ili bez štitnika za iglu. Jedno pakiranje sadrži 1 ili 6 napunjenih štrcaljki.

Silapo 5 000 IU/0,5 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

0,5 ml otopine za injekciju u napunjenoj štrcaljki, staklo tipa I, s pričvršćenom čeličnom iglom za injiciranje i čepom klipa obloženim politetrafluoroetilenom (PTFE-om) sa ili bez štitnika za iglu. Jedno pakiranje sadrži 1 ili 6 napunjenih štrcaljki.

Silapo 6 000 IU/0,6 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

0,6 ml otopine za injekciju u napunjenoj štrcaljki, staklo tipa I, s pričvršćenom čeličnom iglom za injiciranje i čepom klipa obloženim politetrafluoroetilenom (PTFE-om) sa ili bez štitnika za iglu. Jedno pakiranje sadrži 1 ili 6 napunjenih štrcaljki.

Silapo 8 000 IU/0,8 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

0,8 ml otopine za injekciju u napunjenoj štrcaljki, staklo tipa I, s pričvršćenom čeličnom iglom za injiciranje i čepom klipa obloženim politetrafluoroetilenom (PTFE-om) sa ili bez štitnika za iglu. Jedno pakiranje sadrži 1 ili 6 napunjenih štrcaljki.

Silapo 10 000 IU/1 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

1 ml otopine za injekciju u napunjenoj štrcaljki, staklo tipa I, s pričvršćenom čeličnom iglom za injiciranje i čepom klipa obloženim politetrafluoroetilenom (PTFE-om) sa ili bez štitnika za iglu. Jedno pakiranje sadrži 1 ili 6 napunjenih štrcaljki.

Silapo 20 000 IU/0,5 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

0,5 ml otopine za injekciju u napunjenoj štrcaljki, staklo tipa I, s pričvršćenom čeličnom iglom za injiciranje i čepom klipa obloženim politetrafluoroetilenom (PTFE-om) sa ili bez štitnika za iglu. Jedno pakiranje sadrži 1, 4 ili 6 napunjenih štrcaljki.

Silapo 30 000 IU/0,75 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

0,75 ml otopine za injekciju u napunjenoj štrcaljki, staklo tipa I, s pričvršćenom čeličnom iglom za injiciranje i čepom klipa obloženim politetrafluoroetilenom (PTFE-om) sa ili bez štitnika za iglu. Jedno pakiranje sadrži 1, 4 ili 6 napunjenih štrcaljki.

Silapo 40 000 IU/1 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

1 ml otopine za injekciju u napunjenoj štrcaljki, staklo tipa I, s pričvršćenom čeličnom iglom za injiciranje i čepom klipa obloženim politetrafluoroetilenom (PTFE-om) sa ili bez štitnika za iglu. Jedno pakiranje sadrži 1, 4 ili 6 napunjenih štrcaljki.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## 6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Silapo se ne smije upotrijebiti i mora se baciti:

- ako je nepropusno pakiranje oštećeno
- ako je tekućina obojena ili se u njoj vide plutajuće čestice
- ako je tekućina curila iz napunjene štrcaljke ili se vidi kondenzacija unutar zatvorenog blistera
- ako znate, ili mislite da je došlo do nehotičnog zamrzavanja
- ako je hladnjak u kojem se lijek čuva bio u kvaru ili ne radi ispravno.

Ovaj lijek namijenjen je samo za jednokratnu uporabu. Iz jedne štrcaljke primijenite samo jednu dozu Silapoa.

Ne protresati.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

## 7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

## 8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

### Silapo 1 000 IU/0,3 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

EU/1/07/432/001 [1 napunjena štrcaljka]  
EU/1/07/432/002 [6 napunjenih štrcaljki]  
EU/1/07/432/023 [1 napunjena štrcaljka sa štitnikom za iglu]  
EU/1/07/432/024 [6 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu]

### Silapo 2 000 IU/0,6 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

EU/1/07/432/003 [1 napunjena štrcaljka]  
EU/1/07/432/004 [6 napunjenih štrcaljki]  
EU/1/07/432/025 [1 napunjena štrcaljka sa štitnikom za iglu]  
EU/1/07/432/026 [6 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu]

### Silapo 3 000 IU/0,9 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

EU/1/07/432/005 [1 napunjena štrcaljka]  
EU/1/07/432/006 [6 napunjenih štrcaljki]  
EU/1/07/432/027 [1 napunjena štrcaljka sa štitnikom za iglu]  
EU/1/07/432/028 [6 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu]

### Silapo 4 000 IU/0,4 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

EU/1/07/432/007 [1 napunjena štrcaljka]  
EU/1/07/432/008 [6 napunjenih štrcaljki]  
EU/1/07/432/029 [1 napunjena štrcaljka sa štitnikom za iglu]  
EU/1/07/432/030 [6 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu]

### Silapo 5 000 IU/0,5 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

EU/1/07/432/009 [1 napunjena štrcaljka]  
EU/1/07/432/010 [6 napunjenih štrcaljki]  
EU/1/07/432/031 [1 napunjena štrcaljka sa štitnikom za iglu]  
EU/1/07/432/032 [6 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu]

Silapo 6 000 IU/0,6 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

EU/1/07/432/011 [1 napunjena štrcaljka]

EU/1/07/432/012 [6 napunjenih štrcaljki]

EU/1/07/432/033 [1 napunjena štrcaljka sa štitnikom za iglu]

EU/1/07/432/034 [6 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu]

Silapo 8 000 IU/0,8 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

EU/1/07/432/013 [1 napunjena štrcaljka]

EU/1/07/432/014 [6 napunjenih štrcaljki]

EU/1/07/432/035 [1 napunjena štrcaljka sa štitnikom za iglu]

EU/1/07/432/036 [6 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu]

Silapo 10 000 IU/1 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

EU/1/07/432/015 [1 napunjena štrcaljka]

EU/1/07/432/016 [6 napunjenih štrcaljki]

EU/1/07/432/037 [1 napunjena štrcaljka sa štitnikom za iglu]

EU/1/07/432/038 [6 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu]

Silapo 20 000 IU/0,5 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

EU/1/07/432/017 [1 napunjena štrcaljka]

EU/1/07/432/020 [4 napunjenih štrcaljki]

EU/1/07/432/039 [1 napunjena štrcaljka sa štitnikom za iglu]

EU/1/07/432/040 [4 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu]

EU/1/07/432/045 [6 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu]

Silapo 30 000 IU/0,75 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

EU/1/07/432/018 [1 napunjena štrcaljka]

EU/1/07/432/021 [4 napunjenih štrcaljki]

EU/1/07/432/041 [1 napunjena štrcaljka sa štitnikom za iglu]

EU/1/07/432/042 [4 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu]

EU/1/07/432/046 [6 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu]

Silapo 40 000 IU/1 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

EU/1/07/432/019 [1 napunjena štrcaljka]

EU/1/07/432/022 [4 napunjenih štrcaljki]

EU/1/07/432/043 [1 napunjena štrcaljka sa štitnikom za iglu]

EU/1/07/432/044 [4 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu]

EU/1/07/432/047 [6 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu]

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 18. prosinca 2007.

Datum posljednje obnove odobrenja: 20. prosinca 2012

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I  
PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE  
LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I  
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA  
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I  
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

### Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

Norbitec GmbH  
Pinnauallee 4  
D-25436 Uetersen  
Njemačka

### Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANA UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

### • **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

### • **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**  
**OZNAČAVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČAVANJE**



**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Silapo 1 000 IU/0,3 ml, otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
epoetin zeta

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

1 napunjena štrcaljka sadrži 1 000 IU epoetina zeta

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Natrijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev klorid, kalcijev klorid dihidrat, polisorbit 20, glicin, leucin, izoleucin, treonin, glutaminska kiselina, fenilalanin, voda za injekcije, natrijev hidroksid (za podešavanje pH), kloridna kiselina (za podešavanje pH)

Sadrži fenilalanin, za dodatne informacije pogledati Uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

1 napunjena štrcaljka bez štitnika za iglu s 0,3 ml otopine za injekciju  
6 napunjenih štrcaljki bez štitnika za iglu s 0,3 ml otopine za injekciju  
1 napunjena štrcaljka sa štitnikom za iglu s 0,3 ml otopine za injekciju  
6 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu s 0,3 ml otopine za injekciju

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za intravensku ili supkutanu primjenu.  
Prije uporabe pročitati Uputu o lijeku.  
Ne protresati.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku (2 - 8°C). Ne zamrzavati.  
Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OPDANIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/07/432/001 [1 napunjena štrcaljka]  
EU/1/07/432/002 [6 napunjenih štrcaljki]  
EU/1/07/432/023 [1 napunjena štrcaljka sa štitnikom za iglu]  
EU/1/07/432/024 [6 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu]

**13. BROJ SERIJE**

Seriya:

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Silapo 1 000 IU

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
NALJEPNICA NA ŠTRCALJKI**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Silapo 1 000 IU injekcija  
epoetin zeta  
i.v./s.c. primjena

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

1 000 IU/0,3 ml

**6. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Silapo 2 000 IU/0,6 ml, otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
epoetin zeta

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

1 napunjena štrcaljka sadrži 2 000 IU epoetina zeta

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Natrijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev klorid, kalcijev klorid dihidrat, polisorbit 20, glicin, leucin, izoleucin, treonin, glutaminska kiselina, fenilalanin, voda za injekcije, natrijev hidroksid (za podešavanje pH), kloridna kiselina (za podešavanje pH)

Sadrži fenilalanin, za dodatne informacije pogledati Uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

1 napunjena štrcaljka bez štitnika za iglu s 0,6 ml otopine za injekciju  
6 napunjenih štrcaljki bez štitnika za iglu s 0,6 ml otopine za injekciju  
1 napunjena štrcaljka sa štitnikom za iglu s 0,6 ml otopine za injekciju  
6 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu s 0,6 ml otopine za injekciju

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za intravensku ili supkutanu primjenu.  
Prije uporabe pročitati Uputu o lijeku.  
Ne protresati.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku (2 - 8°C). Ne zamrzavati.  
Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OPDANIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/07/432/003 [1 napunjena štrcaljka]  
EU/1/07/432/004 [6 napunjenih štrcaljki]  
EU/1/07/432/025 [1 napunjena štrcaljka sa štitnikom za iglu]  
EU/1/07/432/026 [6 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu]

**13. BROJ SERIJE**

Serijski broj:

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Silapo 2 000 IU

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
NALJEPNICA NA ŠTRCALJKI**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Silapo 2 000 IU injekcija  
epoetin zeta  
i.v./s.c. primjena

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

2 000 IU/0,6 ml

**6. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Silapo 3 000 IU/0,9 ml, otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
epoetin zeta

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

1 napunjena štrcaljka sadrži 3 000 IU epoetina zeta

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Natrijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev klorid, kalcijev klorid dihidrat, polisorbit 20, glicin, leucin, izoleucin, treonin, glutaminska kiselina, fenilalanin, voda za injekcije, natrijev hidroksid (za podešavanje pH), kloridna kiselina (za podešavanje pH)

Sadrži fenilalanin, za dodatne informacije pogledati Uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

1 napunjena štrcaljka bez štitnika za iglu s 0,9 ml otopine za injekciju  
6 napunjenih štrcaljki bez štitnika za iglu s 0,9 ml otopine za injekciju  
1 napunjena štrcaljka sa štitnikom za iglu s 0,9 ml otopine za injekciju  
6 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu s 0,9 ml otopine za injekciju

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za intravensku ili supkutanu primjenu.  
Prije uporabe pročitati Uputu o lijeku.  
Ne protresati.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku (2 - 8°C). Ne zamrzavati.  
Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OPDANIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/07/432/005 [1 napunjena štrcaljka]  
EU/1/07/432/006 [6 napunjenih štrcaljki]  
EU/1/07/432/027 [1 napunjena štrcaljka sa štitnikom za iglu]  
EU/1/07/432/028 [6 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu]

**13. BROJ SERIJE**

Seriya:

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Silapo 3 000 IU

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN



**PODACI KOJI MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
NALJEPNICA NA ŠTRCALJKI**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Silapo 3 000 IU injekcija  
epoetin zeta  
i.v./s.c. primjena

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

3 000 IU/0,9 ml

**6. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Silapo 4 000 IU/0,4 ml, otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
epoetin zeta

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

1 napunjena štrcaljka sadrži 4 000 IU epoetina zeta

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Natrijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev klorid, kalcijev klorid dihidrat, polisorbit 20, glicin, leucin, izoleucin, treonin, glutaminska kiselina, fenilalanin, voda za injekcije, natrijev hidroksid (za podešavanje pH), kloridna kiselina (za podešavanje pH)

Sadrži fenilalanin, za dodatne informacije pogledati Uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

1 napunjena štrcaljka bez štitnika za iglu s 0,4 ml otopine za injekciju  
6 napunjenih štrcaljki bez štitnika za iglu s 0,4 ml otopine za injekciju  
1 napunjena štrcaljka sa štitnikom za iglu s 0,4 ml otopine za injekciju  
6 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu s 0,4 ml otopine za injekciju

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za intravensku ili supkutanu primjenu.  
Prije uporabe pročitati Uputu o lijeku.  
Ne protresati.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku (2 - 8°C). Ne zamrzavati.  
Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OPDANIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/07/432/007 [1 napunjena štrcaljka]  
EU/1/07/432/008 [6 napunjenih štrcaljki]  
EU/1/07/432/029 [1 napunjena štrcaljka sa štitnikom za iglu]  
EU/1/07/432/030 [6 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu]

**13. BROJ SERIJE**

Serija:

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Silapo 4 000 IU

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
NALJEPNICA NA ŠTRCALJKI**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Silapo 4 000 IU injekcija  
epoetin zeta  
i.v./s.c. primjena

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

4 000 IU/0,4 ml

**6. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Silapo 5 000 IU/0,5 ml, otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
epoetin zeta

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

1 napunjena štrcaljka sadrži 5 000 IU epoetina zeta

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Natrijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev klorid, kalcijev klorid dihidrat, polisorbit 20, glicin, leucin, izoleucin, treonin, glutaminska kiselina, fenilalanin, voda za injekcije, natrijev hidroksid (za podešavanje pH), kloridna kiselina (za podešavanje pH)

Sadrži fenilalanin, za dodatne informacije pogledati Uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

1 napunjena štrcaljka bez štitnika za iglu s 0,5 ml otopine za injekciju  
6 napunjenih štrcaljki bez štitnika za iglu s 0,5 ml otopine za injekciju  
1 napunjena štrcaljka sa štitnikom za iglu s 0,5 ml otopine za injekciju  
6 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu s 0,5 ml otopine za injekciju

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za intravensku ili supkutanu primjenu.  
Prije uporabe pročitati Uputu o lijeku.  
Ne protresati.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku (2 - 8°C). Ne zamrzavati.  
Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OPDANIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/07/432/009 [1 napunjena štrcaljka]  
EU/1/07/432/010 [6 napunjenih štrcaljki]  
EU/1/07/432/031 [1 napunjena štrcaljka sa štitnikom za iglu]  
EU/1/07/432/032 [6 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu]

**13. BROJ SERIJE**

Serija:

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Silapo 5 000 IU

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
NALJEPNICA NA ŠTRCALJKI**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Silapo 5 000 IU injekcija  
epoetin zeta  
i.v./s.c. primjena

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

5 000 IU/0,5 ml

**6. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Silapo 6 000 IU/0,6 ml, otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
epoetin zeta

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

1 napunjena štrcaljka sadrži 6 000 IU epoetina zeta

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Natrijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev klorid, kalcijev klorid dihidrat, polisorbitat 20, glicin, leucin, izoleucin, treonin, glutaminska kiselina, fenilalanin, voda za injekcije, natrijev hidroksid (za podešavanje pH), kloridna kiselina (za podešavanje pH)

Sadrži fenilalanin, za dodatne informacije pogledati Uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

1 napunjena štrcaljka bez štitnika za iglu s 0,6 ml otopine za injekciju  
6 napunjenih štrcaljki bez štitnika za iglu s 0,6 ml otopine za injekciju  
1 napunjena štrcaljka sa štitnikom za iglu s 0,6 ml otopine za injekciju  
6 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu s 0,6 ml otopine za injekciju

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za intravensku ili supkutanu primjenu.  
Prije uporabe pročitati Uputu o lijeku.  
Ne protresati.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:



**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku (2 - 8°C). Ne zamrzavati.  
Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OPDANIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/07/432/011 [1 napunjena štrcaljka]  
EU/1/07/432/012 [6 napunjenih štrcaljki]  
EU/1/07/432/033 [1 napunjena štrcaljka sa štitnikom za iglu]  
EU/1/07/432/034 [6 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu]

**13. BROJ SERIJE**

Seriya:

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Silapo 6 000 IU

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
NALJEPNICA NA ŠTRCALJKI**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Silapo 6 000 IU injekcija  
epoetin zeta  
i.v./s.c. primjena

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

6 000 IU/0,6 ml

**6. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Silapo 8 000 IU/0,8 ml, otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
epoetin zeta

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

1 napunjena štrcaljka sadrži 8 000 IU epoetina zeta

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Natrijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev klorid, kalcijev klorid dihidrat, polisorbit 20, glicin, leucin, izoleucin, treonin, glutaminska kiselina, fenilalanin, voda za injekcije, natrijev hidroksid (za podešavanje pH), kloridna kiselina (za podešavanje pH)

Sadrži fenilalanin, za dodatne informacije pogledati Uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

1 napunjena štrcaljka bez štitnika za iglu s 0,8 ml otopine za injekciju  
6 napunjenih štrcaljki bez štitnika za iglu s 0,8 ml otopine za injekciju  
1 napunjena štrcaljka sa štitnikom za iglu s 0,8 ml otopine za injekciju  
6 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu s 0,8 ml otopine za injekciju

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za intravensku ili supkutanu primjenu.  
Prije uporabe pročitati Uputu o lijeku.  
Ne protresati.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku (2 - 8°C). Ne zamrzavati.  
Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OPDANIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/07/432/013 [1 napunjena štrcaljka]  
EU/1/07/432/014 [6 napunjenih štrcaljki]  
EU/1/07/432/035 [1 napunjena štrcaljka sa štitnikom za iglu]  
EU/1/07/432/036 [6 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu]

**13. BROJ SERIJE**

Seriya:

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Silapo 8 000 IU

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
NALJEPNICA NA ŠTRCALJKI**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Silapo 8 000 IU injekcija  
epoetin zeta  
i.v./s.c. primjena

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

8 000 IU/0,8 ml

**6. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Silapo 10 000 IU/1 ml, otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
epoetin zeta

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

1 napunjena štrcaljka sadrži 10 000 IU epoetina zeta

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Natrijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev klorid, kalcijev klorid dihidrat, polisorbitat 20, glicin, leucin, izoleucin, treonin, glutaminska kiselina, fenilalanin, voda za injekcije, natrijev hidroksid (za podešavanje pH), kloridna kiselina (za podešavanje pH)

Sadrži fenilalanin, za dodatne informacije pogledati Uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

1 napunjena štrcaljka bez štitnika za iglu s 1 ml otopine za injekciju  
6 napunjenih štrcaljki bez štitnika za iglu s 1 ml otopine za injekciju  
1 napunjena štrcaljka sa štitnikom za iglu s 1 ml otopine za injekciju  
6 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu s 1 ml otopine za injekciju

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za intravensku ili supkutanu primjenu.  
Prije uporabe pročitati Uputu o lijeku.  
Ne protresati.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku (2 - 8°C). Ne zamrzavati.  
Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OPDANIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/07/432/015 [1 napunjena štrcaljka]  
EU/1/07/432/016 [6 napunjenih štrcaljki]  
EU/1/07/432/037 [1 napunjena štrcaljka sa štitnikom za iglu]  
EU/1/07/432/038 [6 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu]

**13. BROJ SERIJE**

Seriya:

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Silapo 10 000 IU

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
NALJEPNICA NA ŠTRCALJKI**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Silapo 10 000 IU injekcija  
epoetin zeta  
i.v./s.c. primjena

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

10 000 IU/1 ml

**6. DRUGO**



**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Silapo 20 000 IU/0,5 ml, otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
epoetin zeta

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

1 napunjena štrcaljka sadrži 20 000 IU epoetina zeta

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Natrijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev klorid, kalcijev klorid dihidrat, polisorbitat 20, glicin, leucin, izoleucin, treonin, glutaminska kiselina, fenilalanin, voda za injekcije, natrijev hidroksid (za podešavanje pH), kloridna kiselina (za podešavanje pH)

Sadrži fenilalanin, za dodatne informacije pogledati Uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

1 napunjena štrcaljka bez štitnika za iglu s 0,5 ml otopine za injekciju  
4 napunjenih štrcaljki bez štitnika za iglu s 0,5 ml otopine za injekciju  
1 napunjena štrcaljka sa štitnikom za iglu s 0,5 ml otopine za injekciju  
4 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu s 0,5 ml otopine za injekciju  
6 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu s 0,5 ml otopine za injekciju

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za intravensku ili supkutanu primjenu.  
Prije uporabe pročitati Uputu o lijeku.  
Ne protresati.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku (2 - 8°C). Ne zamrzavati.  
Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OPDANIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/07/432/017 [1 napunjena štrcaljka]  
EU/1/07/432/020 [4 napunjenih štrcaljki]  
EU/1/07/432/039 [1 napunjena štrcaljka sa štitnikom za iglu]  
EU/1/07/432/040 [4 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu]  
EU/1/07/432/045 [6 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu]

**13. BROJ SERIJE**

Serija:

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Silapo 20 000 IU

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN

NN

**PODACI KOJI MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
NALJEPNICA NA ŠTRCALJKI**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Silapo 20 000 IU injekcija  
epoetin zeta  
i.v./s.c. primjena

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

20 000 IU/0,5 ml

**6. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Silapo 30 000 IU/0,75 ml, otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
epoetin zeta

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

1 napunjena štrcaljka sadrži 30 000 IU epoetina zeta

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Natrijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev klorid, kalcijev klorid dihidrat, polisorbitat 20, glicin, leucin, izoleucin, treonin, glutaminska kiselina, fenilalanin, voda za injekcije, natrijev hidroksid (za podešavanje pH), kloridna kiselina (za podešavanje pH)

Sadrži fenilalanin, za dodatne informacije pogledati Uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

1 napunjena štrcaljka bez štitnika za iglu s 0,75 ml otopine za injekciju  
4 napunjenih štrcaljki bez štitnika za iglu s 0,75 ml otopine za injekciju  
1 napunjena štrcaljka sa štitnikom za iglu s 0,75 ml otopine za injekciju  
4 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu s 0,75 ml otopine za injekciju  
6 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu s 0,75 ml otopine za injekciju

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za intravensku ili supkutanu primjenu.  
Prije uporabe pročitati Uputu o lijeku.  
Ne protresati.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku (2 - 8°C). Ne zamrzavati.  
Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OPDANIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/07/432/018 [1 napunjena štrcaljka]  
EU/1/07/432/021 [4 napunjenih štrcaljki]  
EU/1/07/432/041 [1 napunjena štrcaljka sa štitnikom za iglu]  
EU/1/07/432/042 [4 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu]  
EU/1/07/432/046 [6 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu]

**13. BROJ SERIJE**

Serija:

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Silapo 30 000 IU

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN

NN

**PODACI KOJI MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
NALJEPNICA NA ŠTRCALJKI**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Silapo 30 000 IU injekcija  
epoetin zeta  
i.v./s.c. primjena

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

30 000 IU/0,75 ml

**6. DRUGO**



**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Silapo 40 000 IU/1 ml, otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
epoetin zeta

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

1 napunjena štrcaljka sadrži 40 000 IU epoetina zeta

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Natrijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev klorid, kalcijev klorid dihidrat, polisorbitat 20, glicin, leucin, izoleucin, treonin, glutaminska kiselina, fenilalanin, voda za injekcije, natrijev hidroksid (za podešavanje pH), kloridna kiselina (za podešavanje pH)

Sadrži fenilalanin, za dodatne informacije pogledati Uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

1 napunjena štrcaljka bez štitnika za iglu s 1 ml otopine za injekciju  
4 napunjenih štrcaljki bez štitnika za iglu s 1 ml otopine za injekciju  
1 napunjena štrcaljka sa štitnikom za iglu s 1 ml otopine za injekciju  
4 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu s 1 ml otopine za injekciju  
6 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu s 1 ml otopine za injekciju

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za intravensku ili supkutanu primjenu.  
Prije uporabe pročitati Uputu o lijeku.  
Ne protresati.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku (2 - 8°C). Ne zamrzavati.  
Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OPDANIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/07/432/019 [1 napunjena štrcaljka]  
EU/1/07/432/022 [4 napunjenih štrcaljki]  
EU/1/07/432/043 [1 napunjena štrcaljka sa štitnikom za iglu]  
EU/1/07/432/044 [4 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu]  
EU/1/07/432/047 [6 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu]

**13. BROJ SERIJE**

Serija:

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Silapo 40 000 IU

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN

NN

**PODACI KOJI MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
NALJEPNICA NA ŠTRCALJKI**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Silapo 40 000 IU injekcija  
epoetin zeta  
i.v./s.c. primjena

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

40 000 IU/1 ml

**6. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

**Silapo 1 000 IU/0,3 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki**  
**Silapo 2 000 IU/0,6 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki**  
**Silapo 3 000 IU/0,9 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki**  
**Silapo 4 000 IU/0,4 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki**  
**Silapo 5 000 IU/0,5 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki**  
**Silapo 6 000 IU/0,6 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki**  
**Silapo 8 000 IU/0,8 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki**  
**Silapo 10 000 IU/1 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki**  
**Silapo 20 000 IU/0,5 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki**  
**Silapo 30 000 IU/0,75 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki**  
**Silapo 40 000 IU/1 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki**

epoetin zeta

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

**Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je Silapo i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Silapo
3. Kako primjenjivati Silapo
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Silapo
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### **1. Što je Silapo i za što se koristi**

Silapo sadrži djelatnu tvar epoetin zeta – protein koji stimulira koštanu srž da stvara više crvenih krvnih stanica koje nose hemoglobin (tvar koja prenosi kisik). Epoetin zeta je kopija ljudskog proteina eritropoetina i djeluje na isti način.

- **Silapo se koristi za liječenje simptomatske anemije uzrokovane bolešću bubrega:**
  - u djece na hemodijalizi
  - u odraslih na hemodijalizi ili peritonejskoj dijalizi
  - u odraslih s teškom anemijom koji još nisu na dijalizi.

Ako imate bolest bubrega, moguće je da nemate dovoljno crvenih krvnih stanica ako Vam bubrezi ne proizvode dovoljno eritropoetina (potreban je za proizvodnju crvenih krvnih stanica). Silapo se propisuje za poticanje koštane srži da proizvede više crvenih krvnih stanica.

- **Silapo se koristi za liječenje anemije u odraslih na kemoterapiji zbog solidnih tumora, malignih limfoma (rak limfnog sustava) ili multiplog mijeloma (rak koštane srži) kod kojih bi mogla postojati potreba za transfuzijom krvi. U tih bolesnika Silapo može smanjiti potrebu za transfuzijom krvi.**

- **Silapo se koristi u umjereno anemičnih bolesnika koji će daju krv prije** kirurškog zahvata, kako bi im se ona mogla transfuzijom vratiti tijekom ili nakon operacije. Budući da Silapo potiče proizvodnju crvenih krvnih stanica, od takvih se osoba može uzeti više krvi.
- **Silapo se koristi u umjereno anemičnih odraslih prije velikih ortopedskih operacija** (npr. operacije zamjene kuka ili koljena), da bi se smanjila moguća potreba za transfuzijom krvi.
- **Silapo se koristi za liječenje anemije u odraslih s poremećajem koštane srži koji teško narušava stvaranje krvnih stanica (mijelodisplastični sindromi).** Silapo može smanjiti potrebu za transfuzijom krvi.

## 2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Silapo

### Nemojte primjenjivati Silapo

- **ako ste alergični** na epoetin zeta ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6)
- **ako Vam je dijagnosticirana izolirana aplazija crvene krvne loze** (koštana srž ne može stvarati dovoljno crvenih krvnih stanica) nakon prethodnog liječenja bilo kojim lijekom koji potiče stvaranje crvenih krvnih stanica (uključujući Silapo). Oogledajte dio 4.
- **ako imate visoki krvni tlak** koji nije pravilno kontroliran lijekovima
- radi poticanja stvaranja crvenih krvnih stanica (kako biste mogli dati veću količinu krvi) **ako ne možete primiti transfuzije svoje krvi** tijekom ili poslije operacije
- **ako se morate podvrgnuti velikoj planiranoj ortopedskoj operaciji** (poput operacije kuka ili koljena), a:
  - imate tešku bolest srca
  - imate teške poremećaje vena i arterija
  - nedavno ste imali srčani udar ili moždani udar
  - ne smijete uzimati lijekove za razrjeđivanje krvi.

Silapo možda nije prikladan za Vas. Razgovarajte o tome s liječnikom. Kada primaju Silapo, nekim su osobama potrebni lijekovi koji smanjuju rizik od krvnih ugrušaka. **Ako ne smijete uzimati lijekove koji sprječavaju stvaranje krvnih ugrušaka, ne smijete primiti Silapo.**

### Upozorenje i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primite Silapo.

### Potreban je poseban oprez pri primjeni Silapoa

**Silapo i drugi lijekovi koji potiču stvaranje crvenih krvnih stanica mogu povećati rizik od stvaranja krvnih ugrušaka u svih bolesnika. Taj rizik može biti veći ako imate druge čimbenike rizika** za razvoj krvnih ugrušaka (*primjerice, ako ste prije imali krvni ugrušak ili imate prekomjernu tjelesnu težinu, šećernu bolest, bolest srca ili dugo mirujete zbog operacije ili bolesti*). Recite svom liječniku ako imate bilo koji od tih čimbenika rizika. Liječnik će Vam pomoći da odlučite je li Silapo za Vas prikladan.

**Obratite se svom liječniku** ako se nešto od sljedećeg odnosi na Vas. Možda ćete ipak moći primiti Silapo, ali najprije se posavjetujte o tome sa svojim liječnikom:

- **Ako znate da imate** ili ste imali:
  - **povišen krvni tlak**
  - **epileptičke napadaje**
  - **bolest jetre**
  - **anemiju zbog drugih uzroka**
  - **porfiriju (rijetki poremećaj krvi)**

- **Ako ste bolesnik s kroničnim zatajenjem bubrega**, a osobito ako na Silapo ne reagirate zadovoljavajuće, liječnik će provjeriti Vašu dozu Silapoa jer ponavljano povećanje doze Silapoa, ako ne odgovarate na liječenje, može povećati rizik od pojave tegoba sa srcem ili krvnim žilama te može povećati rizik od srčanog udara, moždanog udara i smrti.
- **Ako bolujete od raka**, morate znati da lijekovi koji potiču stvaranje crvenih krvnih stanica (kao što je Silapo) mogu djelovati kao čimbenik rasta, pa tako u teoriji mogu utjecati na napredovanje raka od kojeg bolujete. **Ovisno o Vašoj situaciji, transfuzija krvi može biti pogodniji izbor. Razgovarajte o tome sa svojim liječnikom.**
- **Ako bolujete od raka**, morate znati da primjena Silapoa može biti povezana s kraćim preživljenjem i većom stopom smrtnosti u bolesnika s rakom glave i vrata i metastatskim rakom dojke koji primaju kemoterapiju.
- Zabilježene su **ozbiljne kožne reakcije**, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) povezane s liječenjem epoetinom.

Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza mogu se najprije pojaviti u obliku crvenkastih mrlja nalik na metu ili u obliku okruglih područja, često sa središnjim mjehurićima na trupu. Osim toga, mogu se pojaviti ranice u ustima, grlu, nosu, na spolovilu i očima (crvene i otečene oči). Tim ozbiljnim kožnim osipima često prethodi vrućica i/ili simptomi nalik gripu. Osipi mogu napredovati u široko rasprostranjeno ljuštenje kože i komplikacije opasne za život.

Ako razvijete ozbiljan osip ili se u Vas pojavi bilo koji drugi od ovih simptoma na koži, prestanite primjenjivati Silapo i odmah se obratite liječniku ili potražite medicinsku pomoć.

### **Drugi lijekovi i Silapo**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove.

**Ako uzimate lijek koji se zove ciklosporin** (koristi se npr. nakon transplantacije bubrega), liječnik može zatražiti krvne pretrage radi provjere razine ciklosporina dok primjenjujete Silapo. Pripravci za nadoknadu željeza i drugi pripravci koji stimuliraju krv, mogu povećati djelotvornost Silapa. Liječnik će odlučiti je li dobro za Vas da ih uzimate.

**Ako morate ići u bolnicu, kliniku ili svom obiteljskom liječniku**, kažite da se liječite Silapoom jer on može utjecati na druga liječenja ili rezultate pretraga.

### **Trudnoća i dojenje i plodnost**

Ako se nešto od sljedećeg odnosi na Vas, **važno je da to kažete svom liječniku**. Možda ćete ipak moći primati Silapo, ali najprije o tome razgovarajte s liječnikom.

- Ako ste trudni ili dojite, Silapo trebate uzimati samo ako je potencijalna dobrobit veća od potencijalnog rizika za fetus.

Nema dostupnih podataka o učincima Silapo na plodnost.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Nisu provedena ispitivanja o učincima na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

### **Silapo sadrži fenilalanin**

Ovaj lijek sadrži do 0,5 mg fenilalanina u jednoj doznoj jedinici. Fenilalanin može biti štetan ako bolujete od fenilketonurije, rijetkog genetskog poremećaja kod kojeg dolazi do nakupljanja fenilalanina jer ga tijelo ne može ukloniti na odgovarajući način.



### **Silapo sadrži natrij**

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po doznoj jedinici, tj. zanemarive količine natrija.

### **3. Kako primjenjivati Silapo**

**Uvijek primijenite Silapo točno onako kako Vam je rekao liječnik.** Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

**Liječnik Vam je proveo krvne pretrage** i odlučio da Vam je potreban Silapo.

Silapo se može dati injekcijom:

- u venu **ili** kroz cjevčicu koja ulazi u venu (intravenski)
- **ili** pod kožu (supkutano).

Liječnik će odlučiti kako ćete primati Silapo. Obično injekcije daje liječnik, medicinska sestra ili drugi zdravstveni radnik. Neke osobe, ovisno o razlogu zbog kojeg im je potrebno liječenje Silapoom, mogu kasnije naučiti sami sebi primjenjivati lijek pod kožu; pogledajte *Upute za samostalnu primjenu injekcija Silapoa*.

Silapo se ne smije upotrijebiti:

- nakon datuma roka valjanosti na naljepnici i kutiji
- ako znate ili mislite da je možda bio slučajno zamrznut ili
- ako je hladnjak u kojem se lijek čuva bio u kvaru ili ne radi ispravno.

Doza Silapoa koju primete ovisi o Vašoj tjelesnoj težini izraženoj u kilogramima. Uzrok anemije koju imate također je čimbenik na temelju kojega liječnik određuje točnu dozu.

Dok primete Silapo, **liječnik će Vam redovito nadzirati krvni tlak.**

#### **Osobe s bolešću bubrega**

- Liječnik će Vam održavati razinu hemoglobina između 10 i 12 g/dl jer visoka razina hemoglobina može povećati rizik od krvnih ugrušaka i smrti. U djece se razina hemoglobina mora održavati između 9,5 i 11 g/dl.
- **Preporučena početna doza** Silapoa za odrasle i djecu iznosi 50 međunarodnih jedinica (skraćeno IU prema engl. *International Units*) po kilogramu (/kg) tjelesne težine, a daje se tri puta tjedno.
- Bolesnicima na peritonejskoj dijalizi Silapo se može davati dva puta tjedno.
- Odraslima i djeci Silapo se daje u obliku injekcije u venu (intravenski) ili kroz cjevčicu koja ulazi u venu. Ako taj pristup (putem vene ili cjevčice) nije lako dostupan, liječnik može odlučiti da Silapo treba injicirati pod kožu (supkutano). To se odnosi na bolesnike na dijalizi i na bolesnike koji još nisu na dijalizi.
- Liječnik će tražiti da redovito obavljate pretrage krvi radi praćenja kako Vaša anemija odgovara na liječenje i možda će prilagoditi dozu, obično ne češće od svaka četiri tjedna. Treba izbjegavati porast hemoglobina za više od 2 g/dl tijekom razdoblja od četiri tjedna.
- Kada se anemija popravi, liječnik će nastaviti s redovitim krvnim pretragama. Doza Silapoa koju primete i učestalost primjene mogu se dodatno prilagođavati kako bi se održao Vaš odgovor na liječenje. Liječnik će Vam primjenjivati najnižu učinkovitu dozu za kontrolu simptoma anemije.
- Ako ne budete odgovarali na liječenje Silapoom na odgovarajući način, liječnik će provjeriti Vašu dozu i reći je li Vam potrebno promijeniti doze Silapoa.
- Ako dozu Silapoa primete u duljim razmacima (duljim od jednom tjedno), možda se time neće održavati zadovoljavajuće razine hemoglobina pa Vam može biti potrebno povisiti dozu ili učestalost primjene Silapoa.
- Možda ćete prije i tijekom liječenja Silapoom uzimati pripravke za nadoknadu željeza kako bi liječenje bilo učinkovitije.

- Ako ste u vrijeme početka liječenja Silapoom na terapiji dijalizom, možda će biti potrebno prilagoditi Vaš režim dijalize. O tome će odlučiti liječnik.

### **Primjena u odraslih na kemoterapiji**

- Liječnik može započeti liječenje Silapoom ako Vam je vrijednost hemoglobina 10 g/dl ili manje.
- Liječnik će Vam održavati razinu hemoglobina između 10 i 12 g/dl jer visoka razina hemoglobina može povećati rizik od krvnih ugrušaka i smrti.
- Početna je doza 150 IU po kilogramu tjelesne težine davana tri puta tjedno ili 450 IU po kilogramu tjelesne težine davana jedanput tjedno.
- Silapo se daje injekcijom pod kožu.
- Liječnik će tražiti da obavite krvne pretrage i može Vam prilagoditi dozu, ovisno o tome kako anemija od koje bolujete reagira na liječenje Silapoom.
- Možda ćete prije i tijekom liječenja Silapoom uzimati pripravke za nadoknadu željeza kako bi liječenje bilo učinkovitije.
- Uobičajeno je nastaviti liječenje Silapoom još mjesec dana nakon završetka kemoterapije.

### **Odrasli koji daju svoju krv**

- **Preporučena doza** je 600 IU po kilogramu tjelesne težine dva puta tjedno.
- Silapo ćete primiti injekcijom u venu neposredno nakon postupka davanja krvi tijekom 3 tjedna prije Vaše operacije.
- Možda ćete uzimati i pripravke za nadoknadu željeza prije i za vrijeme liječenja Silapoom da bi se povećala njegova učinkovitost.

### **Odrasli u kojih se planira velika ortopedska operacija**

- Preporučena doza je 600 IU po kilogramu tjelesne težine jedanput tjedno.
- Silapo se daje injekcijom pod kožu svakog tjedna tijekom tri tjedna prije operacije i na dan operacije.
- Ako Vam je zbog medicinskih razloga potrebno skratiti vrijeme prije operacije, primat ćete dnevnu dozu od 300 IU/kg do deset dana prije operacije, na dan operacije i još četiri dana neposredno nakon operacije.
- Ako krvne pretrage pokažu da Vam je razina hemoglobina prije operacije previsoka, liječenje će se prekinuti.
- Možda ćete uzimati i pripravke za nadoknadu željeza prije i za vrijeme liječenja Silapoom da bi se povećala njegova učinkovitost.

### **Odrasli s mijelodisplastičnim sindromom**

- Liječnik može započeti liječenje Silapoom ako vrijednost Vašeg hemoglobina iznosi 10 g/dl ili manje. Cilj liječenja je održati razinu hemoglobina između 10 i 12 g/dl jer viša razina hemoglobina može povećati rizik od stvaranja krvnih ugrušaka i smrti.
- Silapo se daje injekcijom pod kožu.
- Početna doza iznosi 450 IU po kilogramu tjelesne težine jednom tjedno.
- Liječnik će zatražiti krvne pretrage i možda će Vam prilagoditi dozu, ovisno o tome kako u Vas Silapo djeluje na anemiju.

### **Upute za samostalnu primjenu injekcije Silapoa**

Na početku liječenja Silapo će Vam obično davati zdravstveni radnik ili medicinska sestra. Kasnije Vam liječnik može predložiti da Vi ili Vaš njegovatelj naučite kako da sami primjenjujete Silapo injekcijom pod kožu (supkutano).

- **Nemojte pokušavati injekciju primijeniti sami ukoliko Vas tome nisu posebno podučili liječnik ili medicinska sestra.**
- **Uvijek primijenite Silapo točno onako kako su Vas podučili liječnik ili medicinska sestra.**
- **Silapo smijete upotrijebiti samo ako je bio pravilno čuvan – pogledajte dio 5, „Kako čuvati Silapo“.**
- **Prije primjene, ostavite štrcaljku Silapoa izvan hladnjaka dok ne dosegne sobnu temperaturu. Za to je obično potrebno između 15 i 30 minuta.**

**Iz jedne štrcaljke primijenite samo jednu dozu Silapoa.**

Ako se Silapo ubrizgava pod kožu (supkutano), ubrizgana količina obično nije veća od jednog mililitra (1 ml) u jednoj injekciji.

Silapo se daje sam i ne smije se miješati s drugim tekućinama za injekciju.

**Nemojte tresti štrcaljke Silapoa.** Dulje snažno protresanje može oštetiti lijek. Ako je lijek snažno protresen, nemojte ga primijeniti.

**Kako sam sebi injicirati koristeći napunjenu štrcaljku**

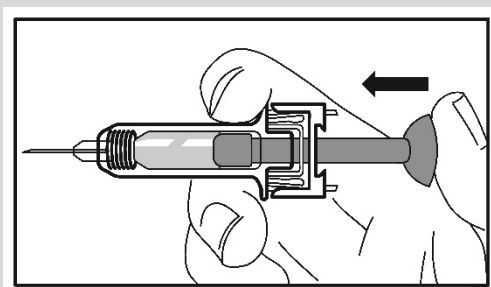
- Izvadite štrcaljku iz hladnjaka. Tekućina mora postići sobnu temperaturu. Ne uklanjajte pokrov igle sa štrcaljke dok dopuštate lijeku da postigne sobnu temperaturu.
- Provjerite štrcaljku kako biste bili sigurni da je doza ispravna, da nije prošao rok valjanosti, da nije oštećena te da je tekućina bistra i nije smrznuta.
- Odaberite mjesto injiciranja. Prikladna mjesta su gornji dio bedara, trbuh (abdomen) osim područja oko pupka. Svaki dan izmijenjujte mjesto.
- Operite ruke. Dezinficirajte kožu na mjestu injekcije aseptičkom maramicom.
- Držite napunjenu štrcaljku za tijelo štrcaljke sa prekrivenom iglom okrenutom prema gore.
- Ne držite za vrh klipa, klip ili pokrov igle.
- Nemojte povlačiti klip u bilo kojem trenutku.
- Ne uklanjajte pokrov igle s napunjene štrcaljke sve dok niste spremni injicirati Silapo.
- Skinite pokrov sa štrcaljke držeći cijev i pažljivo skidajući pokrov bez okretanja. Ne potiskujte klip, ne dirajte iglu i ne tresite štrcaljku.
- Uхватite nabor kože između palca i kažiprsta. Nemojte ga stiskati.
- Uvedite iglu u potpunosti. Vaš liječnik ili medicinska sestra Vam je možda već pokazala kako to napraviti.
- Potisnite klip sa svojim palcem koliko god ide kako biste injicirali cijelu tekućinu. Potisnite polako i jednolično, i dalje držeći nabor kože.
- Kada je klip potisnut koliko god ide, izvadite iglu i pustite kožu.
- Kada izvadite iglu iz kože, na mjestu injiciranja može biti malo krvarenja. To je normalno. Nakon injekcije možete pritisnuti aseptičku maramicu na mjesto injiciranja nekoliko sekundi.
- Zbrinite štrcaljku u spremnik za oštre predmete. Ne pokušavajte zamijeniti pokrov igle.
- Nikada nemojte bacati štrcaljku u kućni otpad.

**Kako sam sebi injicirati koristeći napunjenu štrcaljku**

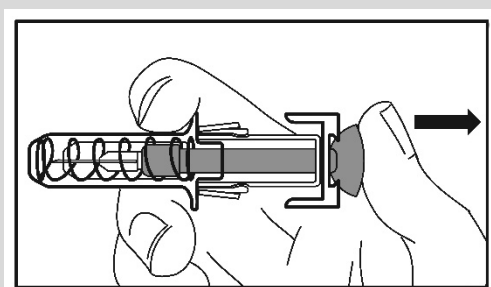
Vaša napunjena štrcaljka može imati pričvršćen štitičnik za iglu radi zaštite od ozljeda ubodom igle.

- Izvadite štrcaljku iz hladnjaka. Tekućina mora postići sobnu temperaturu. Ne uklanjajte pokrov igle sa štrcaljke dok dopuštate lijeku da postigne sobnu temperaturu.
- Provjerite štrcaljku kako biste bili sigurni da je doza ispravna, da nije prošao rok valjanosti, da nije oštećena te da je tekućina bistra i nije smrznuta.
- Odaberite mjesto injiciranja. Prikladna mjesta su gornji dio bedara, trbuh (abdomen) osim područja oko pupka. Svaki dan izmijenjujte mjesto.
- Operite ruke. Dezinficirajte kožu na mjestu injekcije aseptičkom maramicom.
- Držite napunjenu štrcaljku za tijelo štrcaljke sa prekrivenom iglom okrenutom prema gore.
- Ne držite za vrh klipa, klip ili pokrov igle.
- Nemojte povlačiti klip u bilo kojem trenutku.
- Ne uklanjajte pokrov igle s napunjene štrcaljke sve dok niste spremni injicirati lijek.
- Skinite pokrov sa štrcaljke držeći cijev i pažljivo skidajući pokrov bez okretanja. Ne potiskujte klip, ne dirajte iglu i ne tresite štrcaljku.
- Uхватite nabor kože između palca i kažiprsta. Nemojte ga stiskati.
- Uvedite iglu u potpunosti. Vaš liječnik ili medicinska sestra Vam je možda već pokazala kako to napraviti.

- Potisnite klip pritišćući prstom obod sve dok ne injicirate cijelu dozu. Štitnik za iglu NEĆE se aktivirati dok se ne ubrizga CIJELA doza.



- Kada je klip potisnut koliko god ide, izvadite iglu i pustite kožu.
- Otpustite pritisak na klip i dopustite štrcaljki da klizne prema gore sve dok štitnik ne prekrije cijelu iglu i čvrsto sjedne na mjesto.



- Kada izvadite iglu iz kože, na mjestu injiciranja može biti malo krvarenja. To je normalno. Nakon injekcije možete pritisnuti aseptičku maramicu na mjesto injiciranja nekoliko sekundi.
- Zbrinite štrcaljku u spremnik za oštre predmete. Ne pokušavajte zamijeniti pokrov igle.
- Nikada nemojte bacati štrcaljku u kućni otpad.

#### **Ako primijenite više Silapa nego što ste trebali**

Primijenite sljedeću injekciju čim se sjetite. Međutim, ako ste zaboravili primijeniti injekciju, a Vaša sljedeća redovna injekcija trebati unutar razdoblja od jednog dana, nemojte primijeniti propuštenu injekciju nego nastavite primjenu prema svom uobičajenom rasporedu. Nemojte primijeniti dvostruku dozu lijeka kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

#### **Ako ste bolesnik s hepatitisom C i primate interferon i ribavirin**

U tom slučaju razgovarajte s liječnikom jer je kombinacija epoetina zeta s interferonom i ribavirinom dovela do gubitka učinka, a u rijetkim slučajevima i do razvoja stanja koje se naziva izolirana aplazija crvene krvne loze, što je teški oblik anemije. Silapo nije odobren za liječenje anemije povezane s hepatitisom C.

#### **Ako ste bolesnik s hepatitisom C i primate interferon i ribavirin**

U tom slučaju razgovarajte s liječnikom jer je kombinacija Silapo s interferonom i ribavirinom dovela do gubitka učinka, a u rijetkim slučajevima i do razvoja stanja koje se naziva izolirana aplazija crvene krvne loze, što je teški oblik anemije. Silapo nije odobren za liječenje anemije povezane s hepatitisom C.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku.

#### **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek uzrokovati nuspojave iako se one neće pojaviti kod svakoga.

**Odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru** ukoliko primijetite bilo koji učinak s ovog popisa.

Pri liječenju epoetinom zabilježeni su ozbiljni osipi na koži, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu. Ove reakcije mogu se pojaviti u obliku crvenkastih mrlja nalik na metu ili u obliku okruglih područja, često sa središnjim mjehurićima na trupu, te kao ljuštenje kože, ranice u ustima, grlu, nosu, na spolovilu i očima, a mogu im prethoditi vrućica i/ili simptomi nalik gripi. Ako Vam se razviju ovi simptomi, prekinite primjenu Silapoa i odmah se obratite liječniku ili potražite hitnu medicinsku pomoć. Pogledajte također dio 2.

Vrlo često: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba.

- **proljevi**
- **osjećaj mučnine u trbuhu**
- **povraćanje**
- **vrućica**
- **začepljenost dišnog sustava**, poput začepljenja nosa ili upale grla, je prijavljena u bolesnika s bolestima bubrega koji još nisu na dijalizi.

Često: mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba.

- **povišeni krvni tlak. Glavobolje**, a osobito iznenadne, probadajuće glavobolje nalik migreni, **osjećaj smetenosti ili napadaji** mogu biti znak naglog porasta krvnog tlaka. To zahtijeva hitno liječenje. Povišeni krvni tlak može zahtijevati liječenje lijekovima (ili prilagodbu bilo kojeg lijeka kojeg već uzimate radi visokog krvnog tlaka).
- **krvni ugrušci** (uključujući duboku vensku trombozu i emboliju) koji mogu zahtijevati hitno liječenje. Simptomi koje možete osjećati su **bol u prsnoj koži, nedostatak zraka te bolni otok i crvenilo, obično u nogama**.
- **kašalj**
- **kožni osipi, koji mogu biti posljedica alergijske reakcije**
- **bol u kostima ili mišićima**
- **simptomi nalik gripi** poput glavobolje, bolovi i probadanje u zglobovima, osjećaja slabosti, zimice, umora i omaglice. Oni mogu biti češći na početku liječenja. Ako ste tijekom injiciranja u venu imali ove simptome, sporija brzina infuzije može Vam biti od pomoći kako biste ih izbjegli ubuduće.
- **crvenilo, žarenje i bol na mjestu primjene**
- **oticanje gležnjeva, stopala ili prstiju**
- **bol u rukama ili nogama**

Manje često: mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba.

- **visoka razina kalija u krvi** koja može uzrokovati neuobičajeni srčani ritam (to je vrlo česta nuspojava u bolesnika na dijalizi).
- **napadaji**
- **začepljenost nosa ili dišnih putova**
- **alergijska reakcija**
- **koprivnjača**

Rijetko: mogu se javiti u manje od 1 na 1 000 osoba.

- **simptomi izolirane aplazije crvene krvne loze**

Izolirana aplazija crvene krvne loze znači da koštana srž ne proizvodi dovoljno crvenih krvnih stanica. Izolirana aplazija crvene krvne loze uzrokuje **iznenadnu i tešku anemiju. Simptomi su:**

- **neuobičajen umor**
- **osjećaj omaglice**
- **nedostatak zraka.**

U bolesnika s bolešću bubrega, nakon mjeseci do godina liječenja Silapom i drugim lijekovima koji stimuliraju proizvodnju crvenih krvnih stanica, izolirana aplazija crvene krvne loze prijavljena je vrlo rijetko.

- može doći do povećanja razine malih krvnih stanica (nazvanih krvne pločice), koje su obično uključene u stvaranje krvnog ugruška, osobito na početku liječenja. Vaš će liječnik to provjeravati.
- teške alergijske reakcije koje mogu uključivati:
  - otečenost lica, usana, usta, jezika ili grla
  - otežano gutanje ili disanje
  - kožni osip koji svrbi (koprivnjača)
- problemi s krvlju koji mogu uzrokovati bol, tamno obojenje mokraće ili povećanu osjetljivost kože na sunčevu svjetlost (porfirija)

Ako primete hemodijalizu:

- može doći do stvaranja **krvnih ugrušaka** (tromboze) na mjestima dijaliznog šanta. Mogućnost pojave je veća ako imate niski krvni tlak ili komplikacije fistule.
- može također doći do stvaranja **krvnih ugrušaka** u sistemu za hemodijalizu. Vaš liječnik može odlučiti povećati dozu heparina koju primete tijekom dijalize.

**Odmah recite svom liječniku ili medicinskoj sestri** ako ste primijetili bilo koji od ovih događaja ili ako ste primijetili bilo koje učinke dok primete liječenje Silapom.

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Silapo**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C). Silapo možete izvaditi iz hladnjaka i čuvati ga na sobnoj temperaturi (do 25°C), ali ne dulje od 3 dana. Jednom kad je štrcaljka izvađena iz hladnjaka i dosegne sobnu temperaturu (do 25°C), mora biti ili upotrijebljena u roku od 3 dana ili bačena.

Ne zamrzavati ili protresati.

Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da je nepropusno pakiranje oštećeno, ako je tekućina obojena ili u njoj možete opaziti plutajuće čestice. U slučaju da primijetite nešto od toga, bacite lijek.

Nikad nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što Silapo sadrži

- Djelatna tvar je epoetin zeta (proizveden tehnologijom rekombinantne DNA na staničnoj liniji jajnika kineskog hrčka, engl. CHO - Chinese Hamster Ovary)

Silapo 1 000 IU/0,3 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

1 napunjena štrcaljka s 0,3 ml otopine za injekciju sadrži 1 000 internacionalnih jedinica (IU) epoetina zeta (rekombinantni humani eritropoetin). Otopina sadrži 3 333 IU epoetina zeta po ml.

Silapo 2 000 IU/0,6 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

1 napunjena štrcaljka s 0,6 ml otopine za injekciju sadrži 2 000 internacionalnih jedinica (IU) epoetina zeta (rekombinantni humani eritropoetin). Otopina sadrži 3 333 IU epoetina zeta po ml.

Silapo 3 000 IU/0,9 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

1 napunjena štrcaljka s 0,9 ml otopine za injekciju sadrži 3 000 internacionalnih jedinica (IU) epoetina zeta (rekombinantni humani eritropoetin). Otopina sadrži 3 333 IU epoetina zeta po ml.

Silapo 4 000 IU/0,4 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

1 napunjena štrcaljka s 0,4 ml otopine za injekciju sadrži 4 000 internacionalnih jedinica (IU) epoetina zeta (rekombinantni humani eritropoetin). Otopina sadrži 10 000 IU epoetina zeta po ml.

Silapo 5 000 IU/0,5 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

1 napunjena štrcaljka s 0,5 ml otopine za injekciju sadrži 5 000 internacionalnih jedinica (IU) epoetina zeta (rekombinantni humani eritropoetin). Otopina sadrži 10 000 IU epoetina zeta po ml.

Silapo 6 000 IU/0,6 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

1 napunjena štrcaljka s 0,6 ml otopine za injekciju sadrži 6 000 internacionalnih jedinica (IU) epoetina zeta (rekombinantni humani eritropoetin). Otopina sadrži 10 000 IU epoetina zeta po ml.

Silapo 8 000 IU/0,8 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

1 napunjena štrcaljka s 0,8 ml otopine za injekciju sadrži 8 000 internacionalnih jedinica (IU) epoetina zeta (rekombinantni humani eritropoetin). Otopina sadrži 10 000 IU epoetina zeta po ml.

Silapo 10 000 IU/1 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

1 napunjena štrcaljka s 1 ml otopine za injekciju sadrži 10 000 internacionalnih jedinica (IU) epoetina zeta (rekombinantni humani eritropoetin). Otopina sadrži 10 000 IU epoetina zeta po ml.

Silapo 20 000 IU/0,5 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

1 napunjena štrcaljka s 0,5 ml otopine za injekciju sadrži 20 000 internacionalnih jedinica (IU) epoetina zeta (rekombinantni humani eritropoetin). Otopina sadrži 40 000 IU epoetina zeta po ml.

Silapo 30 000 IU/0,75 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

1 napunjena štrcaljka s 0,5 ml otopine za injekciju sadrži 30 000 internacionalnih jedinica (IU) epoetina zeta (rekombinantni humani eritropoetin). Otopina sadrži 40 000 IU epoetina zeta po ml.

*Silapo 40 000 IU/1 ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki*

1 napunjena štrcaljka s 1 ml otopine za injekciju sadrži 40 000 internacionalnih jedinica (IU) epoetina zeta (rekombinantni humani eritropoetin). Otopina sadrži 40 000 IU epoetina zeta po ml.

- Drugi sastojci su natrijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev klorid, kalcijev klorid dihidrat, polisorbit 20, glicin, leucin, izoleucin, treonin, glutaminska kiselina, fenilalanin, voda za injekcije, natrijev hidroksid (za podešavanje pH), kloridna kiselina (za podešavanje pH)

**Kako Silapo izgleda i sadržaj pakiranja**

Silapo je bistra i bezbojna otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki s pričvršćenom injekcijskom iglom.

Napunjene štrcaljke sadrže između 0,3 i 1 ml otopine, ovisno o sadržaju epoetina zeta (vidjeti "Što Silapo sadrži").

Jedno pakiranje sadrži 1, 4 ili 6 napunjenih štrcaljki sa ili bez štitnika za iglu.

**Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

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

**Proizvođač**

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.