

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Silapo 1 000 TV/0,3 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte  
Silapo 2 000 TV/0,6 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte  
Silapo 3 000 TV/0,9 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte  
Silapo 4 000 TV/0,4 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte  
Silapo 5 000 TV/0,5 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte  
Silapo 6 000 TV/0,6 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte  
Silapo 8 000 TV/0,8 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte  
Silapo 10 000 TV/1 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte  
Silapo 20 000 TV/0,5 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte  
Silapo 30 000 TV/0,75 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte  
Silapo 40 000 TV/1 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

### Silapo 1 000 TV/0,3 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Viename 0,3 ml injekcinio tirpalo užpildytame švirkšte yra 1 000 tarptautinių vienetų (TV) epoetino zeta\* (rekombinantinio žmogaus eritropoetino). 1 ml tirpalo yra 3 333 TV epoetino zeta.

*Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas*

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 0,15 mg fenilalanino.

### Silapo 2 000 TV/0,6 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Viename 0,6 ml injekcinio tirpalo užpildytame švirkšte yra 2 000 tarptautinių vienetų (TV) epoetino zeta\* (rekombinantinio žmogaus eritropoetino). 1 ml tirpalo yra 3 333 TV epoetino zeta.

*Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas*

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 0,30 mg fenilalanino.

### Silapo 3 000 TV/0,9 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Viename 0,9 ml injekcinio tirpalo užpildytame švirkšte yra 3 000 tarptautinių vienetų (TV) epoetino zeta\* (rekombinantinio žmogaus eritropoetino). 1 ml tirpalo yra 3 333 TV epoetino zeta.

*Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas*

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 0,45 mg fenilalanino.

### Silapo 4 000 TV/0,4 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Viename 0,4 ml injekcinio tirpalo užpildytame švirkšte yra 4 000 tarptautinių vienetų (TV) epoetino zeta\* (rekombinantinio žmogaus eritropoetino). 1 ml tirpalo yra 10 000 TV epoetino zeta.

*Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas*

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 0,20 mg fenilalanino.

### Silapo 5 000 TV/0,5 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Viename 0,5 ml injekcinio tirpalo užpildytame švirkšte yra 5 000 tarptautinių vienetų (TV) epoetino zeta\* (rekombinantinio žmogaus eritropoetino). 1 ml tirpalo yra 10 000 TV epoetino zeta.

*Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas*

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 0,25 mg fenilalanino.

### Silapo 6 000 TV/0,6 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Viename 0,6 ml injekcinio tirpalo užpildytame švirkšte yra 6 000 tarptautinių vienetų (TV) epoetino zeta\* (rekombinantinio žmogaus eritropoetino). 1 ml tirpalo yra 10 000 TV epoetino zeta.

*Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas*  
Kiekviename užpildytame švirkšte yra 0,30 mg fenilalanino.

Silapo 8 000 TV/0,8 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte  
Viename 0,8 ml injekcinio tirpalo užpildytame švirkšte yra 8 000 tarptautinių vienetų (TV) epoetino zeta\* (rekombinantinio žmogaus eritropoetino). 1 ml tirpalo yra 10 000 TV epoetino zeta.

*Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas*  
Kiekviename užpildytame švirkšte yra 0,40 mg fenilalanino.

Silapo 10 000 TV/1 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte  
Viename 1 ml injekcinio tirpalo užpildytame švirkšte yra 10 000 tarptautinių vienetų (TV) epoetino zeta\* (rekombinantinio žmogaus eritropoetino). 1 ml tirpalo yra 10 000 TV epoetino zeta.

*Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas*  
Kiekviename užpildytame švirkšte yra 0,50 mg fenilalanino.

Silapo 20 000 TV/0,5 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte  
Viename 0,5 ml injekcinio tirpalo užpildytame švirkšte yra 20 000 tarptautinių vienetų (TV) epoetino zeta\* (rekombinantinio žmogaus eritropoetino). 1 ml tirpalo yra 40 000 TV epoetino zeta.

*Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas*  
Kiekviename užpildytame švirkšte yra 0,25 mg fenilalanino.

Silapo 30 000 TV/0,75 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte  
Viename 0,75 ml injekcinio tirpalo užpildytame švirkšte yra 30 000 tarptautinių vienetų (TV) epoetino zeta\* (rekombinantinio žmogaus eritropoetino). 1 ml tirpalo yra 40 000 TV epoetino zeta.

*Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas*  
Kiekviename užpildytame švirkšte yra 0,38 mg fenilalanino.

Silapo 40 000 TV/1 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte  
Viename 1 ml injekcinio tirpalo užpildytame švirkšte yra 40 000 tarptautinių vienetų (TV) epoetino zeta\* (rekombinantinio žmogaus eritropoetino). 1 ml tirpalo yra 40 000 TV epoetino zeta.

*Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas*  
Kiekviename užpildytame švirkšte yra 0,50 mg fenilalanino.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

\*Pagaminto rekombinantinės DNR technologijos būdu kuniškojo žiurkėno kiaušidžių (KŽK) ląstelių linijoje.

### **3. FARMACINĖ FORMA**

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte (injekcija).  
Skaidrus, bespalvis tirpalas.

### **4. KLINIKINĖ INFORMACIJA**

#### **4.1 Terapinės indikacijos**

Silapo skirtas simptominei anemijai, susijusiai su lėtiniu inkstų nepakankamumu (LIN), gydyti:

- suaugusiesiems ir vaikams nuo 1 iki 18 metų, kuriems taikoma hemodializė bei suaugusiesiems, kuriems taikoma peritoninė dializė (žr. 4.4 skyrių).

- suaugusiesiems, kuriems yra inkstų funkcijos nepakankamumas ir dar netaikoma dializė, esant sunkiai inkstų kilmės anemijai, kai pacientui pasireiškia jos klinikinių simptomų (žr. 4.4 skyrių).

Silapo skirtas suaugusiesiems, kuriems taikoma solidinių navikų, piktybinės limfomos arba dauginės mielomos chemoterapija ar kuriems, įvertinus jų bendrą būklę, gresia kraujo perpylimas (pvz., dėl širdies ir kraujagyslių sistemos būklės, dėl prieš pradedant chemoterapiją nustatytos anemijos) anemijai gydyti ir kraujo perpylimo poreikiui sumažinti.

Silapo skirtas suaugusiesiems, dalyvaujantiems kraujo kaupimo programoje, autologinio kraujo kiekiui didinti. Gydyti galima tik tuos pacientus, kurie serga vidutinio sunkumo anemija (hemoglobino [Hb] koncentracija svyruoja nuo 10 iki 13 g/dl [6,2–8,1 mmol/l], netrūksta geležies), jeigu prieš sudėtingas planines operacijas, kurioms reikės daug kraujo (4 arba daugiau kraujo vienetų moterims ir 5 arba daugiau vienetų vyrams), negalima atlikti kraujo konservavimo procedūrų arba jos nepakankamos.

Silapo skirtas prieš didelę planinę ortopedinę operaciją suaugusiesiems, kuriems nėra geležies stokos, kai manoma, kad yra didelė komplikacijų, dėl kurių prireiks kraujo perpylimo, rizika, alogeninio kraujo perpylimo būtinybei mažinti. Vartoti galima tik tiems pacientams, kuriems pasireiškia vidutinio sunkumo anemija (t. y. hemoglobino koncentracija svyruoja nuo 10 iki 13 g/dl arba nuo 6,2 iki 8,1 mmol/l), kuriems neprieinama autologinio kraujo kaupimo programa ir numatomas vidutinis kraujo netekimas (900-1 800 ml).

Silapo skirtas gydyti simptominę anemiją (kai hemoglobino koncentracija  $\leq 10$  g/dl) suaugusiesiems, sergantiems mažos arba 1-osios vidutinės rizikos pirminiais mielodisplaziniais sindromais (MDS), kai yra žema eritropoetino koncentracija serume ( $< 200$  mV/ml).

## 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Silapo galima pradėti prižiūrint gydytojui, turinčiam pacientų su aukščiau minėtomis indikacijomis gydymo patirties.

### Dozavimas

Prieš pradedant gydymą Silapo ir nusprendus padidinti dozę turi būti įvertintos ir pašalintos visos kitos anemijos priežastys (geležies, folato ar vitamino B<sub>12</sub> trūkumas, apsinuodijimas aliuminiu, infekcija ar uždegimas, kraujo netekimas, hemolizė ir bet kokios kilmės kaulų čiulpų fibrozė).. Siekiant užtikrinti optimalų atsaką į Silapo, reikia užtikrinti pakankamas geležies atsargas ir, jei būtina, skirti geležies papildų (žr. 4.4 skyrių).

### ***Suaugusiųjų, sergančių lėtiniu inkstų nepakankamumu, simptominės anemijos gydymas***

Anemijos simptomai ir pasekmės gali skirtis priklausomai nuo amžiaus, lyties ir gretutinių sveikatos sutrikimų; gydytojas būtinai turi įvertinti kiekvieno paciento klinikinę ligos eigą ir sveikatos būklę.

Rekomenduojamos pageidautinos hemoglobino koncentracijos ribos yra nuo 10 g/dl iki 12 g/dl (6,2–7,5 mmol/l). Silapo reikia vartoti, kad hemoglobino koncentracija padidėtų ne daugiau kaip 12 g/dL (7,5 mmol/l). Reikia vengti hemoglobino koncentracijos padidėjimo daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l) per keturias savaites. Jei taip įvyktų, reikia atitinkamai koreguoti dozę, kaip nurodyta.

Dėl įvairovės tarp pacientų gali būti, kad tam tikrų pacientų hemoglobino koncentracija kartkartėmis šoktels virš arba nukris žemiau pageidaujamų hemoglobino koncentracijos ribų. Kintantį hemoglobino kiekį galima koreguoti pritaikant dozę ir atsižvelgiant į tai, kad hemoglobino koncentracijos ribos turi būti nuo 10 g/dl (6,2 mmol/l) iki 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Reikia vengti ilgalaikio hemoglobino koncentracijos padidėjimo virš 12 g/l (7,5 mmol/l). Jei hemoglobino koncentracija padidėja daugiau kaip 2 g/dl (1,25 mmol/l) per mėnesį arba jei ilgalaikė hemoglobino koncentracija viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), sumažinkite Silapo dozę 25 %. Jei hemoglobino koncentracija viršija 13 g/dl (8,1 mmol/l), nutraukite gydymą, kol koncentracija nukris

iki mažesnės nei 12 g/dl (7,5 mmol/l), o tada atnaujinkite gydymą Silapo skirdami 25 % mažesnę dozę nei anksčiau.

Pacientus reikia atidžiai tirti, siekiant įsitikinti, kad tinkamai anemijos ir anemijos simptomų kontrolei skiriama mažiausia patvirtinta veiksminga Silapo dozė ir palaikoma 12 g/dl (7,5 mmol/l) ar mažesnė hemoglobino koncentracija.

Pacientams, kurie serga lėtiniu inkstų nepakankamumu, eritropoezę stimuliuojančios medžiagos (ESM) dozę būtina didinti atsargiai. Jei paciento hemoglobino koncentracijos atsakas į gydymą ESM yra silpnas, reikia apsvarstyti kitokias galimas silpno atsako priežastis (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Gydymas Silapo dalijamas į du etapus – korekcijos ir palaikomąją fazes.

#### ***Suaugę pacientai, kuriems taikoma hemodializė***

Pacientams, kuriems taikoma hemodializė su intravenine prieiga, labiau tinka leidimas į veną.

#### ***Korekcijos fazė***

Pradinė dozė yra 50 TV/kg dozė 3 kartus per savaitę.

Jei reikia, didinkite arba mažinkite dozę po 25 TV/kg (3 kartus per savaitę), kol bus pasiektos pageidaujamos hemoglobino koncentracijos ribos nuo 10 g/dl iki 12 g/dl (6,2–7,5 mmol/l) (tai reikia daryti ne trumpesniais kaip keturių savaitių intervalais).

#### ***Palaikomoji fazė***

Rekomenduojama bendra savaitinė dozė yra nuo 75 TV/kg iki 300 TV/kg.

Siekiant palaikyti pageidaujamą hemoglobino koncentraciją ribose nuo 10 g/dl iki 12 g/dl (nuo 6,2 iki 7,5 mmol/l) reikia atitinkamai koreguoti dozę.

Pacientams, kurių hemoglobino koncentracija prieš gydymą buvo itin žema (<6 g/dl arba <3,75 mmol/l), gali reikėti didesnės palaikomosios dozės nei pacientams, kurių pradinė anemija buvo lengvesnė (>8 g/dl arba >5 mmol/l).

#### ***Suaugę pacientai, sergantys inkstų nepakankamumu, kuriems dar neatliekama dializė***

Jei intraveninė prieiga neparuošta, Silapo galima leisti po oda.

#### ***Korekcijos fazė***

Pradinė dozė yra 50 TV/kg 3 kartus per savaitę, tada, jei būtina, dozė didinama po 25 TV/kg (3 kartus per savaitę), kol pasiekiamas norimas tikslas (tai reikia daryti bent keturių savaitių trukmės intervalais).

#### ***Palaikomoji fazė***

Palaikomosios fazės metu Silapo galima skirti 3 kartus per savaitę, o jei jis leidžiamas po oda – kartą per savaitę arba kartą per 2 savaites.

Siekiant palaikyti hemoglobino koncentraciją pageidaujamose koncentracijos ribose nuo 10 g/dl iki 12 g/dl (6,2–7,5 mmol/l) reikia atitinkamai koreguoti dozę ir dozės intervalus. Jei padidinami intervalai tarp dozių, gali reikėti padidinti dozę.

Maksimali dozė turi neviršyti 150 TV/kg 3 kartus per savaitę, 240 TV/kg (ne daugiau kaip 20 000 TV) kartą per savaitę arba 480 TV/kg (ne daugiau kaip 40 000 TV) kartą per dvi savaites.

#### ***Suaugę pacientai, kuriems taikoma peritoninė dializė***

Jei intraveninė prieiga neparuošta, Silapo galima leisti po oda.

#### ***Korekcijos fazė***

Pradinė dozė yra 50 TV/kg 2 kartus per savaitę.

### Palaikomoji fazė

Rekomenduojama palaikomoji dozė yra nuo 25 TV/kg iki 50 TV/kg 2 kartus per savaitę, skiriama 2 vienodomis injekcijomis.

Siekiant palaikyti hemoglobino koncentraciją pageidaujamos koncentracijos ribose nuo 10 g/dl iki 12 g/dl (6,2–7,5 mmol/l) reikia atitinkamai koreguoti dozę.

### ***Suaugusių pacientų, kuriems anemiją sukėlė chemoterapija, gydymas***

Anemijos simptomai ir pasekmės gali skirtis priklausomai nuo amžiaus, lyties ir bendrosios ligos daromos žalos; jei reikia, gydytojas turi įvertinti kiekvieno paciento klinikinę ligos eigą ir sveikatos būklę.

Silapo reikia skirti pacientams, sergantiems anemija (pvz., hemoglobino koncentracija  $\leq$  10 g/dl [6,2 mmol/l]).

Pradinė dozė yra 150 TV/kg po oda 3 kartus per savaitę.

Silapo taip pat gali būti skiriamas pradine 450 TV/kg dozė po oda kartą per savaitę.

Siekiant palaikyti hemoglobino koncentraciją pageidaujamos koncentracijos ribose nuo 10 g/dl iki 12 g/dl (6,2–7,5 mmol/l) reikia atitinkamai koreguoti dozę.

Dėl įvairovės tarp pacientų gali būti, kad tam tikrų pacientų hemoglobino koncentracija kartkartėmis šoktels virš arba nukris žemiau pageidaujamos hemoglobino koncentracijos ribų. Kintamą hemoglobino kiekį galima koreguoti pritaikant dozę ir atsižvelgiant į tai, kad pageidaujamos hemoglobino koncentracijos ribos būtų nuo 10 g/dl (6,2 mmol/l) iki 12 g/dl (7,5 mmol/l). Reikia vengti ilgalaikio hemoglobino koncentracijos padidėjimo virš 12 g/dl (7,5 mmol/l); jei hemoglobino koncentracija pakyla virš 12 g/dl (7,5 mmol/l), reikia atitinkamai taikyti toliau pateiktas dozės koregavimo rekomendacijas.

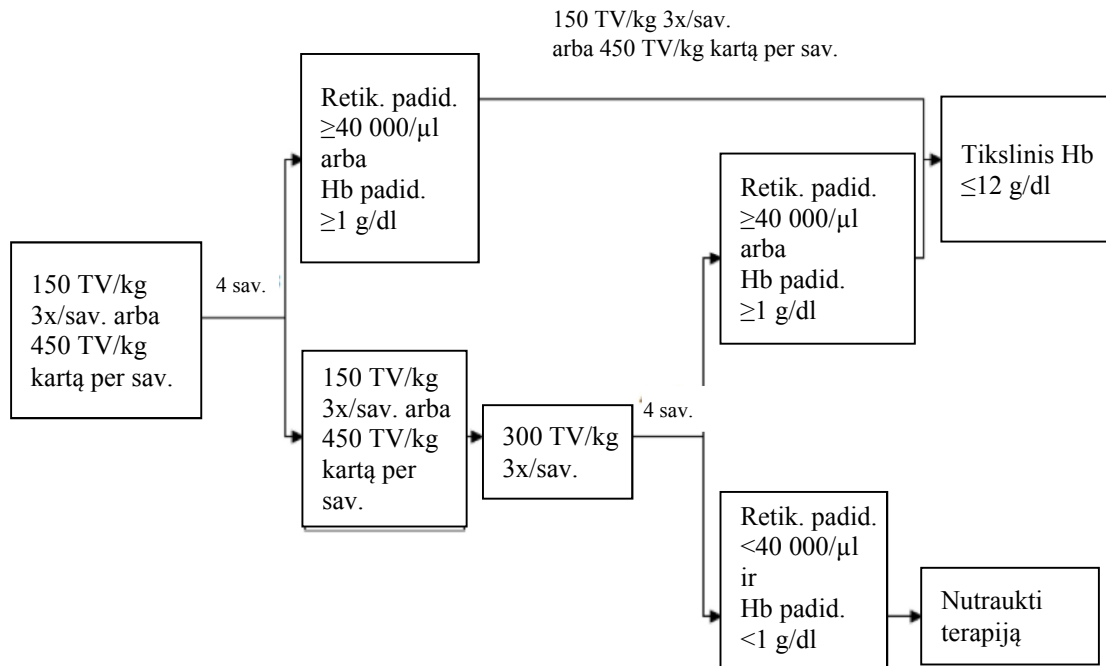
- Jeigu po 4 gydymo savaitių hemoglobino koncentracija padidėjo bent 1 g/dl (0,62 mmol/l) arba jeigu retikulocitų skaičius padidėjo  $\geq$  40 000 ląstelių/mikrol, palyginti su prieš gydymą buvusiu skaičiumi, toliau turi būti skiriama 150 TV/kg dozė 3 kartus per savaitę arba 450 TV/kg dozė vieną kartą per savaitę.
- Jeigu hemoglobino koncentracija padidėjo  $<$  1 g/dl ( $<$  0,62 mmol/l), o retikulocitų skaičius padidėjo  $<$  40 000 ląstelių/mikrol, palyginti su prieš gydymą buvusiu skaičiumi, dozė padidinama iki 300 TV/kg 3 kartus per savaitę. Jeigu po papildomų 4 gydymo savaitių 300 TV/kg 3 kartus per savaitę dozė hemoglobino koncentracija padidėjo  $\geq$  1 g/dl (0,62 mmol/l) arba jeigu retikulocitų skaičius padidėjo  $\geq$  40 000 ląstelių/ $\mu$ l, toliau skiriama 300 TV/kg dozė 3 kartus per savaitę.
- Jeigu hemoglobino koncentracija padidėjo  $<$  1 g/dl ( $<$  0,62 mmol/l), o retikulocitų skaičius padidėjo  $<$  40 000 ląstelių/ $\mu$ l, palyginti su prieš gydymą buvusiu skaičiumi, tai organizmo atsakas mažai tikėtinas ir gydymą reikia nutraukti.

### ***Dozės koregavimas, siekiant palaikyti hemoglobino koncentraciją nuo 10 g/dl iki 12 g/dl (6,2–7,5 mmol/l)***

Jei hemoglobino koncentracija didėja daugiau nei po 2 g/dl (1,25 mmol/l) per mėnesį arba jei hemoglobino koncentracija viršija 12 g/dl (7,5 mmol/l), sumažinkite Silapo dozę maždaug 25–50 %.

Jei hemoglobino koncentracija viršija 13 g/dl (8,1 mmol/l), nutraukite gydymą, kol koncentracija nukris iki mažesnės nei 12 g/dl (7,5 mmol/l), ir tada atnaujinkite gydymą Silapo dozė, kuri yra 25 % mažesnė už anksčiau vartotą dozę.

Rekomenduojamas dozavimo režimas yra nurodytas žemiau pateiktoje schemeje\*.



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

\* sav.= savaites

\* Retik padid.= retikulocitų padidėjo

Reikia atidžiai stebėti pacientus ir užtikrinti, kad būtų vartojama mažiausia patvirtinta ESM dozė, galinti pakankamai kontroliuoti anemijos simptomus.

Gydymą Silapo reikia tęsti vieną mėnesį po chemoterapijos pabaigos.

#### ***Operuojamų suaugusių pacientų, dalyvaujančių autologinio kraujo kaupimo programoje, gydymas***

Pacientams, sergantiems lengva anemija (kai hematokrito rodmuo nuo 33 iki 39 %), kuriems reikia 4 ir daugiau kraujo vienetų rezervo, skiriama 600 TV/kg Silapo į veną 2 kartus per savaitę, gydymą pradant 3 savaites prieš operaciją. Silapo reikia vartoti po kraujo paėmimo procedūros.

#### ***Suaugusių pacientų, kuriems numatyta didelė planinė ortopedinė operacija, gydymas***

Rekomenduojama dozė yra 600 TV/kg Silapo po oda kartą per savaitę tris savaites (21, 14 ir 7 dienomis) prieš operaciją ir operacijos dieną.

Jeigu dėl medicininių priežasčių laikotarpį iki operacijos reikia sutrumpinti iki mažiau kaip trijų savaičių, prieš operaciją likusias 10 parų kiekvieną dieną iš eilės, operacijos dieną ir keturias paras po operacijos kiekvieną dieną iš eilės po oda reikia suleisti 300 TV/kg Silapo.

Jeigu hemoglobino koncentracija pasiekia 15 g/dl (9,38 mmol/l) ar didesnę priešoperaciniu laikotarpiu, Silapo vartojimą reikia nutraukti ir daugiau dozių leisti nereikia.

#### ***Suaugusių pacientų, sergančių mažos arba 1-os vidutinės rizikos MDS, gydymas***

Silapo skiriama pacientams, sergantiems simptomine anemija (pvz., kai hemoglobino koncentracija  $\leq 10$  g/dl (6,2 mmol/l)).

Rekomenduojama pradinė Silapo dozė yra 450 TV/kg (didžiausia bendra dozė – 40 000 TV). Ji leidžiama po oda vieną kartą per savaitę su ne mažesne kaip 5 parų pertrauka tarp dozių.

Siekiant palaikyti hemoglobino koncentraciją tikslinėse ribose nuo 10 g/dl iki 12 g/dl (nuo 6,2 iki 7,5 mmol/l) reikia tinkamai koreguoti dozę. Rekomenduojama pradinį eritroidinių ląstelių atsaką įvertinti po 8–12 savaičių nuo gydymo pradžios. Dozę didinti ir mažinti galima po vieną dozavimo

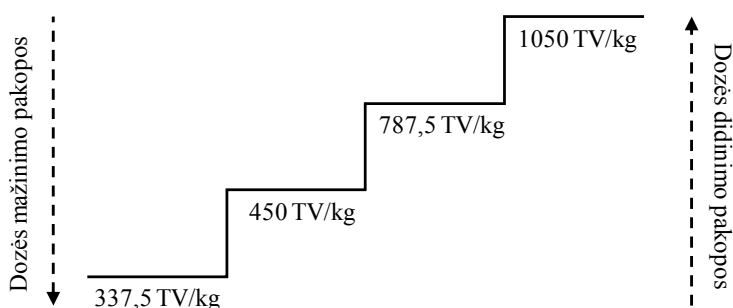
pakopą vienu metu (žr. diagramą toliau). Reikia vengti hemoglobino koncentracijos padidėjimo virš 12 g/dl (7,5 mmol/l).

#### Dozės didinimas

Negalima skirti didesnės kaip 1 050 TV/kg maksimalios dozės (80 000 TV bendrosios dozės) per savaitę. Jeigu paciento organizmas nustoja reaguoti į gydymą arba hemoglobino koncentracija sumažinus dozę nukrenta  $\geq 1$  g/dl, dozę reikia padidinti viena dozavimo pakopa. Tarp dozės didinimų turi būti ne trumpesnė kaip 4 savaičių pertrauka.

#### Vartojimo sustabdymas ir dozės mažinimas

Silapo skyrimą reikia sustabdyti, kai hemoglobino koncentracija didesnė kaip 12 g/dl (7,5 mmol/l). Hemoglobino koncentracijai nukritus iki  $< 11$  g/dl gydytojo nuožiūra galima tęsti dozavimą, skiriant tos pačios pakopos dozę arba viena pakopa mažesnę. Jeigu hemoglobinas kyla staigiai ( $> 2$  g/dl per 4 savaites), reikia apsvarstyti dozės sumažinimo viena dozavimo pakopa galimybę.



Anemijos simptomai ir pasekmės gali skirtis priklausomai nuo amžiaus, lyties ir gretutinių ligų; gydytojas būtinai turi įvertinti konkretaus paciento klinikinę ligos eigą ir sveikatos būklę.

#### Vaikų populiacija

#### ***Simptominės anemijos gydymas lėtiniu inkstų nepakankamumu sergantiems pacientams, kuriems atliekama hemodializė***

Anemijos simptomai ir pasekmės gali skirtis priklausomai nuo amžiaus, lyties ir gretutinių ligų; gydytojas būtinai turi įvertinti konkretaus paciento klinikinę ligos eigą ir sveikatos būklę.

Pediatriiniams pacientams rekomenduojamos hemoglobino koncentracijos ribos yra nuo 9,5 g/dl iki 11 g/dl (5,9–6,8 mmol/l). Silapo reikia skirti, siekiant padidinti hemoglobino koncentraciją iki ne didesnės kaip 11 g/dl (6,8 mmol/l). Reikia vengti hemoglobino koncentracijos padidėjimo daugiau nei 2 g/dl (1,25 mmol/l) per keturias savaites. Jei taip įvyktų, reikia atitinkamai koreguoti dozę kaip nurodyta.

Reikia atidžiai stebėti pacientus ir užtikrinti, kad būtų vartojama mažiausia patvirtinta Silapo dozė, pakankama anemijai ir anemijos simptomams kontroliuoti.

Gydymas Silapo skirstomas į du etapus – korekcijos ir palaikomąją fazes.

Pediatriiniams pacientams, kuriems atliekama hemodializė ir paruošta intraveninė prieiga, rekomenduojama leisti vaistą į veną.

#### Korekcijos fazė

Pradinė dozė yra 50 TV/kg į veną 3 kartus per savaitę.

Jei reikia, didinkite arba mažinkite dozę po 25 TV/kg (3 kartus per savaitę), kol bus pasiekta pageidaujama hemoglobino koncentracija ribose nuo 9,5 g/dl iki 11 g/dl (5,9–6,8 mmol/l) (tai reikia daryti bent keturių savaičių trukmės intervalais).



### Palaikomoji fazė

Siekiant, kad hemoglobinas liktų pageidaujamose koncentracijos ribose nuo 9,5 g/dl iki 11 g/dl (5,9–6,8 mmol/l) reikia atitinkamai koreguoti dozę.

Apskritai vaikams iki 30 kg reikia didesnių palaikomųjų dozių nei vaikams, sveriantiems daugiau nei 30 kg, ir suaugusiesiems. Toliau nurodytos palaikomios dozės stebėtos atliekant klinikinius tyrimus po 6 mėnesių gydymo.

Svoris (kg)	Dozė (TV/kg, skiriama 3 kartus per savaitę)	
	Mediana	Įprasta palaikomoji dozė
<10	100	75–150
10–30	75	60–150
>30	33	30–100

Pediatriniais pacientams, kurių hemoglobino koncentracija prieš gydymą labai maža (<6,8 g/dl arba <4,25 mmol/l), gali reikėti didesnių palaikomųjų dozių nei pacientams, kurių hemoglobino koncentracija prieš gydymą yra didesnė (>6,8 g/dl arba >4,25 mmol/l).

### ***Anemija pacientams, sergantiems lėtiniu inkstų nepakankamumu, prieš pradėdant dializę arba peritoninės dializės metu***

Silapo saugumas ir veiksmingumas lėtiniu inkstų nepakankamumu su anemija sergantiems pacientams prieš pradėdant dializę arba peritoninės dializės metu neištirti. Šiuo metu turimi duomenys apie epoetino alfa leidimą po oda šiose populiacijose pristatyti 5.1 skyriuje, bet dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

### ***Pediatrinį pacientų, sergančių chemoterapijos sukelta anemija, gydymas***

Silapo saugumas ir veiksmingumas pediatriniais pacientams, kuriems taikoma chemoterapija, nenustatyti (žr. 5.1 skyrių).

### ***Operuojamų pediatrinį pacientų, dalyvaujančių autologinio kraujo kaupimo programoje, gydymas***

Silapo saugumas ir veiksmingumas vaikams nenustatyti. Duomenų nėra.

### ***Pediatrinį pacientų, kuriems numatyta didelė planinė ortopedinė operacija, gydymas***

Silapo saugumas ir veiksmingumas vaikams nenustatyti. Duomenų nėra.

### Vartojimo metodas

Prieš ruošiant ar vartojant šį vaistinį preparatą reikia imtis atsargumo priemonių.

Prieš suleidami palikite Silapo švirkštą padėtą, kol jis sušils iki kambario temperatūros. Paprastai tai trunka 15–30 minučių.

### ***Simptominės anemijos gydymas suaugusiems pacientams, sergantiems lėtiniu inkstų nepakankamumu***

Pacientams, sergantiems lėtiniu inkstų nepakankamumu, kai intraveninė prieiga jau paruošta (hemodializės pacientai), Silapo rekomenduojama leisti į veną.

Jei intraveninė prieiga neparuošta (pacientams dializė dar neatliekama arba pacientams atliekama peritoninė dializė), Silapo galima leisti po oda.

### ***Suaugusių pacientų, sergančių chemoterapijos sukelta anemija, gydymas***

Silapo reikia leisti po oda.

### ***Operuojamų suaugusių pacientų, dalyvaujančių autologinio kraujo kaupimo programoje, gydymas***

Silapo reikia leisti į veną.

***Suaugusių pacientų, kuriems numatyta didelė planinė ortopedinė operacija, gydymas***  
Silapo reikia leisti po oda.

***Suaugusių pacientų, sergančių mažos arba 1-osios vidutinės rizikos MDS, gydymas***  
Silapo reikia leisti po oda.

***Simptominės anemijos gydymas lėtiniais inkstų nepakankamumu sergantiems pediatriiniams pacientams, kuriems atliekama hemodializė***

Pediatriiniams pacientams, sergantiems lėtiniais inkstų nepakankamumu, kai intraveninė prieiga paruošta (hemodializės pacientai), Silapo rekomenduojama leisti į veną.

#### ***Injekcija į veną***

Priklausomai nuo bendros dozės, vaistinis preparatas turi būti sušvirškščiamas ne greičiau kaip per vieną-penkių minutes. Pacientams, kuriems taikoma hemodializė, dializės metu galima skirti boliusinę injekciją per atitinkamą venos prieigą dializės linijoje. Alternatyvus būdas: injekciją galima atlikti dializės seanso pabaigoje per fistulės adatos vamzdelį, o tada suleisti 10 ml izotoninio fiziologinio tirpalo vamzdeliui išskalauti ir užtikrinti, kad vaistinis preparatas gerai suleistas į veną (žr. Dozavimas, **Suaugę pacientai, kuriems taikoma hemodializė**).

Lėčiau leisti rekomenduojama pacientams, kuriems nuo gydymo atsiranda gripą primenančių simptomų (žr. 4.8 skyrių).

Neleidžiama skirti Silapo infuzijos į veną būdu arba suleisti kartu su kitų vaistinių preparatų tirpalais (daugiau informacijos žr. 6.6 skyriuje).

#### ***Leidimas po oda***

Paprastai į vieną vietą galima švirškšti ne daugiau kaip 1 ml. Jei paskirtas didesnis tūris, reikia pasirinkti kelias injekcijos vietas.

Injekcijos atliekamos į galūnes arba priekinę pilvo sieną.

Jei gydytojas nusprendžia, kad pacientas arba globėjas gali saugiai ir veiksmingai suleisti Silapo injekciją po oda patys, turi būti suteiktos tinkamo dozavimo ir injekcijos atlikimo instrukcijos.

Kaip ir vartojant kitų leidžiamųjų vaistinių preparatų tikrinkite, ar tirpale nėra dalelių ir ar nepasikeitė jo spalva.

Instrukcijas, kaip atlikti Silapo injekciją patiems galima rasti pakuotės lapelio 3 skyriuje nurodytai.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Pacientams, kuriems po gydymo bet koku eritropoetinu išsivystė tikroji raudonųjų kraujo kūnelių aplazija (toliau – TRKKA), Silapo ar bet kokio kito eritropoetino vartoti negalima (žr. 4.4 skyrių).

Nekontroliuojama hipertenzija.

Pacientams papildomai skiriant Silapo reikia atsižvelgti į visas kontraindikacijas, susijusias su autologinio kraujo kaupimo programomis.

Vartoti Silapo pacientams, kuriems numatyta didelė planinė ortopedinė operacija ir kurie nedalyvauja autologinio kraujo kaupimo programoje, draudžiama, jei jie serga sunkia širdies vainikinių, periferinių ar miego arterijų arba smegenų kraujagyslių liga, įskaitant pacientus, kurie neseniai patyrė miokardo infarktą arba cerebrovaskulinį priepuolį.

Pacientai, kuriems numatyta chirurginė procedūra ir kuriems dėl bet kokių priežasčių negalima taikyti pakankamos trombozės profilaktikos.

#### 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

##### Bendroji informacija

Visiems Silapo vartojantiems pacientams reikia atidžiai stebėti ir, jeigu reikia, kontroliuoti kraujospūdį. Silapo reikia vartoti atsargiai, jei yra negydyta, nepakankamai gydyta arba sunkiai kontroliuojama hipertenzija. Gali reikėti pradėti gydymą nuo hipertenzijos arba padidinti vaistinių preparatų nuo hipertenzijos dozes. Jeigu kraujospūdžio suvaldyti nepavyksta, gydymas Silapo turi būti nutrauktas.

Hipertenzinė krizė su encefalopatija ir priepuoliais, reikalaujanti skubaus gydytojo dėmesio ir intensyvios medicininės priežiūros, pasitaikė ir taikant gydymą Silapo pacientams, anksčiau turėjusiems normalų arba žemą kraujospūdį. Ypatinę dėmesį reikia skirti staigiai pasireiškusiems veriančio pobūdžio ir migreną panašioms galvos skausmams kaip galimam įspėjamajam signalui (žr. 4.8 skyrių).

Silapo reikia atsargiai skirti pacientams, sergantiems epilepsija, kurie anksčiau buvo patyrę priepuolių ar sveikatos sutrikimų, susijusių su polinkiu į traukulius, pvz., CNS infekcijų ir metastazių galvos smegenyse.

Silapo reikia atsargiai vartoti pacientams, sergantiems lėtiniu kepenų nepakankamumu. Silapo saugumas nenustatytas pacientams, kuriems sutrikusi kepenų funkcija.

Pastebėta, kad ESV vartojantiems pacientams dažniau pasireiškia su kraujagyslių tromboze susijusių reiškinų (KTR) (žr. 4.8 skyrių). Jie apima venų ir arterijų trombozę bei emboliją (įskaitant keletą mirtimi pasibaigusiu atvejų), pvz., giliųjų venų trombozę, plaučių emboliją, tinklainės trombozę ir miokardo infarktą. Be to, pranešta apie cerebrovaskulinius sutrikimus (įskaitant smegenų infarktą, smegenų hemoragiją ir praeinančiuosius smegenų išemijos priepuolius).

Reikia kruopščiai įvertinti šias nurodytas KTR rizikas lyginant jas su tikėtina gydymo Silapo nauda, ypač pacientams, jau turintiems KTR rizikos veiksnių, įskaitant nutukimą ir anksčiau buvusius KTR (pvz., giliųjų venų trombozę, plaučių emboliją ir smegenų kraujagyslių sutrikimus).

Reikia atidžiai stebėti visų pacientų hemoglobino koncentraciją, nes tromboembolinių reiškinų ir mirties rizika gali padidėti, jei pacientai gydomi, kai hemoglobino lygis viršija koncentracijos ribą, nurodytą vartojimo indikacijose.

Gydymo Silapo metu gali pasireikšti nuo dozės priklausantis vidutinio sunkumo trombocitų kiekio padidėjimas. Toliau gydant tai išnyksta. Be to, pranešta apie normos ribas viršijančią trombocitemiją. Pirmosiomis 8 gydymo savaitėmis patartina reguliariai stebėti trombocitų skaičių.

Prieš pradėdant gydymą Silapo ir nusprendus didinti dozę būtina įvertinti visas kitas anemijos priežastis (geležies, folato ar vitamino B<sub>12</sub> stoką, apsinuodijimą aliuminiu, infekciją ar uždegimą, kraujo praradimą, hemolizę ir bet kokios kilmės kaulų čiulpų fibrozę) ir jas pašalinti. Dažniausiai, didėjant hematokrito rodmeniui, tuo pat metu serume mažėja feritino. Siekiant optimalaus atsako į Silapo, reikia pasirūpinti, kad būtų tinkamos geležies atsargos ir, jei reikia, skirti geležies papildų (žr. 4.2 skyrių):

- Pacientams, sergantiems lėtinėmis inkstų ligomis, jei jų feritino kiekis serume mažesnis nei 100 ng/ml, patartina vartoti geležies papildų (200–300 mg geriamosios elementinės geležies per parą suaugusiesiems ir 100–200 mg per parą vaikams).
- Pacientams, kurie serga vėžiu ir kurių transferino įsotinimas mažesnis kaip 20 %, rekomenduojama vartoti geležies papildų (200–300 mg geriamosios elementinės geležies per parą).
- Pacientams, dalyvaujantiems autologinio kraujo kaupimo programoje, geležies papildus (200 mg geriamosios elementinės geležies per parą) reikia skirti kelias savaites prieš pradėdant

autologinio kraujo kaupimą, kad didelės geležies atsargos būtų pasiektos prieš pradėdant gydymą Silapo ir visą gydymo Silapo laikotarpį.

- Pacientams, kuriems numatyta didelė planinė ortopedinė operacija, geležies papildų (200 mg geriamosios elementinės geležies per parą) reikia skirti visą gydymo Silapo laikotarpį. Jei įmanoma, geležies papildų reikia pradėti vartoti prieš pradėdant gydymą Silapo, kad būtų sukauptos pakankamos geležies atsargos.

Labai retais atvejais epoetinu alfa gydomiems pacientams pasireiškia arba paūmėja porfirija. Porfirija sergantiems pacientams Silapo reikia skirti atsargiai.

Pranešta apie sunkias nepageidaujamas odos reakcijas (SNOR), susijusias su gydymu epoetinu, įskaitant Stivenso-Džonsono sindromą (SDS) ir toksinę epidermio nekrolizę (TEN). Jos gali kelti pavojų gyvybei ar baigtis mirtimi. Sunkesni atvejai pastebėti vartojant ilgai veikiančių epoetinų.

Išrašant vaistinio preparato receptą, reikia informuoti pacientus apie odos reakcijų požymius ir simptomus bei atidžiai stebėti, ar neatsirado odos reakcijų. Jei atsiranda tokias reakcijas rodančių ženklų ir simptomų, Silapo vartojimą reikia nedelsiant nutraukti ir apsvarstyti alternatyvaus gydymo galimybę.

Jei dėl Retracit vartojimo pacientui prasidėjo sunki nepageidaujama odos reakcija, pvz., SDS arba TEN, tokio paciento niekada nebus galima vėl pradėti gydyti Silapo.

ESM atsekamumui pagerinti, skirtos ESM prekinis pavadinimas ir serijos numeris turi būti aiškiai užregistruoti (ar nurodyti) paciento ligos istorijoje.

Pereiti nuo vienos ESM prie kitos pacientui galima tik esant tinkamai priežiūrai.

#### Tikroji raudonųjų kraujo kūnelių aplazija (TRKKA)

Pranešama apie antikūnų sukeltą tikrąją raudonųjų kraujo kūnelių aplaziją (TRKK), atsiradusią po kelių mėnesių ar metų gydymo epoetinu. Taip pat pranešta apie atvejus, kai hepatitu C sergantys pacientai buvo gydomi interferonu ir ribavirinu bei kartu vartojo ESV. Silapo nėra patvirtintas su hepatitu C susijusiai anemijai kontroliuoti.

Jei pacientams nustatomas staiga sumažėjęs vaistinio preparato veiksmingumas, kurį rodo sumažėjusi hemoglobino koncentracija (1–2 g/dl per mėnesį) ir padidėjęs transfuzijų poreikis, reikia ištirti retikulocitų skaičių ir tipines atsako nebuvimo priežastis (pvz., geležies, folato ar vitamino B<sub>12</sub> stoką, apsinuodijimą aliuminiu, infekciją ar uždegimą, kraujo netekimą, hemolizę ir bet kokios kilmės kaulų čiulpų fibrozę).

Jei pasireiškia netikėtas hemoglobino kiekio sumažėjimas ir sunki anemija, susijusi su mažu retikulocitų skaičiumi, reikia nutraukti gydymą Silapo ir atlikti antikūnų prieš eritropoetiną tyrimą. Be to, siekiant diagnozuoti TRKKA, verta atlikti kaulų čiulpų tyrimą.

Negalima pradėti gydymo jokia kita ESM, nes yra kryžminės reakcijos rizika.

#### Suaugusiųjų ir pediatrijų pacientų, sergančių lėtiniu inkstų nepakankamumu, simptominės anemijos gydymas

Kai lėtiniu inkstų nepakankamumu sergantys pacientai gydomi Silapo, reikia reguliariai matuoti hemoglobino koncentraciją, kol bus pasiektas stabilus lygis, ir periodiškai po to.

Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergančių pacientų hemoglobino koncentracijos didėjimo greitis turi būti maždaug 1 g/dl (0,62 mmol/l) per mėnesį ir neviršyti 2 g/dl (1,25 mmol/l) per mėnesį, kad sumažėtų hipertenzijos paūmėjimo rizika.

Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergančių pacientų palaikomoji hemoglobino koncentracija neturi viršyti viršutinės hemoglobino koncentracijos normos ribos, rekomenduojamos 4.2 skyriuje. Atliekant

klinikinius tyrimus buvo pastebėta padidėjusi mirties ir sunkių kardiovaskulinių reiškinių rizika, kai ESM buvo skirti norint pasiekti didesnę hemoglobino koncentraciją nei 12 g/dl (7.5 mmol/l).

Kontroliuojami klinikiniai tyrimai neparodė reikšmingos su epoetinu vartojimu susijusios naudos, kai hemoglobino koncentracija pakyla aukščiau lygio, būtino anemijos simptomams kontroliuoti ir kraujo perpylimui išvengti.

Didinant Silapo dozes pacientams, sergantiems lėtiniu inkstų nepakankamumu, reikia būti atsargiems, nes didelės kumuliacinės epoetino dozės gali būti susijusios su didesne mirties, sunkių kardiovaskulinių ir cerebrovaskulinių reiškinių rizika. Jei pacientų hemoglobinas nepakankamai reaguoja į epoetinus, reikia ieškoti alternatyvių nepakankamo atsako paaiškinimų (žr. 4.2 ir 5.1 skyrius).

Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergančius pacientus, kuriems Silapo leidžiama po oda, reikia reguliariai stebėti dėl veiksmingumo sumažėjimo, nustatomo pagal pacientų, kurie anksčiau į gydymą reagavo, reakcijos į Silapo susilpnėjimą arba išnykimą. Tai charakterizuojama kaip ilgalaikis hemoglobino kiekio sumažėjimas, nepaisant Silapo dozavimo didinimo (žr. 4.8 skyrių).

Kai kuriems pacientams, kai intervalas tarp Silapo dozių yra didesnis (vartojama rečiau nei kartą per savaitę), reikiamo hemoglobino kiekio palaikyti gali nepavykti (žr. 5.1 skyrių) ir todėl gali reikėti didinti Silapo dozę. Reikia reguliariai tikrinti hemoglobino kiekį.

Šunto trombozė pasireiškė hemodializuojamiems pacientams, ypač turintiems polinkį į hipotenziją arba tiems, kuriems yra arterioveninės fistulės komplikacijų (pvz., stenozių, aneurizmų ir pan.). Šiems pacientams rekomenduojama atlikti ankstyvą šunto reviziją ir trombozės profilaktikai paskirti, pavyzdžiui, acetilsalicilo rūgšties.

Pavieniais atvejais buvo stebėta hiperkalemija, tačiau priežastinis ryšys nebuvo nustatytas. Reikia stebėti lėtine inkstų liga sergančių pacientų elektrolitų kiekį serume. Nustačius padidėjusią arba didėjančią kalio koncentraciją serume, reikia apsvarstyti galimybę, ar kartu taikant atitinkamą hiperkalemijos gydymą, nereikia laikinai nutraukti Silapo vartojimo, kol kalio kiekis serume bus koreguotas.

Dėl gydant Silapo padidėjusio hematokrito, atliekant hemodializę dažnai reikia didinti heparino dozę. Jei heparinizacija nepakankama, gali užsikimšti dializės sistema.

Remiantis šiuo metu turima informacija, inkstų funkcijos nepakankamumu sergantiems suaugusiems pacientams, kuriems dar netaikoma dializė, anemijos koregavimas Silapo nepagreitina inkstų funkcijos nepakankamumo progresavimo.

#### Pacientų, sergančių chemoterapijos sukelta anemija, gydymas

Vėžiu sergančių pacientų, gydomų Silapo, hemoglobino koncentraciją reikia reguliariai matuoti, kol bus pasiektas stabilus lygis, ir periodiškai po to.

Epoetiniai yra augimo veiksniai, kurie pirmiausiai stimuliuoja raudonųjų kraujo kūnelių (RKK) gamybą. Eritropoetino receptoriai gali būti ant įvairių navikų ląstelių paviršių. Gali būti, kad epoetiniai, kaip ir visi kiti augimo veiksniai, gali stimiliuoti navikų augimą.

Negalima visiškai atmesti ESM įtakos naviko progresavimui arba mažesniai išgyvenamumui be ligos progresijos. Atliekant kontroliuojamus klinikinius tyrimus epoetino alfa ir kitų ESM vartojimas buvo susietas su mažesne lokoregionine naviko kontrole arba mažesniu bendru išgyvenamumu:

- sumažėjusi lokoregioninė kontrolė pacientams, sergantiems pažengusiu galvos ir kaklo vėžiu ir gydomiems spinduline terapija, kai vaistinio preparato skiriama, siekiant padidinti hemoglobino koncentraciją iki didesnės nei 14 g/dl (8,7 mmol/l),
- trumpesnis bendras išgyvenamumo laikas ir didesnis mirštamumas, priskirtas ligos progresavimui, po 4 mėnesių pacientams, kurie serga metastazavusiu krūties vėžiu ir kuriems

- taikoma chemoterapija, kai vaistinio preparato skiriama norint pasiekti hemoglobino koncentracijos ribas nuo 12 iki 14 g/dl (7,5–8,7 mmol/l),
- padidėjusi mirties rizika pacientams, kai vaistinio preparato skiriama norint pasiekti hemoglobino koncentracijos lygį 12 g/dl (7,5 mmol/l), sergantiems aktyvios formos piktybine liga, tačiau negydomiems chemoterapija arba spinduline terapija. ESM šių grupių pacientams neindikotini,
  - 9 % padidėjusi ligos progresavimo (LP) arba mirties rizika epoetino alfa plius standartinio gydymo grupėje, remiantis pagrindine analize, ir 15 % padidėjusi rizika, kurios statistiškai negalima atmesti pacientams, sergantiems metastazavusiu krūties vėžiu ir gydomiems chemoterapija, kai vaistinio preparato skiriama norint pasiekti hemoglobino koncentracijos ribas nuo 10 iki 12 g/dl (6,2–7,5 mmol/l).

Remiantis aukščiau išdėstyta informacija, kai kuriose klinikinėse situacijose geriau taikyti kraujo perpylimą. Sprendimas skirti gydymą rekombinantiniu eritropoetinu turi būti grindžiamas naudos ir rizikos vertinimu dalyvaujant pačiam pacientui ir atsižvelgiant į konkrečią klinikinę situaciją. Vertinant reikia atsižvelgti į tokius veiksnius: naviko tipą ir stadiją; anemijos laipsnį; tikėtiną išgyvenamumą; aplinką, kurioje pacientas gydomas ir paciento pageidavimus (žr. 5.1 skyrių).

Vėžiu sergančių ir chemoterapija gydomų pacientų atveju vertinant gydymo Silapo tinkamumą reikia atsižvelgti į 2–3 savaičių vėlavimą tarp ESM skyrimo ir eritropoetino indukuotų raudonųjų kraujo kūnelių atsiradimo (kraujo perpylimo pacientui rizika).

#### Pacientai, kuriems numatyta chirurginė procedūra, dalyvaujantys autologinio kraujo kaupimo programose

Būtina atsižvelgti į visus specialiuosius išspėjimus ir specialiąsias atsargumo priemones, susijusias su autologinio kraujo kaupimo programomis, ypač su įprastiniu kraujo tūrio atstatymu.

#### Pacientai, kuriems numatyta didelės apimties planinė ortopedinė operacija

Atliekant chirurginę operaciją reikia visada laikytis gerosios gydymo kraujo komponentais praktikos.

Pacientams, kuriems numatyta didelė planinė ortopedinė operacija, reikia taikyti pakankamą trombozės profilaktiką, nes pacientams, kuriems atliekamos chirurginės operacijos, gali pasireikšti trombozės ir kraujagysliniai reiškiniai, ypač tiems, kurie kartu serga kardiovaskuline liga. Be to, reikia imtis specialių atsargumo priemonių pacientams, kuriems yra GVT atsiradimo rizikos veiksnių. Be to, negalima paneigti galimybes, kad pacientams, kurių pradinė hemoglobino koncentracija yra >13 g/dl (>8,1 mmol/l), gydymas Silapo gali būti susijęs su trombozės / kraujagyslinių reiškinų atsiradimo po operacijos rizikos padidėjimu. Todėl Silapo negalima vartoti pacientams, kurių pradinė hemoglobino koncentracija yra >13 g/dl (>8,1 mmol/l).

Kiekviename šio vaisto dozavimo vienetu yra iki 0,5 mg fenilalanino. Fenilanas gali būti kenksmingas sergantiems fenilketonurija, reta genetinė liga, kuria sergant fenilalaninas kaupiasi organizme, nes organizmas negali jo tinkamai pašalinti.

Šio vaistinio preparato dozavimo vienetu yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

#### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniaisiais preparatais ir kitokia sąveika**

Nėra įrodymų, kad nuo gydymo epoetinu zeta kinta kitų vaistinių preparatų metabolizmas.

Vaistiniai preparatai, kurie mažina eritropoezę, gali susilpninti atsaką į epoetino zeta.

Kadangi ciklosporinas jungiasi su RKK, vaistinių preparatų sąveika yra tikėtina. Jeigu epoetinas zeta skiriamas kartu su ciklosporinu, būtina stebėti ciklosporino kiekį kraujyje ir, padidėjus hematokritui, koreguoti ciklosporino dozę.

Nėra duomenų, rodančių sąveiką tarp epoetino zeta ir G-CSF arba GM-CSF hematologinės diferenciacijos ar naviko biopsijos mėginių proliferacijos *in vitro* metu.

Suaugusioms pacientėms moterims, kurioms yra metastazavęs krūties vėžys, 40 000 TV/ml epoetino alfa leidimas po oda kartu su 6 mg/kg trastuzamabo nedarė įtakos trastuzamabo farmakokinetikai.

#### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

##### Nėštumas

Duomenų apie epoetino vartojimą nėščiosioms nėra arba jų nepakanka. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Todėl Silapo nėštumo laikotarpiu vartoti galima tik tada, jei tikėtina vaistinio preparato nauda yra didesnė negu galimas pavojus vaisiui. Vartoti Silapo nerekomenduojama nėščioms pacientėms, kurioms numatyta chirurginė procedūra, dalyvaujančioms autologinio kraujo kaupimo programoje.

##### Žindymas

Nežinoma, ar egzogeninio epoetino zeta išsiskiria į motinos pieną. Žindyvėms Silapo turi būti vartojama atsargiai. Sprendimą dėl žindymo nutraukimo arba gydymo Silapo nutraukimo / netaikymo reikia priimti įvertinus žindymo naudą vaikui ir gydymo naudą moteriai.

Vartoti Silapo nerekomenduojama žindančioms pacientėms, kurioms numatyta chirurginė procedūra, dalyvaujančioms autologinio kraujo kaupimo programoje.

##### Vaisingumas

Tyrimų, vertinančių Silapo poveikį vyrų ar moterų vaisingumui, neatlikta.

#### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Poveikio vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta.

#### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

##### Saugumo duomenų santrauka

Dažniausia nepageidaujama reakcija į vaistinį preparatą gydymo epoetinu zeta metu yra nuo dozės priklausomas kraujospūdžio padidėjimas arba esamos hipertenzijos paūmėjimas. Reikia stebėti kraujospūdį, ypač gydymo pradžioje (žr. 4.4 skyrių).

Dažniausiai pasitaikančios nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą, pastebėtos atliekant epoetino alfa klinikinius tyrimus, yra viduriavimas, pykinimas, vėmimas, karščiavimas ir galvos skausmas. Galimi gripą primenantys simptomai, ypač gydymo pradžioje.

Tyrimų metu gauta pranešimų apie kvėpavimo takų užgulimo, įskaitant viršutinių kvėpavimo takų užgulimą, nosies užgulimą ir nazofaringitą, atvejus suaugusiems pacientams, kurie sirgo inkstų nepakankamumu, tačiau dar nebuvo gydomi dializėmis, ir kuriems intervalas tarp dozių vartojimo buvo didesnis.

ESM vartojantiems pacientams pastebėtas trombozinių kraujagyslių reiškinių (TKR) dažnio padidėjimas (žr. 4.4 skyrių).

##### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Iš visų 3 417 tiriamųjų, dalyvavusių 25 atsitiktinių imčių, dvigubai aklų, placebo ar standartiniuose priežiūros kontroliuojamuose tyrimuose, bendras epoetino alfa saugumo profilis buvo įvertintas 2 094 anemija sergantiems pacientams. Keturiuose lėtinio inkstų funkcijos nepakankamumo tyrimuose buvo įtraukti 228 epoetinu alfa gydyti CRF tiriamieji (2 tyrimuose predializuojami [N = 131 veikiami CRF tiriamieji] ir 2 dializės metu [N = 97 veikiami CRF tiriamieji]); 1 404 tiriamieji sergantys vėžiu iš 16 anemijos dėl chemoterapijos tyrimų; 147 tiriamieji iš 2 autologinio kraujo davimo tyrimų; 213 tiriamieji iš 1 periurgezijos laikotarpio tyrimo ir 102 tiriamieji iš 2 MDS tyrimų. Šių tyrimų metu

pastebėtos nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešė  $\geq 1\%$  pacientų gydytų epoetinu alfa, pateiktos žemiau esančioje lentelėje.

Nepageidaujamų reakcijų dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ), dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnas (nuo  $\geq 1/1\,000$  iki  $< 1/100$ ), retas (nuo  $\geq 1/10\,000$  iki  $< 1/1\,000$ ), labai retas ( $< 1/10\,000$ ), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

MedDRA organų sistemų klasės	Nepageidaujamos reakcijos (Pageidautinas terminas)	Dažnis
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>	Raudonųjų kraujo kūnelių aplazija <sup>3</sup> Trombocitopenija	Retas
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	Hiperkalemija <sup>1</sup>	Nežinomas
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>	Padidėjęs jautrumas <sup>3</sup>	Nežinomas
	Anafilaksinė reakcija <sup>3</sup>	Retas
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	Galvos skausmas	Dažnas
	Traukuliai	Nežinomas
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>	Hipertenzija, venų ir arterijų trombozė <sup>2</sup>	Dažnas
	Hipertenzinė krizė <sup>3</sup>	Nežinomas
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>	Kosulys	Dažnas
	Kvėpavimo takų užgulimas	Nedažnas
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	Diarėja, pykinimas, vėmimas	Labai dažnas
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>	Išbėrimas	Dažnas
	Dilgėlinė <sup>3</sup>	Nedažnas
	Angioneurozinė edema <sup>3</sup>	Nežinomas
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	Artralgija, kaulų skausmas, mialgija, galūnių skausmas	Dažnas
<i>Iginti, paveldimi ir genetiniai sutrikimai</i>	Ūmi porfirija <sup>3</sup>	Retas
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	Pireksija	Labai dažnas
	Šaltkrėtis, simptomai, panašūs į gripo, infuzijos vietos reakcija, periferinė edema	Dažnas
	Vaisto neveiksmingumas <sup>3</sup>	Nežinomas
<i>Tyrimai</i>	Teigiami antieritropoetininiai antikūnai	Retas

<sup>1</sup> Dažnas dializės metu

<sup>2</sup> Apima arterijų ir venų, mirtinus ir nemirtinus atvejus, tokius kaip giliųjų venų trombozė, plaučių embolija, tinklainės trombozė, arterinė trombozė (įskaitant miokardo infarktą), galvos smegenų kraujotakos sutrikimai (kraujo išsiliejimas į smegenis ir smegenų infarktas), praeinantieji smegenų išemijos priepuoliai, ir šunto trombozė (įskaitant dializės įrangą) ir trombozė su arterioveninio šunto aneurizma.

<sup>3</sup> Nurodyta poskyryje žemiau ir/arba 4.4 skyriuje

#### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Pranešta apie padidėjusio jautrumo reakcijas, įskaitant išbėrimą (įskaitant dilgėlinę), anafilaksines reakcijas ir angioneurozinę edemą (žr. 4.4 skyrių).

Pranešta apie sunkias nepageidaujamas odos reakcijas (SNOR), susijusias su gydymu epoetinu, įskaitant Stivenso-Džonsono sindromą (SDS) ir toksinę epidermio nekrolizę (TEN). Jos gali kelti pavojų gyvybei ar baigtis mirtimi (žr. 4.4 skyrių).

Hipertenzinė krizė su encefalopatija ir priepuoliais, reikalaujanti skubios gydytojo pagalbos ir intensyvios medicininės priežiūros, pasitaikė ir taikant gydymą epoetinu alfa pacientams, anksčiau turėjusiems normalų arba žemą kraujospūdį. Ypatingą dėmesį reikia skirti staigiai pasireiškusiems veriamo pobūdžio, migreną primenantiems galvos skausmams kaip galimam įspėjamajam signalui (žr. 4.4 skyrių).



Labai retai, <1/10 000 atvejų per pacientų metus, pranešama apie antikūnų sukeltą tikrąją raudonųjų kraujo kūnelių aplaziją, atsiradusią po kelių mėnesių ar metų gydymo epoetiniais (žr. 4.4 skyrių). Daugiau atvejų buvo pranešta, kai buvo leidžiama po oda (PO) nei į veną.

#### Suaugę pacientai, sergantys mažos arba vidutinės 1-os rizikos MDS

Atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, placebo kontroliuojamo daugiacentrio tyrimo metu 4 (4,7 %) tiriamieji patyrė KTR (tai buvo staigi mirtis, išemijos priepuolis, embolija ir flebitas). Visi KTR pasireiškė epoetino alfa grupėje ir per pirmąsias 24 tyrimo savaites. Trimis atvejais KTR buvo patvirtinti, o vienu atveju (staigios mirties), tromboembolijos reiškinys nepatvirtintas. Du tiriamieji turėjo reikšmingų rizikos veiksnių (prieširdžių virpėjimą, širdies nepakankamumą ir tromboflebitą).

#### Pediatriiniai pacientai, sergantys lėtiniu inkstų nepakankamumu, kuriems atliekama hemodializė

Pediatriinių pacientų, sergančių lėtiniu inkstų nepakankamumu, kuriems atliekama dializė, dalyvavimas klinikiniuose tyrimuose ir poregistracinio laikotarpio patirtis yra riboti. Šioje populiacijoje nebuvo nurodyta jokių su vaistiniu preparatu susijusių vaikams specifinių nepageidaujamų reakcijų, kurios nebuvo paminėtos aukščiau esančioje lentelėje arba kurios neatitiko pagrindinės ligos.

#### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## **4.9 Perdozavimas**

Eritropoetino terapinė platuma labai didelė. Perdozavus eritropoetino gali pasireikšti su hormono farmakologiniu poveikiu susijusių antrinių reiškinų. Neleistinai padidėjus hemoglobino koncentracijai, galima atlikti flebotomiją. Jei reikia, būtina taikyti kitą palaikomąjį gydymą.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – kiti antianeminiai preparatai, eritropoetinas  
ATC kodas – B03XA01

Silapo yra panašus vaistinis biologinis preparatas. Išsami informacija pateikiama Europos vaistų agentūros tinklapyje: <http://www.ema.europa.eu>.

#### Veikimo mechanizmas

Eritropoetinas (EPO) – tai glikoproteino hormonas, daugiausia gaminamas inkstuose reaguojant į hipoksiją; jis yra pagrindinis raudonųjų kraujo kūnelių (RKK) gamybos reguliatorius. EPO dalyvauja visose eritroidinių ląstelių raidos fazėse ir pagrindinis jo poveikis pasireiškia eritroidinių ląstelių pirmtakių lygyje. Kai EPO prisijungia prie savo ląstelės paviršiaus receptoriaus, jis suaktyvina signalų perdavimo kelius, kurie trukdo apoptozei, ir stimuliuoja eritroidinių ląstelių gausėjimą. Rekombinantinis žmogaus EPO (epoetinas zeta), ekspresuojamas kuniškojo žiurkėno kiaušidžių ląstelėse, turi 165 aminorūgščių seką, identiškas žmogaus šlapimo sistemos EPO; tiriant šių 2 medžiagų funkcionalumą skirtumų nenustatyta. Tariamoji eritropoetino molekulinė masė yra 32 000–40 000 daltonų.

Eritropoetinas yra augimo veiksnys, visų pirma stimuliuojantis eritrocitų gamybą. Eritropoetino receptoriai gali būti ekspresuojami ant įvairių navikų ląstelių paviršiaus.

## Farmakodinaminis poveikis

### Sveiki savanoriai

Sušvirkštus pavienes epoetino alfa dozes (20 000–160 000 TV po oda), buvo pastebėtas nuo dozės priklausomas tirtų farmakodinaminių žymenų atsakas, įskaitant retikulocitus, RKK ir hemoglobina. Buvo stebimas ryškus procentinio retikulocitų pokyčio koncentracijos ir laiko profilis su smaile ir grįžimu į pradinę būseną. RKK ir hemoglobino profilis buvo mažiau ryškus. Apskritai, visi farmakodinaminiai žymenys didėjo tiesiškai, o maksimalus atsakas į dozę pasiektas esant didžiausiai dozei.

Kituose farmakodinamikos tyrimuose buvo tirta 40 000 TV dozė skirta kartą per savaitę lyginant su 150 TV/kg dozė skirta 3 kartus per savaitę. Nepaisant koncentracijos ir laiko pobūdžio skirtumų, farmakodinaminis atsakas (matuojamas pagal procentinius retikulocitų, hemoglobino ir bendrojo RKK skaičiaus pokyčius) skiriant šias abi dozes buvo panašus. Papildomuose tyrimuose 40 000 TV epoetino alfa kartą per savaitę dozė buvo lyginama su 80 000–120 000 TV dozėmis po oda. Apskritai, remiantis farmakodinamikos tyrimų su sveikais tiriamaisiais rezultatais, 40 000 TV kartą per savaitę dozavimo režimas atrodo veiksmingesnis RKK gamybai nei dviejų kartų per savaitę dozavimo režimai, nepaisant pastebėto retikulocitų gamybos panašumo karto per savaitę ir dviejų kartų per savaitę skyrimo režimais.

### Lėtinis inkstų nepakankamumas

Nustatyta, kad epoetinas alfa stimuliuoja eritropoezę anemiškiems pacientams, sergantiems lėtiniu inkstų nepakankamumu, įskaitant pacientus, kuriems taikoma dializė, ir pacientus prieš dializės taikymą. Pirmasis atsako į epoetino alfa požymis yra retikulocitų skaičiaus padidėjimas per 10 dienų, po kurio didėja eritrocitų, hemoglobino ir hematokrito lygis, paprastai per 2–6 savaites. Skirtingų pacientų hemoglobino atsakas skiriasi, jam gali turėti įtakos geležies atsargos ir kitų medicininių būklių buvimas.

### Chemoterapijos sukelta anemija

Nustatyta, kad epoetino alfa skyrimas 3 kartus per savaitę arba kartą per savaitę padidina hemoglobino lygį ir sumažina kraujo perpylimo poreikį po pirmojo terapijos mėnesio anemiškiems vėžiu sergantiems pacientams, kuriems taikoma chemoterapija.

Tyrimė, kuriame buvo lyginami 150 TV/kg 3 kartus per savaitę ir 40 000 TV kartą per savaitę dozavimo režimai sveikiems tiriamiesiems bei anemiškiems vėžiu sergantiems tiriamiesiems, procentinio retikulocitų, hemoglobino ir bendrojo eritrocitų skaičiaus pobūdis buvo panašūs abiem dozavimo režimais tiek sveikiems, tiek anemiškiems vėžiu sergantiems tiriamiesiems. Atitinkamų farmakodinaminių parametrų AUC buvo panašios lyginant 150 TV/kg 3 kartus per savaitę ir 40 000 TV kartą per savaitę dozavimo režimus sveikiems tiriamiesiems bei anemiškiems vėžiu sergantiems tiriamiesiems.

### Suaugę pacientai, kuriems numatyta chirurginė procedūra, dalyvaujantys autologinio kraujo kaupimo programoje

Nustatyta, kad epoetinas alfa stimuliuoja eritrocitų gamybą, siekiant padidinti autologinio kraujo rinkimą ir riboti hemoglobino lygio mažėjimą suaugusiems pacientams, kuriems numatyta didelė planinė operacija ir kurie nesukauptų viso operacijai reikalingo kiekio. Didžiausias poveikis stebimas pacientams, kurių hemoglobino lygis žemas ( $\leq 13$  g/dl; 8,1 mmol/l).

### Suaugusių pacientų, kuriems numatyta didelė planinė ortopedinė operacija, gydymas

Nustatyta, kad pacientams, kuriems numatyta didelė planinė ortopedinė operacija ir kurių hemoglobino lygis prieš gydymą yra nuo  $>10$  iki  $\leq 13$  g/dl, epoetinas alfa sumažina alogeninio kraujo perpylimo riziką ir paspartina eritroidų atstatymą (padidėja hemoglobino lygis, hematokrito lygis ir retikulocitų skaičius).

## Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

### Lėtinis inkstų nepakankamumas

Epoetinas alfa buvo tirtas klinikiniuose tyrimuose su suaugusiais anemiškais lėtiniu inkstų nepakankamumu sergančiais pacientais, įskaitant pacientus, kuriems taikoma dializė, ir pacientus prieš

taikant dializę, anemijai gydyti ir hematokrito lygiui palaikyti tiksliniame koncentracijos diapazone nuo 30 iki 36 %.

Klinikiniuose tyrimuose, kuriuose pradinė dozė buvo 50–150 TV/kg dozės tris kartus per savaitę, maždaug 95 % visų pacientų nustatytas klinikiniu požiūriu reikšmingas hematokrito lygio padidėjimas. Maždaug po dviejų terapijos mėnesių praktiškai visi pacientai buvo nepriklausomi nuo kraujo perpylimo. Pasiekus tikslinį hematokrito lygį, palaikomoji dozė kiekvienam pacientui buvo nustatyta individualiai.

Trijuose didžiausiuose klinikiniuose tyrimuose, atliktuose su suaugusiais pacientais, kuriems buvo taikoma dializė, palaikomosios dozės mediana, būtina siekiant išlaikyti hematokrito lygį nuo 30 iki 36 %, buvo maždaug 75 TV/kg skiriant 3 kartus per savaitę.

Dvigubai aklame placebo kontroliuojamame daugiacentriame lėtiniu inkstų nepakankamumu sergančių pacientų, kuriems taikoma hemodializė, gyvenimo kokybės tyrime buvo nustatytas klinikiniu ir statistiniu požiūriu reikšmingas pagerėjimas po šešių terapijos mėnesių epoetinu alfa gydytiems pacientams, lyginant su placebo grupe, kai buvo vertinamas nuovargis, fiziniai simptomai, bendravimas ir depresija (pagal inkstų ligų klausimyną). Pacientai iš epoetinu alfa gydytos grupės taip pat dalyvavo atvirame papildomame tyrime, kuris parodė gyvenimo kokybės pagerėjimą, išlaikytą papildomus 12 mėnesių.

#### *Suaugę pacientai, kurie serga inkstų nepakankamumu, tačiau dar nėra gydomi dializėmis*

Klinikiniuose tyrimuose su lėtiniu inkstų nepakankamumu sergančiais pacientais, kuriems dializė neatliekama ir kurie buvo gydyti epoetinu alfa, vidutinė terapijos trukmė buvo beveik penki mėnesiai. Šie pacientai reagavo į terapiją epoetinu alfa panašiai kaip pacientai, kuriems taikoma dializė. Lėtiniu inkstų nepakankamumu sergantys pacientai, kuriems dializė netaikoma, pademonstravo nuo dozės priklausomą patvarų hematokrito lygio padidėjimą, kai epoetinas alfa buvo leidžiamas į veną arba po oda. Panašus hematokrito lygio didėjimas pastebėtas leidžiant epoetiną alfa abiem būdais. Be to, įrodyta, kad epoetino alfa dozės nuo 75 iki 150 TV/kg per savaitę palaiko hematokritą lygį 36–38 % iki šešių mėnesių.

2 tyrimuose, kuriuose epoetino alfa dozavimo intervalas buvo padidintas (3 kartus per savaitę, kartą per savaitę, kartą per 2 savaites ir kartą per 4 savaites), dalis pacientų, kuriems taikyti ilgesni intervalai, neišlaikė pakankamo hemoglobino lygio ir pasiekė protokole nustatytus hemoglobino sumažėjimo kriterijus (0 % vartojant kartą per savaitę, 3,7 % vartojant kartą per 2 savaites ir 3,3 % vartojant kartą per keturias savaites).

Atsitiktinių imčių prospektyviniame tyrime (CHOIR) buvo vertinti 1 432 anemiški lėtiniu inkstų nepakankamumu sergantys pacientai, kuriems dializė nebuvo atliekama. Pacientams buvo skirtas gydymas epoetinu alfa siekiant išlaikyti hemoglobino lygį 13,5 g/dl (didesnį nei rekomenduojamas hemoglobino koncentracijos lygis) arba 11,3 g/dl. Svarbūs kardiovaskuliniai reiškiniai (mirtis, miokardo infarktas, insultas arba hospitalizacija dėl stazinio širdies nepakankamumo) atsirado 125 (18 %) iš 715 pacientų aukštesnio hemoglobino grupėje lyginant su 97 (14 %) iš 717 pacientų žemesnio hemoglobino grupėje (pavojaus rodiklis [HR] 1,3; 95 % PI: 1,0; 1,7; p = 0,03).

Buvo atlikta apibendrinta klinikinių ESV tyrimų *post-hoc* analizė, skirta lėtiniu inkstų nepakankamumu sergantiems pacientams (kuriems taikoma dializė, kuriems dializė netaikoma, kurie serga diabetu ir kurie neserga diabetu). Buvo pastebėta rizikos didėjimo tendencija vertinant mirtingumą dėl visų priežasčių ir kardiovaskulinius bei cerebrovaskulinius reiškinius, susijusius su didesnėmis kaupiamosiomis ESV dozėmis, nepriklausomai nuo diabeto buvimo arba dializės taikymo (žr. 4.2 ir 4.4 kyrius).

#### *Pacientų, kuriems yra chemoterapijos sukelta anemija, gydymas*

Epoetinas alfa buvo tirtas klinikiniuose tyrimuose, skirtuose suaugusiems anemiškiems vėžiu sergantiems pacientams su limfiniais ir solidiniais navikais bei pacientams, gydomiems įvairiais chemoterapijos režimais, įskaitant režimus, kuriuose naudojama platina ir kuriuose ji nenaudojama. Šie tyrimai parodė, kad epoetinas alfa, skiriamas 3 kartus per savaitę ir vieną kartą per savaitę,

padidina hemoglobino lygį ir sumažina kraujo perpylimo poreikius po pirmojo anemiškų vėžiu sergančių pacientų terapijos mėnesio. Kai kuriuose tyrimuose po dvigubai aklos fazės buvo vykdoma atviroji fazė, kurios metu visi pacientai gavo epoetino alfa ir buvo pastebėtas poveikio išlaikymas.

Turimi duomenys rodo, kad pacientai, turintys hematologinių piktybinių darinių ir solidinių navikų, vienodai reaguoja į terapiją epoetinu alfa ir kad pacientai su naviko infiltracija į kaulų čiulpus ar be jos vienodai reaguoja į terapiją epoetinu alfa. Palyginamą chemoterapijos intensyvumą epoetino alfa ir placebo grupėse atliekant chemoterapijos tyrimus pademonstravo panaši sritis po neutrofilų laiko kreive, lyginant epoetinu alfa gydomus ir placebo gaunančius pacientus, be to, nustatyta panaši pacientų proporcija grupėse, gydytose epoetinu alfa, ir placebo gavusiose grupėse, kur absoliutūs neutrofilų skaičius nukrito iki mažesnio nei 1 000 ir 500 ląstelių/ $\mu$ l.

Prospektyviniame, atsitiktinių imčių, dvigubai aklame, placebo kontroliuojamame tyrime, atliktame su 375 anemiškais pacientais, turinčiais įvairių nemielioidinių piktybinių darinių ir gaunančiais chemoterapiją be platinos, pastebėtas reikšmingas su anemija susijusių pasekmių (pvz., nuovargio, sumažėjusios energijos ir mažesnio aktyvumo) sumažėjimas, kuris buvo vertintas naudojant šias priemones ir skales: funkcinio vėžio terapijos sukeltos anemijos vertinimo (FACT-An) bendrąją skalę, FACT-An nuovargio skalę ir vėžio tiesinę analoginę skalę (CLAS). Du kiti mažesni atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojami tyrimai neparodė reikšmingo gyvenimo kokybės parametrų pagerėjimo atitinkamai pagal EORTC-QLQ-C30 skalę arba CLAS.

Išgyvenamumas ir naviko progresavimas buvo tirti penkiuose dideliuose kontroliuojamuose tyrimuose, kuriuose iš viso dalyvavo 2 833 pacientai. Keturi iš jų buvo dvigubai akli, placebo kontroliuojami tyrimai, o vienas buvo atvirasis tyrimas. Į tyrimą buvo pakviesti pacientai, gydomi chemoterapija (du tyrimai), arba buvo naudotos pacientų grupės, kurioms ESV neindikuojami: anemija ir vėžiu sergantys pacientai, kuriems netaikoma chemoterapija ir galvos bei kaklo vėžiu sergantys pacientai, kuriems taikoma spindulinė terapija. Pageidaujamas hemoglobino koncentracijos lygis dviejuose tyrimuose buvo  $>13$  g/dl (8,1 mmol/l); likusiuose trijuose tyrimuose jis buvo 12–14 g/dl (7,5–8,7 mmol/l). Atvirajame tyrime nenustatyta bendrojo išgyvenamumo skirtumų, lyginant pacientus, gydytus rekombinantiniu žmogaus eritropoetinu ir kontrolinėmis medžiagomis. Keturiuose placebo kontroliuojamuose tyrimuose bendrojo išgyvenamumo pavojaus rodiklis svyravo nuo 1,25 iki 2,47 ir buvo palankesnis kontrolinių medžiagų grupėje. Šie tyrimai parodė nuoseklų nepaaiškintą statistiškai reikšmingą padidėjusį mirštamumą tarp pacientų, sergančių anemija, susijusia su įvairiais dažniais vėžio tipais, ir gaunančių rekombinantinį žmogaus eritropoetiną, lyginant su kontrolinėmis medžiagomis. Bendrųjų išgyvenamumo rezultatų šiuose tyrimuose negalėjo pakankamai paaiškinti trombozės ir susijusių komplikacijų dažnumo skirtumai, lyginant rekombinantinio žmogaus eritropoetino ir kontrolinę grupę.

Taip pat atlikta pacientų lygio duomenų analizė su daugiau nei 13 900 vėžiu sergančių pacientų (chemoterapija, spindulinė terapija, chemoterapija ir spindulinė terapija arba jokia terapija netaikoma), dalyvavusių 53 kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose, kuriuose vartoti keli epoetiniai. Bendrųjų išgyvenamumo duomenų metaanalizė pateikė apytikslį pavojaus rodiklį, lygų 1,06; jis palankesnis kontrolinėms grupėms (95 % PI: 1,00; 1,12; 53 tyrimai ir 13 933 pacientai), o vėžiu sergantiems pacientams, kuriems taikoma chemoterapija, bendrasis išgyvenamumo rodiklis buvo 1,04 (95 % PI: 0,97; 1,11; 38 tyrimai ir 10 441 pacientas). Metaanalizė taip pat nuosekliai rodo reikšmingai didesnę santykinę tromboembolinių reiškinių riziką vėžiu sergantiems pacientams, gaunantiems rekombinantinį žmogaus eritropoetiną (žr. 4.4 skyrių).

Atsitiktinių imčių atvirasis daugiacentris tyrimas buvo atliktas su 2 098 anemija ir metastazavusiu krūties vėžiu sergančiomis moterimis, kurios gavo pirmos eilės arba antros eilės chemoterapiją. Tai buvo ne blogesnio rezultato patvirtinimo tyrimas, turėjęs atmesti 15 % padidėjusią riziką, kad navikas progresuos arba pacientas mirs taikant gydymą epoetinu alfa plius standartinę priežiūrą (SP), lyginant tik su SP. Klinikinio tyrimo duomenų surinkimo metu, išgyvenamumui be ligos progresavimo (IBP) mediana tyrėjo atliktame ligos progresavimo vertinime buvo 7,4 mėnesio kiekvienoje gydymo atšakoje (PR 1,09; 95 % PI: 0,99; 1,20), ir tai rodo, kad tyrimo tikslas nebuvo pasiektas. Gerokai mažiau pacientų gavo RKK perpylimus epoetino alfa plius SP atšakoje (5,8 %, lyginant su 11,4 %); bet epoetino alfa plius SP atšakoje gerokai daugiau pacientų patyrė trombozinius kraujagyslių

reiškinius (2,8 %, lyginant su 1,4 %). Po galutinės analizės buvo pranešta apie 1 653 mirtis. Bendro išgyvenamumo mediana epoetino alfa plus SP grupėje buvo 17,8 mėnesio, lyginant su 18,0 mėnesių tik SP grupėje (HR 1.07, 95% CI: 0.97, 1.18). Pagal tyrėjų apibrėžtą ligos progresavimą (LP), vidutinis laikas iki progresavimo (VLP) buvo 7.5 mėnesio epoetino alfa plus SP grupėje ir 7.5 mėnesio SP grupėje (HR 1.099, 95% CI: 0.998, 1.210). Pagal IRC apibrėžtą LP, VLP buvo 8.0 mėnesiai epoetino alfa plus SP grupėje ir 8.3 mėnesio SP grupėje (HR 1.033, 95% CI: 0.924, 1.156).

#### Autologinio kraujo kaupimo programa

Epoetino alfa poveikis palengvinant autologinio kraujo kaupimą pacientams, kuriems būdingas žemas hematokrito lygis ( $\leq 39$  % ir be pagrindinės anemijos dėl geležies trūkumo) ir kuriems numatyta didelė ortopedinė operacija, buvo vertintas dvigubai aklame placebu kontroliuojamame tyrime, vykdytame su 204 pacientais, ir viengubai aklame placebu kontroliuojamame tyrime su 55 pacientais.

Dvigubai aklame tyrime pacientams buvo po oda leistas epoetinas alfa 600 TV/kg arba placebo kartą per dieną kas 3–4 dienas gydymą tęsiant 3 savaites (iš viso 6 dozės). Epoetino alfa gavę pacientai vidutiniškai galėjo sukaupti gerokai daugiau kraujo vienetų (4,5 vienetų) nei placebo gavę pacientai (3,0 vienetus).

Viengubai aklame tyrime pacientams buvo po oda leistas epoetinas alfa 300 TV/kg arba 600 TV/kg, arba placebo kartą per dieną kas 3–4 dienas gydymą tęsiant 3 savaites (iš viso 6 dozės). Epoetino alfa gavę pacientai taip pat galėjo sukaupti gerokai daugiau kraujo vienetų (epoetinas alfa 300 TV/kg = 4,4 vienetų; epoetinas alfa 600 TV/kg = 4,7 vienetų) nei placebo gavę pacientai (2,9 vienetų).

Epoetino alfa terapija sumažino alogeninio kraujo perpylimo riziką 50 %, lyginant su pacientais, kurie epoetino alfa negavo.

#### Didelė planinė ortopedinė operacija

Epoetino alfa (300 TV/kg arba 100 TV/kg) poveikis alogeninio kraujo perpylimo rizikai buvo vertintas placebu kontroliuojamame, dvigubai aklame klinikiniam tyrime su pakankamai geležies turinčiais suaugusiais pacientais, kuriems numatyta didelė planinė ortopedinė klubo arba kelio operacija. Epoetinas alfa buvo leidžiamas po oda 10 dienų prieš operaciją, operacijos dieną ir keturias dienas po operacijos. Pacientai buvo stratifikuoti pagal pradinį hemoglobino lygį ( $\leq 10$  g/dl, nuo  $>10$  iki  $\leq 13$  g/dl ir  $>13$  g/dl).

Epoetino alfa 300 TV/kg vartojama dozė gerokai sumažino alogeninio kraujo perpylimo riziką pacientams, kurių hemoglobino lygis prieš gydymą buvo nuo  $>10$  iki  $\leq 13$  g/dl. Kraujo perpylimo reikėjo šešiolikai procentų epoetino alfa 300 TV/kg vartojusių pacientų, 23 % epoetino alfa 100 TV/kg vartojusių pacientų ir 45 % placebo vartojusių pacientų.

Atvirajame lygiagrečių grupių tyrime su pakankamai geležies turinčiais suaugusiais tiriamaisiais, kurių hemoglobino lygis prieš gydymą buvo nuo  $\geq 10$  iki  $\leq 13$  g/dl ir kuriems buvo numatyta didelė ortopedinė klubo ar kelio operacija, buvo lyginamas epoetino alfa 300 TV/kg leidimas po oda kasdien 10 dienų prieš operaciją, operacijos dieną ir keturias dienas po operacijos su epoetino alfa 600 TV/kg leidimu po oda kartą per savaitę 3 savaites prieš operaciją ir operacijos dieną.

Palyginus vertes prieš gydymą ir prieš operaciją, vidutinis hemoglobino padidėjimas 600 TV/kg kartą per savaitę vartojusioje grupėje (1,44 g/dl) buvo dvigubai didesnis nei 300 TV/kg kartą per dieną vartojusioje grupėje (0,73 g/dl). Vidutinės hemoglobino vertės buvo panašios abiejose gydymo grupėse laikotarpiu po operacijos.

Eritropoetinis atsakas, stebimas abiejose gydymo grupėse, lėmė panašų kraujo perpylimo dažnumą (16 % 600 TV/kg kartą per savaitę vartojusioje grupėje ir 20 % 300 TV/kg kartą per dieną vartojusioje grupėje).

### Suaugusių pacientų, sergančių mažos arba 1-osios vidutinės rizikos MDS, gydymas

Atsitiktinių imčių, dvigubai koduotu, placebo kontroliuojamu daugiacentriu tyrimu vertintas epoetino alfa veiksmingumas ir saugumas anemiškiems suaugusiems tiriamiesiems, sergantiems mažos arba vidutinės 1-os rizikos MDS.

Tiriamieji atrankos metu suskirstyti į sluoksnius pagal eritropoetino koncentraciją serume (sEPO) ir padėtį ankstesnių kraujo perpylimų atžvilgiu. Pagrindiniai <200 mV/ml sluoksnio pradinio vertinimo duomenys pateikiami toliau esančioje lentelėje.

Tiriamųjų, kuriems atrankos metu nustatytas <200 mV/ml sEPO, pradinio vertinimo duomenys	Randomizuoti	
	Epoetinas alfa	Placebas
Iš viso (N) <sup>b</sup>	85 <sup>a</sup>	45
Per atranką sEPO < 200 mV/ml (N)	71	39
Hemoglobinas (g/l)		
N	71	39
Vidurkis	92,1 (8,57)	92,1 (8,51)
Mediana	94,0	96,0
Diapazonas	(71; 109)	(69; 105)
Vidurkio 95 % PI	(90,1; 94,1)	(89,3; 94,9)
Ankstesni kraujo perpylimai		
N	71	39
Taip	31 (43,7 %)	17 (43,6 %)
≤2 RKK vienetų	16 (51,6 %)	9 (52,9 %)
>2, bet ≤4 RKK vienetų	14 (45,2 %)	8 (47,1 %)
>4 RKK vienetų	1 (3,2 %)	0
Ne	40 (56,3 %)	22 (56,4 %)

<sup>a</sup> vieno tiriamojo sEPO duomenų nebuvo

<sup>b</sup> ≥200 mV/ml sluoksnyje buvo 13 epoetino alfa grupės tiriamųjų ir 6 placebo grupės tiriamieji

Eritroidinių ląstelių atsakas nustatytas pagal Tarptautinės darbo grupės (angl. *International Working Group*, IWG) 2006 m. kriterijus: hemoglobino padidėjimas ≥1,5 g/dl nuo pradinio vertinimo arba perpilto kraujo RKK vienetų sumažėjimas bent 4 absoliučiojo skaičiaus vienetais kas 8 savaites, palyginti su būkle 8 savaites prieš pradinį vertinimą, ir atsako trukmė ne trumpesnė kaip 8 savaites.

Eritroidinių ląstelių atsakas per pirmąsias 24 tyrimo savaites nustatytas 27 iš 85 (31,8 %) tiriamųjų epoetino alfa grupėje, palyginti su 2 iš 45 (4,4 %) tiriamųjų placebo grupėje (p < 0,001). Visi tiriamieji, kuriems nustatytas atsakas, buvo sEPO < 200 mV/ml sluoksnyje atrankos metu. Šiame sluoksnyje 20 iš 40 (50 %) tiriamųjų, kuriems anksčiau nebuvo perpilta kraujo, nustatytas eritroidinių ląstelių atsakas per pirmąsias 24 savaites, palyginti su 7 iš 31 (22,6 %) tiriamojo, kuriems anksčiau buvo perpilta kraujo (du tiriamieji, kuriems anksčiau buvo perpilta kraujo, pasiekė pagrindinę vertinamąją baigtį, atsižvelgiant į perpiltų RKK vienetų sumažėjimą bent 4 absoliučiojo skaičiaus vienetais kas 8 savaites, palyginti su būkle 8 savaites prieš pradinį vertinimą).

Laiko nuo pradinio vertinimo iki pirmojo kraujo perpylimo mediana buvo statistiškai reikšmingai ilgesnė epoetino alfa grupėje, palyginti su placebo (49 palyginti su 37 paromis; p = 0,046). Po 4 gydymo savaičių epoetino alfa grupėje laikas iki pirmojo kraujo perpylimo dar pailgėjo (142 palyginti su 50 parų, p = 0,007). Tiriamųjų, kuriems perpilta kraujo, kiekis procentais epoetino alfa grupėje sumažėjo nuo 51,8 % (8 savaites prieš pradinį vertinimą) iki 24,7 % (laikotarpiu nuo 16-osios iki 24-osios savaičių), palyginti su placebo grupe, kurioje tuo pačiu laikotarpiu nustatytas perpylimų dažnio padidėjimas nuo 48,9 % iki 54,1 %.

### Vaikų populiacija

#### Lėtinis inkstų nepakankamumas

Epoetinas alfa buvo vertintas atvirame, neatsitiktinių imčių, dozavimo režimų palyginimo 52 savaičių trukmės klinikiniame tyrime su lėtinio inkstų nepakankamumu (LIN) sergančiais pediatrijiniais

pacientais, kuriems atliekama hemodializė. Vidutinis į tyrimą įtrauktų pacientų amžius buvo 11,6 metų (diapazonas 0,5–20 metų).

Epoetinas alfa buvo leistas po 75 TV/kg per savaitę dozėmis į veną, padalijus į 2 arba 3 dozes skiriant po dializės titruojant po 75 TV/kg per savaitę 4 savaitių intervalais (iki ne daugiau kaip 300 TV/kg/per savaitę), kad hemoglobino lygis didėtų 1 g/dl per mėnesį. Pageidaujamas hemoglobino koncentracijos diapazonas buvo 9,6–11,2 g/dl. Hemoglobino koncentracijos lygį pasiekė aštuoniasdešimt vienas procentas pacientų. Medianinis laikas iki tikslo buvo 11 savaitių, o medianinė dozė pasiekus tikslą buvo 150 TV/kg/per savaitę. Iš tikslą pasiekusių pacientų 90 % tai padarė taikant 3 kartų per savaitę dozavimo režimą.

Po 52 savaitių 57 % pacientų liko tyrime ir gavo medianinę 200 TV/kg per savaitę dozę.

Klinikiniai duomenys apie leidimą po oda vaikams yra riboti. 5 mažuose atviruosiuose nekontroliuojamuose tyrimuose (pacientų skaičius svyravo nuo 9 iki 22, iš viso N = 72), epoetinas alfa buvo leistas po oda vaikams nuo 100 TV/kg per savaitę iki 150 TV/kg per savaitę pradinėmis dozėmis su galimybe padidinti iki 300 TV/kg/per savaitę. Šiuose tyrimuose daugumą sudarė dialize dar negydomi pacientai (N = 44), 27 pacientams buvo taikoma peritoninė dializė ir 2 buvo taikoma hemodializė, o amžius svyravo nuo 4 mėnesių iki 17 metų. Apskritai šie tyrimai turi metodologinių trūkumų, bet gydymas susietas su teigiamomis tendencijomis, rodančiomis, kad hemoglobino koncentracijos padidėjo. Apie jokių netikėtų nepageidaujamus reiškinius nepranešta (žr. 4.2 skyrių).

#### Chemoterapijos sukelta anemija

Epoetinas alfa 600 TV/kg (leidžiamas į veną arba po oda kartą per savaitę) buvo vertintas atsitiktinių imčių, dvigubai aklame, placebo kontroliuojamame 16 savaitių trukmės tyrime ir atsitiktinių imčių, kontroliuojamame, atvirajame 20 savaitių trukmės tyrime su anemiškais pacientais vaikais, kuriems taikoma mielosupresinė chemoterapija gydant įvairius vaikams būdingus nemiroidinius piktybinius darinius.

16 savaitių trukmės tyrime (n = 222) epoetinu alfa gydytų pacientų grupėje nebuvo statistiškai reikšmingo poveikio pacientų nurodytiems arba tėvų nurodytiems rezultatams pagal vaiko gyvenimo kokybės aprašą (angl. *Paediatric Quality of Life Inventory*) arba vėžio modulio (angl. *Cancer Module*) balus, lyginant su placebo (pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis). Be to, nebuvo statistiškai reikšmingo skirtumo tarp pacientų, kuriems reikėjo RKK perpylimo, proporcijų epoetino alfa grupėje ir placebo grupėje.

20 savaitių tyrime (n=225) nepastebėta jokio reikšmingo svarbiausios veiksmingumo vertinamosios baigties skirtumo, t. y. skirtumo tarp procentinės pacientų dalies, kuriai reikėjo RBC perpylimo po 28 dienų (62 % epoetino alfa pacientų lyginant su 69 % standartinės terapijos pacientų).

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

### Absorbcija

Po injekcijos po oda eritropoetino lygis serume maksimalią vertę pasiekia per 12–18 valandų po injekcijos. Vaistinis preparatas nesikaupė kartą per savaitę leidžiant po oda kartotines 600 TV/kg dozes.

Po oda sušvirkšto eritropoetino absoliutusias biologinis prieinamumas sveikiems tiriamiesiems yra maždaug 20 %.

### Pasiskirstymas

Vidutinis pasiskirstymo tūris buvo 49,3 ml/kg suleidus į veną 50 ir 100 TV/kg dozes sveikiems tiriamiesiems. Suleidus eritropoetino į veną tiriamiesiems, sergantiems lėtiniu inkstų nepakankamumu, pasiskirstymo tūris atitinkamai svyravo nuo 57–107 ml/kg po vienos dozės (12 TV/kg) iki 42–64 ml/kg po kartotinių dozių (48–192 TV/kg). Taigi, pasiskirstymo tūris yra šiek tiek didesnis už plazmos sritį.

### Eliminacija

Eritropoetino pusinės eliminacijos laikas suleidus į veną kartotines dozes yra maždaug 4 valandos sveikiems tiriamiesiems. Leidžiant po oda pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 24 valandos sveikiems tiriamiesiems.

Vidutinis CL/F, taikant 150 TV/kg 3 kartus per savaitę ir 40 000 TV kartą per savaitę dozavimo režimus, sveikiems tiriamiesiems atitinkamai buvo 31,2 ir 12,6 ml/h/kg. Vidutinis CL/F, taikant 150 TV/kg 3 kartus per savaitę ir 40 000 TV kartą per savaitę dozavimo režimus, anemiškiems vėžiu sergantiems pacientams atitinkamai buvo 45,8 ir 11,3 ml/h/kg. Daugeliui anemiškų, vėžiu sergančių pacientų, kuriems taikoma ciklinė chemoterapija, CL/F buvo mažesnis suleidus 40 000 TV dozę kartą per savaitę ir 150 TV/kg dozę 3 kartus per savaitę, lyginant su sveikų tiriamųjų vertėmis.

### Tiesinis / netiesinis pobūdis

Sveikiems tiriamiesiems leidžiant į veną 150 ir 300 TV/kg dozes 3 kartus per savaitę, stebėtas dozei proporcingas eritropoetino koncentracijos serume didėjimas. Suleidus pavienes 300–2 400 TV/kg eritropoetino dozes po oda stebėtas tiesinis santykis tarp vidutinės  $C_{max}$  ir dozės bei tarp vidutinės AUC ir dozės. Sveikiems tiriamiesiems stebėtas atvirkštinis santykis tarp tariamojo klirenso ir dozės.

Tyrimuose, kuriuose buvo nagrinėtas dozavimo intervalo didinimas (40 000 TV kartą per savaitę ir 80 000, 100 000 bei 120 000 TV du kartus per savaitę), stebėtas tiesinis, bet dozei neproporcingas santykis tarp vidutinės  $C_{max}$  ir dozės bei vidutinės AUC ir dozės esant pusiausvyrinei apykaitai.

### Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos

Eritropoetinas hematologiniams parametrams turi su doze susijusį poveikį, kuris nepriklauso nuo vartojimo būdo.

### Vaikų populiacija

Pranešama, kad į veną suleidus kartotines eritropoetino dozes tiriamiesiems vaikams, sergantiems lėtiniu inkstų nepakankamumu, pusinės eliminacijos laikas siekia maždaug 6,2–8,7 valandas. Atrodo, kad vaikų ir paauglių farmakokinetinis eritropoetino pobūdis yra panašus į suaugusiųjų.

Farmakokinetikos duomenys apie naujagimius yra riboti.

7 pirma laiko ir labai mažo svorio gimusių naujagimių ir 10 sveikų suaugusiųjų, kuriems eritropoetinas buvo leistas į veną, tyrimas rodo, kad pasiskirstymo tūris yra maždaug 1,5–2 karto didesnis pirma laiko gimusiems naujagimiams nei sveikiems suaugusiesiems, o klirensas yra maždaug 3 kartus didesnis pirma laiko gimusiems naujagimiams nei sveikiems suaugusiesiems.

### Sutrikusi inkstų funkcija

Lėtininiu inkstų nepakankamumu sergantiems pacientams į veną suleisto eritropoetino pusinės eliminacijos laikas yra kiek ilgesnis nei sveikų tiriamųjų – maždaug 5 valandos.

## **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Kartotinių dozių toksikologinių tyrimų su šunimis ir žiurkėmis (bet ne su beždžionėmis) metu, gydymas epoetinu alfa buvo susijęs su subklinikine kaulų čiulpų fibroze. Kaulų čiulpų fibrozė yra žinoma lėtinėmis inkstų ligomis sergančių žmonių komplikacija, ji gali būti susijusi su antrine hiperparatireoze arba nežinomais veiksniais. Pacientams, kuriems taikoma hemodializė ir kurie 3 metus buvo gydomi epoetinu alfa, kaulų čiulpų fibrozė neišsivystė dažniau nei kontrolinės grupės pacientams, kuriems taikoma dializė ir kurie epoetino alfa nevartojo.

Epoetinas alfa nesukelia bakterijų genų mutacijų (Ameso testas), chromosomų aberacijų žinduolių ląstelėse ir pelių mikrobranduoliuose arba genų mutacijos HGPRT lokuse.

Ilgalaikio kancerogeniškumo tyrimų neatlikta. Literatūroje aptinkami prieštaringi pranešimai, grindžiami *in vitro* duomenimis tiriant žmogaus navikų mėginius, rodo, kad eritropoetinai gali veikti kaip naviko augimą skatinantys veiksniai. To svarba klinikinėje situacijoje nėra aiški.



Laštelių kultūrose iš žmogaus kaulų čiulpų laštelių epoetinas alfa specifiskai stimuliuoja eritropoezę ir neturi įtakos leukopoezei. Citotoksinio epoetino alfa poveikio kaulų čiulpų laštelėms aptikti nepavyko.

Tyrimai su gyvūnais parodė, kad nuo epoetino alfa sumažėja vaisiaus kūno masė, sulėtėja kaulėjimas ir padidėja vaisių mirštamumas, kai gyvūnams buvo skiriamos maždaug 20 kartų didesnės dozės už žmogui rekomenduojamas savaitės dozės. Šie pokyčiai įvertinti kaip antrinis vaikingų patelių kūno masės prieaugio mažėjimo padarinys, o reikšmingumas žmonėms, vartojantiems terapines dozes, nežinomas.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Natrio-divandenilio fosfatas dihidratas  
Dinatrio fosfatas dihidratas  
Natrio chloridas  
Kalcio chloridas dihidratas  
Polisorbatas 20  
Glicinas  
Leucinas  
Izoleucinas  
Treoninas  
Glutamo rūgštis  
Fenilalaninas  
Injekcinis vanduo  
Natrio hidroksidas (pH suregulavimui)  
Vandenilio chlorido rūgštis (pH suregulavimui)

### **6.2 Nesuderinamumas**

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

30 mėnesių

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti šaldytuve (2 °C - 8 °C). Ši temperatūros režimą reikia kruopščiai palaikyti iki skyrimo pacientui.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Kai vartojama ambulatoriškai, vaistinį preparatą galima išimti iš šaldytuvo ir nedelant atgal laikyti ne ilgiau kaip 3 dienas ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Jei vaistinis preparatas nesuvaldomas iki šio laikotarpio pabaigos, jį reikia išmesti.

Negalima užšaldyti arba kratyti.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Silapo 1 000 TV/0,3 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

I tipo stiklo 0,3 ml injekcinio tirpalo užpildytas švirkštas su pritvirtinta plienine adata ir stūmoklio kamščiu su politetrafluoretileno (PTFE) dangą su arba be adatos apsaugos.

Vienoje pakuotėje yra 1 arba 6 užpildyti švirkštai.

Silapo 2 000 TV/0,6 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

I tipo stiklo 0,6 ml injekcinio tirpalo užpildytas švirkštas su pritvirtinta plienine adata ir stūmoklio kamščiu su politetrafluoretileno (PTFE) dangą su arba be adatos apsaugos.  
Vienoje pakuotėje yra 1 arba 6 užpildyti švirkštai.

Silapo 3 000 TV/0,9 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

I tipo stiklo 0,9 ml injekcinio tirpalo užpildytas švirkštas su pritvirtinta plienine adata ir stūmoklio kamščiu su politetrafluoretileno (PTFE) dangą su arba be adatos apsaugos.  
Vienoje pakuotėje yra 1 arba 6 užpildyti švirkštai.

Silapo 4 000 TV/0,4 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

I tipo stiklo 0,4 ml injekcinio tirpalo užpildytas švirkštas su pritvirtinta plienine adata ir stūmoklio kamščiu su politetrafluoretileno (PTFE) dangą su arba be adatos apsaugos.  
Vienoje pakuotėje yra 1 arba 6 užpildyti švirkštai.

Silapo 5 000 TV/0,5 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

I tipo stiklo 0,5 ml injekcinio tirpalo užpildytas švirkštas su pritvirtinta plienine adata ir stūmoklio kamščiu su politetrafluoretileno (PTFE) dangą su arba be adatos apsaugos.  
Vienoje pakuotėje yra 1 arba 6 užpildyti švirkštai.

Silapo 6 000 TV/0,6 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

I tipo stiklo 0,6 ml injekcinio tirpalo užpildytas švirkštas su pritvirtinta plienine adata ir stūmoklio kamščiu su politetrafluoretileno (PTFE) dangą su arba be adatos apsaugos.  
Vienoje pakuotėje yra 1 arba 6 užpildyti švirkštai.

Silapo 8 000 TV/0,8 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

I tipo stiklo 0,8 ml injekcinio tirpalo užpildytas švirkštas su pritvirtinta plienine adata ir stūmoklio kamščiu su politetrafluoretileno (PTFE) dangą su arba be adatos apsaugos.  
Vienoje pakuotėje yra 1 arba 6 užpildyti švirkštai.

Silapo 10 000 TV/1 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

I tipo stiklo 1 ml injekcinio tirpalo užpildytas švirkštas su pritvirtinta plienine adata ir stūmoklio kamščiu su politetrafluoretileno (PTFE) dangą su arba be adatos apsaugos.  
Vienoje pakuotėje yra 1 arba 6 užpildyti švirkštai.

Silapo 20 000 TV/0,5 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

I tipo stiklo 0,5 ml injekcinio tirpalo užpildytas švirkštas su pritvirtinta plienine adata ir stūmoklio kamščiu su politetrafluoretileno (PTFE) dangą su arba be adatos apsaugos.  
Vienoje pakuotėje yra 1 , 4 arba 6 užpildyti švirkštai.

Silapo 30 000 TV/0,75 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

I tipo stiklo 0,75 ml injekcinio tirpalo užpildytas švirkštas su pritvirtinta plienine adata ir stūmoklio kamščiu su politetrafluoretileno (PTFE) dangą su arba be adatos apsaugos.  
Vienoje pakuotėje yra 1 , 4 arba 6 užpildyti švirkštai.

Silapo 40 000 TV/1 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

I tipo stiklo 1 ml injekcinio tirpalo užpildytas švirkštas su pritvirtinta plienine adata ir stūmoklio kamščiu su politetrafluoretileno (PTFE) dangą su arba be adatos apsaugos.  
Vienoje pakuotėje yra 1 , 4 arba 6 užpildyti švirkštai.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

## **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Silapo vartoti negalima ir reikia jį išmesti

- jei pažeistas sandarus uždoris;
- jei pakitusi tirpalo spalva arba jame matote plaukiojančių dalelių;

- jei iš užpildyto švirkšto ištekėjo skysčio arba sandarioje lizdinėje plokštelėje matosi susikondensavusio skysčio;
- jei žinote arba manote, kad vaistinis preparatas buvo atsitiktinai užšaldytas arba
- jei buvo sugedęs šaldytuvas.

Vaistinis preparatas skirtas tik vienkartiniam vartojimui. Iš kiekvieno švirkšto paimkite tik vieną Silapo dozę.

Negalima kratyti.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## 7. REGISTRUOTOJAS

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

## 8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Silapo 1 000 TV/0,3 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

EU/1/07/432/001 [1 užpildytas švirkštas]  
EU/1/07/432/002 [6 užpildyti švirkštai]  
EU/1/07/432/023 [1 užpildytas švirkštas su adatos apsauga]  
EU/1/07/432/024 [6 užpildyti švirkštai su adatos apsauga]

Silapo 2 000 TV/0,6 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

EU/1/07/432/003 [1 užpildytas švirkštas]  
EU/1/07/432/004 [6 užpildyti švirkštai]  
EU/1/07/432/025 [1 užpildytas švirkštas su adatos apsauga]  
EU/1/07/432/026 [6 užpildyti švirkštai su adatos apsauga]

Silapo 3 000 TV/0,9 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

EU/1/07/432/005 [1 užpildytas švirkštas]  
EU/1/07/432/006 [6 užpildyti švirkštai]  
EU/1/07/432/027 [1 užpildytas švirkštas su adatos apsauga]  
EU/1/07/432/028 [6 užpildyti švirkštai su adatos apsauga]

Silapo 4 000 TV/0,4 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

EU/1/07/432/007 [1 užpildytas švirkštas]  
EU/1/07/432/008 [6 užpildyti švirkštai]  
EU/1/07/432/029 [1 užpildytas švirkštas su adatos apsauga]  
EU/1/07/432/030 [6 užpildyti švirkštai su adatos apsauga]

Silapo 5 000 TV/0,5 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

EU/1/07/432/009 [1 užpildytas švirkštas]  
EU/1/07/432/010 [6 užpildyti švirkštai]  
EU/1/07/432/031 [1 užpildytas švirkštas su adatos apsauga]  
EU/1/07/432/032 [6 užpildyti švirkštai su adatos apsauga]

Silapo 6 000 TV/0,6 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

EU/1/07/432/011 [1 užpildytas švirkštas]

EU/1/07/432/012 [6 užpildyti švirkštai]

EU/1/07/432/033 [1 užpildytas švirkštas su adatos apsauga]

EU/1/07/432/034 [6 užpildyti švirkštai su adatos apsauga]

Silapo 8 000 TV/0,8 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

EU/1/07/432/013 [1 užpildytas švirkštas]

EU/1/07/432/014 [6 užpildyti švirkštai]

EU/1/07/432/035 [1 užpildytas švirkštas su adatos apsauga]

EU/1/07/432/036 [6 užpildyti švirkštai su adatos apsauga]

Silapo 10 000 TV/1 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

EU/1/07/432/015 [1 užpildytas švirkštas]

EU/1/07/432/016 [6 užpildyti švirkštai]

EU/1/07/432/037 [1 užpildytas švirkštas su adatos apsauga]

EU/1/07/432/038 [6 užpildyti švirkštai su adatos apsauga]

Silapo 20 000 TV/0,5 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

EU/1/07/432/017 [1 užpildytas švirkštas]

EU/1/07/432/020 [4 užpildyti švirkštai]

EU/1/07/432/039 [1 užpildytas švirkštas su adatos apsauga]

EU/1/07/432/040 [4 užpildyti švirkštai su adatos apsauga]

EU/1/07/432/045 [6 užpildyti švirkštai su adatos apsauga]

Silapo 30 000 TV/0,75 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

EU/1/07/432/018 [1 užpildytas švirkštas]

EU/1/07/432/021 [4 užpildyti švirkštai]

EU/1/07/432/041 [1 užpildytas švirkštas su adatos apsauga]

EU/1/07/432/042 [4 užpildyti švirkštai su adatos apsauga]

EU/1/07/432/046 [6 užpildyti švirkštai su adatos apsauga]

Silapo 40 000 TV/1 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

EU/1/07/432/019 [1 užpildytas švirkštas]

EU/1/07/432/022 [4 užpildyti švirkštai]

EU/1/07/432/043 [1 užpildytas švirkštas su adatos apsauga]

EU/1/07/432/044 [4 užpildyti švirkštai su adatos apsauga]

EU/1/07/432/047 [6 užpildyti švirkštai su adatos apsauga]

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data: 2007 m. gruodžio 18 d.

Paskutinio perregistravimo data: 2012 m. gruodžio 20 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

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

## **II PRIEDAS**

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS  
IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR  
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI  
UŽTIKRINTI**

**A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS,  
ATSAKINGAS UŽ SERIJOS IŠLEIDIMĄ**

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

Norbitec GmbH  
Pinnauallee 4  
D-25436 Uetersen  
Vokietija

Gamintojo, atsakingo už serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

**B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo Preparato charakteristikų santraukos 4.2 skyrių).

**C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PSAP)**

Šio vaistinio preparato PSAP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

**D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO  
PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

• **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**



## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Silapo 1 000 TV/0,3 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte  
epoetinas zeta

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ū) KIEKIS (-IAI)**

Viename užpildytame švirkšte yra 1 000 TV epoetino zeta

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SARAŠAS**

Dinatrio fosfatas dihidratas, natrio-divandenilio fosfatas dihidratas, natrio chloridas, kalcio chloridas dihidratas, polisorbato 20, glicinas, leucinas, izoleucinas, treoninas, glutamo rūgštis, fenilalaninas, injekcinis vanduo, natrio hidroksidas (pH reguliavimui), vandenilio chlorido rūgštis (pH reguliavimui).

Sudėtyje yra fenilalanino. Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte.

1 užpildytas švirkštas be adatos apsaugos, kuriame yra 0,3 ml injekcinio tirpalo  
6 užpildyti švirkštai be adatos apsaugos, kuriuose yra po 0,3 ml injekcinio tirpalo  
1 užpildytas švirkštas su adatos apsauga, kuriame yra 0,3 ml injekcinio tirpalo  
6 užpildyti švirkštai su adatos apsauga, kuriuose yra po 0,3 ml injekcinio tirpalo

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Leisti po oda arba į veną.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Negalima kratyti.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.  
Užpildytus švirkštus laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/07/432/001 [1 užpildytas švirkštas]  
EU/1/07/432/002 [6 užpildyti švirkštai]  
EU/1/07/432/023 [1 užpildytas švirkštas su adatos apsauga]  
EU/1/07/432/024 [6 užpildyti švirkštai su adatos apsauga]

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Silapo 1 000 TV

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**ŠVIRKŠTŲ ETIKETĖS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Silapo 1 000 TV injekcija  
epoetinas zeta  
i.v. ar s.c. vartojimui

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

1 000 TV/0,3 ml

**6. KITA**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Silapo 2 000 TV/0,6 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte  
epoetinas zeta

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ū) KIEKIS (-IAI)**

Viename užpildytame švirkšte yra 2 000 TV epoetino zeta

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SARAŠAS**

Dinatrio fosfatas dihidratas, natrio-divandenilio fosfatas dihidratas, natrio chloridas, kalcio chloridas dihidratas, polisorbato 20, glicinas, leucinas, izoleucinas, treoninas, glutamo rūgštis, fenilalaninas, injekcinis vanduo, natrio hidroksidas (pH reguliavimui), vandenilio chlorido rūgštis (pH reguliavimui).

Sudėtyje yra fenilalanino. Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte.

1 užpildytas švirkštas be adatos apsaugos, kuriame yra 0,6 ml injekcinio tirpalo  
6 užpildyti švirkštai be adatos apsaugos, kuriuose yra po 0,6 ml injekcinio tirpalo  
1 užpildytas švirkštas su adatos apsauga, kuriame yra 0,6 ml injekcinio tirpalo  
6 užpildyti švirkštai su adatos apsauga, kuriuose yra po 0,6 ml injekcinio tirpalo

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Leisti po oda arba į veną.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Negalima kratyti.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.  
Užpildytus švirkštus laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/07/432/003 [1 užpildytas švirkštas]  
EU/1/07/432/004 [6 užpildyti švirkštai]  
EU/1/07/432/025 [1 užpildytas švirkštas su adatos apsauga]  
EU/1/07/432/026 [6 užpildyti švirkštai su adatos apsauga]

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Silapo 2 000 TV

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**ŠVIRKŠTŲ ETIKETĖS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Silapo 2 000 TV injekcija  
epoetinas zeta  
i.v. ar s.c. vartojimui

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

2 000 TV/0,6 ml

**6. KITA**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Silapo 3 000 TV/0,9 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte  
epoetinas zeta

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ū) KIEKIS (-IAI)**

Viename užpildytame švirkšte yra 3 000 TV epoetino zeta

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SARAŠAS**

Dinatrio fosfatas dihidratas, natrio-divandenilio fosfatas dihidratas, natrio chloridas, kalcio chloridas dihidratas, polisorbato 20, glicinas, leucinas, izoleucinas, treoninas, glutamo rūgštis, fenilalaninas, injekcinis vanduo, natrio hidroksidas (pH reguliavimui), vandenilio chlorido rūgštis (pH reguliavimui).

Sudėtyje yra fenilalanino. Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte.

1 užpildytas švirkštas be adatos apsaugos, kuriame yra 0,9 ml injekcinio tirpalo  
6 užpildyti švirkštai be adatos apsaugos, kuriuose yra po 0,9 ml injekcinio tirpalo  
1 užpildytas švirkštas su adatos apsauga, kuriame yra 0,9 ml injekcinio tirpalo  
6 užpildyti švirkštai su adatos apsauga, kuriuose yra po 0,9 ml injekcinio tirpalo

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Leisti po oda arba į veną.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Negalima kratyti.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.  
Užpildytus švirkštus laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/07/432/005 [1 užpildytas švirkštas]  
EU/1/07/432/006 [6 užpildyti švirkštai]  
EU/1/07/432/027 [1 užpildytas švirkštas su adatos apsauga]  
EU/1/07/432/028 [6 užpildyti švirkštai su adatos apsauga]

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Silapo 3 000 TV

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN



**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**ŠVIRKŠTŲ ETIKETĖS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Silapo 3 000 TV injekcija  
epoetinas zeta  
i.v. ar s.c. vartojimui

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

3 000 TV/0,9 ml

**6. KITA**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Silapo 4 000 TV/0,4 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte  
epoetinas zeta

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ū) KIEKIS (-IAI)**

Viename užpildytame švirkšte yra 4 000 TV epoetino zeta

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SARAŠAS**

Dinatrio fosfatas dihidratas, natrio-divandenilio fosfatas dihidratas, natrio chloridas, kalcio chloridas dihidratas, polisorbato 20, glicinas, leucinas, izoleucinas, treoninas, glutamo rūgštis, fenilalaninas, injekcinis vanduo, natrio hidroksidas (pH reguliavimui), vandenilio chlorido rūgštis (pH reguliavimui).

Sudėtyje yra fenilalanino. Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte.

1 užpildytas švirkštas be adatos apsaugos, kuriame yra 0,4 ml injekcinio tirpalo  
6 užpildyti švirkštai be adatos apsaugos, kuriuose yra po 0,4 ml injekcinio tirpalo  
1 užpildytas švirkštas su adatos apsauga, kuriame yra 0,4 ml injekcinio tirpalo  
6 užpildyti švirkštai su adatos apsauga, kuriuose yra po 0,4 ml injekcinio tirpalo

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Leisti po oda arba į veną.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Negalima kratyti.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.  
Užpildytus švirkštus laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/07/432/007 [1 užpildytas švirkštas]  
EU/1/07/432/008 [6 užpildyti švirkštai]  
EU/1/07/432/029 [1 užpildytas švirkštas su adatos apsauga]  
EU/1/07/432/030 [6 užpildyti švirkštai su adatos apsauga]

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Silapo 4 000 TV

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**ŠVIRKŠTŲ ETIKETĖS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Silapo 4 000 TV injekcija  
epoetinas zeta  
i.v. ar s.c. vartojimui

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

4 000 TV/0,4 ml

**6. KITA**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Silapo 5 000 TV/0,5 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte  
epoetinas zeta

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ū) KIEKIS (-IAI)**

Viename užpildytame švirkšte yra 5 000 TV epoetino zeta

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SARAŠAS**

Dinatrio fosfatas dihidratas, natrio-divandenilio fosfatas dihidratas, natrio chloridas, kalcio chloridas dihidratas, polisorbatas 20, glicinas, leucinas, izoleucinas, treoninas, glutamo rūgštis, fenilalaninas, injekcinis vanduo, natrio hidroksidas (pH reguliavimui), vandenilio chlorido rūgštis (pH reguliavimui).

Sudėtyje yra fenilalanino. Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte.

1 užpildytas švirkštas be adatos apsaugos, kuriame yra 0,5 ml injekcinio tirpalo  
6 užpildyti švirkštai be adatos apsaugos, kuriuose yra po 0,5 ml injekcinio tirpalo  
1 užpildytas švirkštas su adatos apsauga, kuriame yra 0,5 ml injekcinio tirpalo  
6 užpildyti švirkštai su adatos apsauga, kuriuose yra po 0,5 ml injekcinio tirpalo

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Leisti po oda arba į veną.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Negalima kratyti.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.  
Užpildytus švirkštus laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/07/432/009 [1 užpildytas švirkštas]  
EU/1/07/432/010 [6 užpildyti švirkštai]  
EU/1/07/432/031 [1 užpildytas švirkštas su adatos apsauga]  
EU/1/07/432/032 [6 užpildyti švirkštai su adatos apsauga]

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Silapo 5 000 TV

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**ŠVIRKŠTŲ ETIKETĖS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Silapo 5 000 TV injekcija  
epoetinas zeta  
i.v. ar s.c. vartojimui

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

5 000 TV/0,5 ml

**6. KITA**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Silapo 6 000 TV/0,6 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte  
epoetinas zeta

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ū) KIEKIS (-IAI)**

Viename užpildytame švirkšte yra 6 000 TV epoetino zeta

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SARAŠAS**

Dinatrio fosfatas dihidratas, natrio-divandenilio fosfatas dihidratas, natrio chloridas, kalcio chloridas dihidratas, polisorbatas 20, glicinas, leucinas, izoleucinas, treoninas, glutamo rūgštis, fenilalaninas, injekcinis vanduo, natrio hidroksidas (pH reguliavimui), vandenilio chlorido rūgštis (pH reguliavimui).

Sudėtyje yra fenilalanino. Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte.

1 užpildytas švirkštas be adatos apsaugos, kuriame yra 0,6 ml injekcinio tirpalo  
6 užpildyti švirkštai be adatos apsaugos, kuriuose yra po 0,6 ml injekcinio tirpalo  
1 užpildytas švirkštas su adatos apsauga, kuriame yra 0,6 ml injekcinio tirpalo  
6 užpildyti švirkštai su adatos apsauga, kuriuose yra po 0,6 ml injekcinio tirpalo

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Leisti po oda arba į veną.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Negalima kratyti.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki



**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.  
Užpildytus švirkštus laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/07/432/011 [1 užpildytas švirkštas]  
EU/1/07/432/012 [6 užpildyti švirkštai]  
EU/1/07/432/033 [1 užpildytas švirkštas su adatos apsauga]  
EU/1/07/432/034 [6 užpildyti švirkštai su adatos apsauga]

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Silapo 6 000 TV

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**ŠVIRKŠTŲ ETIKETĖS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Silapo 6 000 TV injekcija  
epoetinas zeta  
i.v. ar s.c. vartojimui

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

6 000 TV/0,6 ml

**6. KITA**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Silapo 8 000 TV/0,8 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte  
epoetinas zeta

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ū) KIEKIS (-IAI)**

Viename užpildytame švirkšte yra 8 000 TV epoetino zeta

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SARAŠAS**

Dinatrio fosfatas dihidratas, natrio-divandenilio fosfatas dihidratas, natrio chloridas, kalcio chloridas dihidratas, polisorbato 20, glicinas, leucinas, izoleucinas, treoninas, glutamo rūgštis, fenilalaninas, injekcinis vanduo, natrio hidroksidas (pH reguliavimui), vandenilio chlorido rūgštis (pH reguliavimui).

Sudėtyje yra fenilalanino. Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte.

1 užpildytas švirkštas be adatos apsaugos, kuriame yra 0,8 ml injekcinio tirpalo  
6 užpildyti švirkštai be adatos apsaugos, kuriuose yra po 0,8 ml injekcinio tirpalo  
1 užpildytas švirkštas su adatos apsauga, kuriame yra 0,8 ml injekcinio tirpalo  
6 užpildyti švirkštai su adatos apsauga, kuriuose yra po 0,8 ml injekcinio tirpalo

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Leisti po oda arba į veną.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Negalima kratyti.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.  
Užpildytus švirkštus laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/07/432/013 [1 užpildytas švirkštas]  
EU/1/07/432/014 [6 užpildyti švirkštai]  
EU/1/07/432/035 [1 užpildytas švirkštas su adatos apsauga]  
EU/1/07/432/036 [6 užpildyti švirkštai su adatos apsauga]

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Silapo 8 000 TV

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**ŠVIRKŠTŲ ETIKETĖS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Silapo 8 000 TV injekcija  
epoetinas zeta  
i.v. ar s.c. vartojimui

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

8 000 TV/0,8 ml

**6. KITA**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Silapo 10 000 TV/1 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte  
epoetinas zeta

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ū) KIEKIS (-IAI)**

Viename užpildytame švirkšte yra 10 000 TV epoetino zeta

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SARAŠAS**

Dinatrio fosfatas dihidratas, natrio-divandenilio fosfatas dihidratas, natrio chloridas, kalcio chloridas dihidratas, polisorbatas 20, glicinas, leucinas, izoleucinas, treoninas, glutamo rūgštis, fenilalaninas, injekcinis vanduo, natrio hidroksidas (pH reguliavimui), vandenilio chlorido rūgštis (pH reguliavimui).

Sudėtyje yra fenilalanino. Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte.

1 užpildytas švirkštas be adatos apsaugos, kuriame yra 1 ml injekcinio tirpalo  
6 užpildyti švirkštai be adatos apsaugos, kuriuose yra po 1 ml injekcinio tirpalo  
1 užpildytas švirkštas su adatos apsauga, kuriame yra 1 ml injekcinio tirpalo  
6 užpildyti švirkštai su adatos apsauga, kuriuose yra po 1 ml injekcinio tirpalo

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Leisti po oda arba į veną.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Negalima kratyti.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.  
Užpildytus švirkštus laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/07/432/015 [1 užpildytas švirkštas]  
EU/1/07/432/016 [6 užpildyti švirkštai]  
EU/1/07/432/037 [1 užpildytas švirkštas su adatos apsauga]  
EU/1/07/432/038 [6 užpildyti švirkštai su adatos apsauga]

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Silapo 10 000 TV

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**ŠVIRKŠTŲ ETIKETĖS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Silapo 10 000 TV injekcija  
epoetinas zeta  
i.v. ar s.c. vartojimui

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

10 000 TV/1 ml

**6. KITA**



## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Silapo 20 000 TV/0,5 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte  
epoetinas zeta

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ū) KIEKIS (-IAI)**

Viename užpildytame švirkšte yra 20 000 TV epoetino zeta

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SARAŠAS**

Dinatrio fosfatas dihidratas, natrio-divandenilio fosfatas dihidratas, natrio chloridas, kalcio chloridas dihidratas, polisorbatas 20, glicinas, leucinas, izoleucinas, treoninas, glutamo rūgštis, fenilalaninas, injekcinis vanduo, natrio hidroksidas (pH reguliavimui), vandenilio chlorido rūgštis (pH reguliavimui).

Sudėtyje yra fenilalanino. Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte.

1 užpildytas švirkštas be adatos apsaugos, kuriame yra 0,5 ml injekcinio tirpalo  
4 užpildyti švirkštai be adatos apsaugos, kuriuose yra po 0,5 ml injekcinio tirpalo  
1 užpildytas švirkštas su adatos apsauga, kuriame yra 0,5 ml injekcinio tirpalo  
4 užpildyti švirkštai su adatos apsauga, kuriuose yra po 0,5 ml injekcinio tirpalo  
6 užpildyti švirkštai su adatos apsauga, kuriuose yra po 0,5 ml injekcinio tirpalo

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Leisti po oda arba į veną.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Negalima kratyti.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.  
Užpildytus švirkštus laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/07/432/017 [1 užpildytas švirkštas]  
EU/1/07/432/020 [4 užpildyti švirkštai]  
EU/1/07/432/039 [1 užpildytas švirkštas su adatos apsauga]  
EU/1/07/432/040 [4 užpildyti švirkštai su adatos apsauga]  
EU/1/07/432/045 [6 užpildyti švirkštai su adatos apsauga]

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Silapo 20 000 TV

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN



**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**ŠVIRKŠTŲ ETIKETĖS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Silapo 20 000 TV injekcija  
epoetinas zeta  
i.v. ar s.c. vartojimui

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

20 000 TV/0,5 ml

**6. KITA**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Silapo 30 000 TV/0,75 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte  
epoetinas zeta

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ū) KIEKIS (-IAI)**

Viename užpildytame švirkšte yra 30 000 TV epoetino zeta

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SARAŠAS**

Dinatrio fosfatas dihidratas, natrio-divandenilio fosfatas dihidratas, natrio chloridas, kalcio chloridas dihidratas, polisorbatas 20, glicinas, leucinas, izoleucinas, treoninas, glutamo rūgštis, fenilalaninas, injekcinis vanduo, natrio hidroksidas (pH reguliavimui), vandenilio chlorido rūgštis (pH reguliavimui).

Sudėtyje yra fenilalanino. Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte.

1 užpildytas švirkštas be adatos apsaugos, kuriame yra 0,75 ml injekcinio tirpalo  
4 užpildyti švirkštai be adatos apsaugos, kuriuose yra po 0,75 ml injekcinio tirpalo  
1 užpildytas švirkštas su adatos apsauga, kuriame yra 0,75 ml injekcinio tirpalo  
4 užpildyti švirkštai su adatos apsauga, kuriuose yra po 0,75 ml injekcinio tirpalo  
6 užpildyti švirkštai su adatos apsauga, kuriuose yra po 0,75 ml injekcinio tirpalo

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Leisti po oda arba į veną.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Negalima kratyti.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.  
Užpildytus švirkštus laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/07/432/018 [1 užpildytas švirkštas]  
EU/1/07/432/021 [4 užpildyti švirkštai]  
EU/1/07/432/041 [1 užpildytas švirkštas su adatos apsauga]  
EU/1/07/432/042 [4 užpildyti švirkštai su adatos apsauga]  
EU/1/07/432/046 [6 užpildyti švirkštai su adatos apsauga]

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Silapo 30 000 TV

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN



**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**ŠVIRKŠTŲ ETIKETĖS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Silapo 30 000 TV injekcija  
epoetinas zeta  
i.v. ar s.c. vartojimui

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

30 000 TV/0,75 ml

**6. KITA**



## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Silapo 40 000 TV/1 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte  
epoetinas zeta

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Viename užpildytame švirkšte yra 40 000 TV epoetino zeta

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SARAŠAS**

Dinatrio fosfatas dihidratas, natrio-divandenilio fosfatas dihidratas, natrio chloridas, kalcio chloridas dihidratas, polisorbatas 20, glicinas, leucinas, izoleucinas, treoninas, glutamo rūgštis, fenilalaninas, injekcinis vanduo, natrio hidroksidas (pH reguliavimui), vandenilio chlorido rūgštis (pH reguliavimui).

Sudėtyje yra fenilalanino. Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte.

1 užpildytas švirkštas be adatos apsaugos, kuriame yra 1 ml injekcinio tirpalo  
4 užpildyti švirkštai be adatos apsaugos, kuriuose yra po 1 ml injekcinio tirpalo  
1 užpildytas švirkštas su adatos apsauga, kuriame yra 1 ml injekcinio tirpalo  
4 užpildyti švirkštai su adatos apsauga, kuriuose yra po 1 ml injekcinio tirpalo  
6 užpildyti švirkštai su adatos apsauga, kuriuose yra po 1 ml injekcinio tirpalo

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Leisti po oda arba į veną.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Negalima kratyti.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.  
Užpildytus švirkštus laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/07/432/019 [1 užpildytas švirkštas]  
EU/1/07/432/022 [4 užpildyti švirkštai]  
EU/1/07/432/043 [1 užpildytas švirkštas su adatos apsauga]  
EU/1/07/432/044 [4 užpildyti švirkštai su adatos apsauga]  
EU/1/07/432/047 [6 užpildyti švirkštai su adatos apsauga]

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Silapo 40 000 TV

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN



**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**ŠVIRKŠTŲ ETIKETĖS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Silapo 40 000 TV injekcija  
epoetinas zeta  
i.v. ar s.c. vartojimui

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

40 000 TV/1 ml

**6. KITA**

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Silapo 1 000 TV/0,3 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte  
Silapo 2 000 TV/0,6 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte  
Silapo 3 000 TV/0,9 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte  
Silapo 4 000 TV/0,4 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte  
Silapo 5 000 TV/0,5 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte  
Silapo 6 000 TV/0,6 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte  
Silapo 8 000 TV/0,8 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte  
Silapo 10 000 TV/1 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte  
Silapo 20 000 TV/0,5 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte  
Silapo 30 000 TV/0,75 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte  
Silapo 40 000 TV/1 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

epoetinas zeta

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Silapo ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Silapo
3. Kaip vartoti Silapo
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Silapo
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### 1. Kas yra Silapo ir kam jis vartojamas

Silapo sudėtyje yra aktyviosios medžiagos epoetino zeta – baltymo, kuris skatina kaulų čiulpus gaminti daugiau hemoglobino (deguonį pernešančią medžiagą) pernešančių raudonųjų kraujo kūnelių. Epoetinas zeta yra žmogaus baltymo eritropoetino kopija ir veikia taip pat.

#### • Silapo skirtas inkstų ligos sukeltai simptominei anemijai gydyti

- vaikams, kuriems taikoma hemodializė;
- suaugusiesiems, kuriems taikoma hemodializė arba peritoninė dializė;
- suaugusiesiems sunkiai anemijai gydyti, kuriems dar netaikoma dializė.

Jei sergate inkstų liga ir jūsų inkstai negamina pakankamai eritropoetino (būtino raudoniesiems kraujo kūneliams gaminti), jums gali trūkti raudonųjų kraujo kūnelių. Silapo skiriamas kaulų čiulpams stimuliuoti, kad jie gamintų daugiau raudonųjų kraujo kūnelių.

- **Silapo skirtas anemijai gydyti suaugusiesiems, kuriems taikoma minkštųjų audinių navikų, piktybinės limfomos arba dauginės mielomos (kaulų čiulpu vėžio) chemoterapija ir gali reikėti kraujo perpylimo.** Silapo gali sumažinti kraujo perpylimo poreikį tokiems pacientams.

- **Silapo skirtas vidutinio sunkumo anemijai gydytisuaugusiesiems, kuriems prieš operaciją imamas ir kaupiamas kraujas**, kad operacijos metu ar po jos būtų galima perpilti pacientui jo paties kraujo. Silapo stimuliuoja raudonųjų kraujo kūnelių gamybą, todėl gydytojai gali paimti iš šių asmenų daugiau kraujo.
- **Silapo skirtas vidutinio sunkumo anemijai gydyti suaugusiesiems, kuriems numatyta atlikti didelę ortopedinę operaciją** (pvz., klubo ar kelio sąnario pakeitimo operacijas), kad sumažėtų potenciali būtinybė perpilti kraują.
- **Silapo skirtas anemijai gydyti suaugusiesiems, sergantiems kaulų čiulpų sutrikimu, dėl kurio nutrūksta kraujo kūnelių gamyba (mielodisplaziniai sindromais)**. Silapo gali sumažinti kraujo perpylimo poreikį.

## 2. Kas žinotina prieš vartojant Silapo

### Silapo vartoti negalima

- **Jeigu yra alergija** epoetinui zeta arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- **Jeigu Jums diagnozuota tikroji raudonųjų kraujo kūnelių aplazija** (kai kaulų čiulpai negali pagaminti pakankamai raudonųjų kraujo kūnelių) po ankstesnio gydymo bet koku vaistu, stimuliuojančiu eritrocitų gamybą (įskaitant Silapo). Žr. 4 skyrių.
- **Jeigu Jūsų kraujospūdis labai aukštas** ir jo nepavyksta pakankamai kontroliuoti vaistais.
- Siekiant stimuliuoti raudonųjų kraujo kūnelių gamybą (kad gydytojai galėtų paimti iš Jūsų daugiau kraujo), **jei Jums negalima perpilti Jūsų paties kraujo** operacijos metu ar po jos.
- **Jeigu Jums numatyta atlikti didelę planinę ortopedinę operaciją** (pvz., yra numatyta klubo ar kelio sąnario operacija) ir Jūs:
  - sergate sunkia širdies liga
  - turite sunkių venų ir arterijų sutrikimų;
  - neseniai patyrėte širdies priepuolį arba insultą;
  - negalite vartoti kraują skystinančių vaistų.

Silapo gali Jums netikti. Pasitarkite su gydytoju. Vartojant Silapo kai kuriems pacientams reikia vaistų kraujo krešėjimo rizikai sumažinti. **Jei negalite vartoti kraują krešėjimą stabdančių vaistų, nevartokite Silapo.**

### Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju prieš vartodami Silapo.

**Silapo ir kiti raudonųjų kraujo kūnelių gamybą stimuliuojantys vaistai gali padidinti kraujo krešulių susidarymo riziką visiems pacientams. Ši rizika gali būti didesnė, jei Jums būdingi kiti rizikos veiksniai**, susiję su kraujo krešulių atsiradimu (*pavyzdžiui, esate turėję kraujo krešulį praeityje arba turite antsvorio, sergate diabetu, širdies liga arba ilgai negalite vaikščioti dėl operacijos ar ligos*). Pasakykite savo gydytojui apie visus tokius dalykus. Gydytojas padės nuspręsti, ar Silapo jums tinka.

**Pasitarkite su gydytoju**, jei jums tinka bet kuris iš toliau nurodytų atvejų. Galbūt vis tiek galėsite vartoti, bet pirmiausia aptarkite tai su gydytoju:

- **Jeigu žinote, kad Jums yra arba yra buvę:**
  - aukštas kraujospūdis;
  - epilepsijos priepuolių ar traukulių;
  - kepenų ligų;
  - kitų prižasčių sukelta mažakraujystė;
  - porfirija (retas kraujo sutrikimas).

- **Jeį sergate lėtinį inkstų nepakankamumu** ir ypač jei netinkamai reaguojate į Silapo, gydytojas patikrins Silapo dozę, nes pakartotinis Silapo dozės didinimas, jei netinkamai reaguojate į gydymą, gali padidinti riziką, kad kils širdies arba kraujagyslių problema, taip pat gali padidėti miokardo infarkto, insulto ir mirties rizika.
- **Jeį sergate vėžiu**, atmintkite, kad raudonųjų kraujo kūnelių gamybą skatinantys vaistai (pvz., Silapo) gali veikti kaip augimą skatinantys veiksniai ir todėl teoriškai gali paskatinti vėžio progresavimą. **Priklausomai nuo konkrečios situacijos, Jums gali labiau tikti kraujo perpylimas. Aptarkite tai su gydytoju.**
- **Jeį sergate vėžiu**, atmintkite, kad Silapo vartojimas gali būti susijęs su trumpesniu išgyvenamumu ir didesne mirties rizika galvos ir kaklo vėžiu bei metastazavusiu krūties vėžiu sergantiems pacientams, kuriems taikoma chemoterapija.
- Taikant gydymą epoetinais pranešta apie **sunkias odos reakcijas**, įskaitant Stivenso-Džonsono sindromą (SDS) ir toksinę epidermio nekrolizę (TEN).

SDS ir (arba) TEN iš pradžių gali pasireikšti liemens srityje atsirandančiu židiniu išbėrimu rausvomis dėmėmis arba apskritais išbėrimo lopais, kurių viduryje dažnai iškyla pūslelė. Taip pat gali atsirasti opelės burnoje, ryklėje, nosyje, ant lyties organų ir akių (raudonos ir pabrinkusios akys). Prieš atsirandant šiems sunkiems odos išbėrimams dažnai pasireiškia karščiavimas ir (arba) į gripą panašūs simptomai. Išbėrimas gali progresuoti: išplitusiame plote luptis oda ir gali išsivystyti gyvybei pavojingos komplikacijos.

Jeį Jums pasireiškė sunkus išbėrimas ar kitų iš šių su oda susijusių simptomų, nutraukite Silapo vartojimą ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba į gydymo įstaigą.

**Specialus atsargumas būtinas dėl kitų raudonųjų kraujo ląstelių gamybą stimuliuojančių vaistų** Silapo yra vienas iš vaistų, kurie raudonųjų kraujo ląstelių gamybą stimuliuoja panašiai, kaip žmogaus baltymas eritropoetinas. Jūsų sveikatos priežiūros specialistas visuomet įregistruos tą vaistą, kurį Jūs vartojate.

Jeį gydymo metu Jums paskirtas kitas nei Silapo šios grupės vaistas, prieš jo vartojant pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

#### **Kiti vaistai ir Silapo**

Jeigu vartojate, neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

**Jeigu vartojate vaisto, vadinamo ciklosporinu** (jis skiriamas, pavyzdžiui, po inkstų persodinimo), gydymo vaistu Silapo metu gydytojas gali Jus nukreipti kraujo tyrimui – ciklosporino koncentracijai tikrinti.

**Geležies papildai ir kitos kraują stimuliuojančios medžiagos** gali padidinti Silapo veiksmingumą. Jūsų gydytojas nuspręs, ar turite jų vartoti.

**Jeį lankotės ligoninėje, klinikoje ar pas šeimos gydytoją**, pasakykite, kad jums taikomas gydymas Silapo vaistu. Tai gali būti svarbu kitų sutrikimų gydymui arba tyrimų rezultatams.

#### **Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas**

**Svarbu pranešti gydytojui**, jei jums tinka toliau nurodytos sąlygos. Galbūt vis tiek galėsite vartoti Silapo, bet pirmiausia aptarkite tai su gydytoju.

- Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju ar vaistininku.

Duomenų apie Silapo poveikį vaisingumui nėra.



### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Poveikio vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta.

### **Silapo sudėtyje yra fenilalanino**

Kiekvienoje šio vaisto dozavimo vienetė yra iki 0,5 mg fenilalanino. Fenilalaninas gali būti kenksmingas sergantiems fenilketonurija, reta genetinė liga, kuria sergant fenilalaninas kaupiasi organizme, nes organizmas negali jo tinkamai pašalinti.

### **Silapo sudėtyje yra natrio**

Šio vaisto dozavimo vienetė yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

## **3. Kaip vartoti Silapo**

**Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas.** Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

**Jūsų gydytojas atliko kraujo tyrimus** ir nusprendė, kad jums reikia Silapo.

Silapo gali būti vartojamas injekcijomis:

- **Leidžiant** į veną arba per prie venos prijungtą vamzdelį.
- **Arba** po oda.

Kaip bus atliekamos Silapo injekcijos, nuspręs gydytojas. Paprastai injekcijas atlieka gydytojas, slaugytojas ar kitas sveikatos priežiūros specialistas. Priklausomai nuo gydymo Silapo priešasčių, kai kurie asmenys vėliau gali išmokti susileisti vaisto po oda patys: žr. skyrių *Instrukcijos, kaip susileisti Silapo patiemis*.

Silapo vartoti negalima:

- Pasibaigus nurodytam tinkamumo laikui, nurodytam etiketėje ir ant išorinės dėžutės;
- jei žinote arba manote, kad vaistas galėjo būti atsitiktinai užšaldytas arba
- jei buvo sugedęs šaldytuvas.

Jums skirta Silapo dozė priklauso nuo kūno svorio kilogramais. Jūsų anemijos priežastis taip pat yra svarbus veiksnys gydytojui priimant sprendimą dėl tinkamos dozės.

**Jūsų gydytojas reguliariai tikrins jūsų kraujospūdį**, kol vartosite Silapo.

### **Inkstų ligomis sergantys asmenys**

- Gydytojas palaikys 10–12 g/dl hemoglobino koncentracijos lygį Jūsų kraujyje, nes aukštas hemoglobino lygis gali padidinti kraujo krešulių susidarymo ir mirties riziką. Vaikų hemoglobino lygis turi būti palaikomas tarp 9,5 ir 11 g/dl.
- **Rekomenduojama pradinė Silapo dozė** suaugusiesiems ir vaikams yra 50 tarptautinių vienetų (TV) kilogramui (/kg) kūno svorio, leidžiamas kartus per savaitę.
- Pacientams, kuriems atliekama peritoninė dializė, Silapo galima skirti dukart per savaitę.
- Suaugusiesiems ir vaikams Silapo skiriamas kaip injekcija į veną arba per prie venos prijungtą vamzdelį. Jei tokia prieiga (į veną arba per vamzdelį) nesudaryta, gydytojas gali nuspręsti, kad Silapo reikia leisti po oda. Tai taikoma pacientams, kuriems atliekama dializė, ir pacientams, kuriems dializė dar neatliekama.
- Gydytojas reguliariai nukreips Jus atlikti kraujo tyrimus, kad patikrintų anemijos atsaką ir gali keisti dozę, paprastai ne dažniau nei kas keturias savaites. Reikia vengti hemoglobino lygio padidėjimo daugiau nei 2 g/dl per keturias savaites.
- Kai anemija bus išgydyta, gydytojas ir toliau reguliariai atliks jūsų kraujo tyrimus. Silapo dozė ir vartojimo dažnis gali būti toliau keičiami, siekiant palaikyti atsaką į gydymą. Gydytojas skirs mažiausią veiksmingą dozę, leidžiančią kontroliuoti anemijos simptomus.
- Jei netinkamai reaguojate į Silapo, gydytojas patikrins dozę ir praneš, jei reikės ją pakeisti.

- Jei taikomas didesnis Silapo dozavimo intervalas (vaisto gaunate rečiau nei kartą per savaitę), gali nepavykti išlaikyti tinkamą hemoglobino lygį ir gali reikėti padidinti Silapo dozę arba vartojimo dažnį.
- Prieš gydymą Silapo ir gydymo metu Jums gali būti duodama geležies papildų, kad gydymas būtų veiksmingesnis.
- Jei pradėjus gydymą Silapo vaistu Jums atliekama dializė, gali reikėti koreguoti dializės režimą. Tai spręs Jūsų gydytojas.

#### **Suaugusieji, kuriems taikoma chemoterapija**

- Gydytojas gali pradėti skirti Jums Silapo, jeigu hemoglobino koncentracija Jūsų kraujyje yra 10 g/dl arba mažesnė.
- Gydytojas stengsis palaikyti 10–12 g/dl hemoglobino koncentraciją Jūsų kraujyje, nes aukštesnis hemoglobino lygis gali padidinti kraujo krešulių susidarymo ir mirties riziką.
- Pradinė dozė yra 150 TV vienam kilogramui kūno svorio tris kartus per savaitę arba 450 TV vienam kilogramui kūno svorio kartą per savaitę.
- Silapo skiriamas injekcijomis po oda.
- Gydytojas gali nurodyti atlikti kraujo tyrimus ir keisti dozę priklausomai nuo to, kaip anemija reaguoja į gydymą Silapo.
- Prieš gydymą Silapo ir gydymo metu Jums gali būti duodama geležies papildų, kad gydymas būtų veiksmingesnis.
- Paprastai reikia tęsti gydymą Silapo vieną mėnesį po chemoterapijos pabaigos.

#### **Suaugusieji, kaupiantys savo kraują**

- **Rekomenduojama dozė** yra 600 TV vienam kilogramui kūno svorio dukart per savaitę.
- Silapo leidžiamas į veną iškart po kaupiamo kraujo davimo; tai daroma 3 savaites prieš operaciją.
- Prieš gydymą vaistu Silapo ir gydymo metu Jums gali reikėti vartoti geležies papildų, didinančių jo veiksmingumą.

#### **Suaugusieji, kuriems numatyta atlikti didelę ortopedinę operaciją**

- **Rekomenduojama dozė** yra 600 TV vienam kilogramui kūno svorio kartą per savaitę.
- Silapo injekcijos po oda atliekamos kiekvieną savaitę tris savaites iki operacijos ir operacijos dieną.
- Jei yra medicininis poreikis sumažinti laiką iki operacijos, Jums bus skirta kasdienė 300 TV/kg dozė dešimt parų prieš operaciją, operacijos dieną ir keturias paras po operacijos.
- Jeigu kraujo tyrimai rodo per didelę hemoglobino koncentraciją prieš operaciją, gydymas bus nutrauktas.
- Prieš gydymą Silapo ir gydymo metu Jums gali būti duodama geležies papildų, kad gydymas būtų veiksmingesnis.

#### **Suaugusieji, sergantys mielodisplaziniu sindromu**

- Gydytojas gali pradėti gydymą Silapo, jeigu hemoglobino koncentracija Jūsų kraujyje yra 10 g/dl arba mažesnė. Gydymo paskirtis – palaikyti hemoglobino koncentraciją nuo 10 iki 12 g/dl, nes esant didesniai hemoglobino lygiui gali padidėti krešulių susidarymo ir mirties rizika.
- Silapo skirtas leisti po oda.
- Pradinė dozė – 450 TV vienam kilogramui kūno masės vieną kartą per savaitę.
- Gydytojas skirs kraujo tyrimus ir galės keisti dozę, atsižvelgdamas į tai, kaip anemija reaguoja į gydymą Silapo.

#### **Instrukcijos, kaip susileisti Silapo patiemis**

Gydymo pradžioje Silapo paprastai suleidžia gydytojas arba slaugytojas. Vėliau gydytojas gali pasiūlyti, kad Jūs arba Jūsų globėjas išmoktumėte suleisti jo po oda patys.

- **Nebandykite susileisti vaisto patys, kol gydytojas arba slaugytojas neišmokė, kaip tai reikia daryti.**
- **Silapo visada vartokite tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba slaugytojas.**

- **Vartokite Silapo, tik jei jis buvo laikomas tinkamai – žr. 5 skyrių *Kaip laikyti Silapo*.**
- **Prieš vartojimą palikite Silapo švirkštą padėtą, kol jis sušils iki kambario temperatūros. Paprastai tai trunka 15–30 minučių.**

**Kiekvienu švirkštu galima vartoti tik vieną Silapo dozę.**

Jei Silapo leidžiamas po oda, paprastai vienos injekcijos metu sušvirkščiamas ne daugiau kaip vienas mililitras (1 ml).

Silapo vartojamas vienas, jis nemišomas su jokiais kitais injekciniais skysčiais.

**Silapo švirkštų kratyti negalima.** Ilgalaikis stiprus kratymas gali pažeisti vaistą. Jei vaistas buvo smarkiai kratomas, jo nevartokite.

#### **Kaip pačiam susileisti vaistą užpildytu švirkštu**

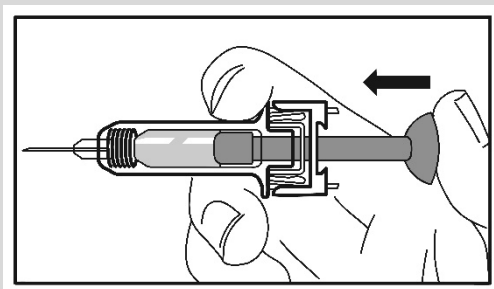
- Išimkite švirkštą iš šaldytuvo. Skystis turi sušilti iki kambario temperatūros. Laukdami, kol bus pasiekta kambario temperatūra, švirkšto adatos gaubtelio nenuimkite.
- Patikrinkite švirkštą, kad įsitiktumėte, jog dozė yra teisinga, tinkamumo laikas nepasibaigęs, nėra pažeidimų ir skystis yra skaidrus bei neužšalęs.
- Pasirinkite injekcijos vietą. Tinkamos injekcijos vietos yra viršutinė šlaunies dalis ir pilvo sritis (tačiau ne bamba). Injekcijos vietą kiekvieną dieną reikia keisti.
- Nusiplaukite rankas. Injekcijos vietą dezinfekuokite antiseptiniu tamponu.
- Užpildytą švirkštą laikykite už jo korpuso, gaubtelio uždengta adata turi būti nukreipta aukštyn.
- Negalima laikyti už stūmoklio viršūnės, stūmoklio ar adatos gaubtelio.
- Niekada netraukite stūmoklio atgal.
- Adatos gaubtelio nuo švirkšto nenuimkite tol, kol nebūsirengę susileisti vaisto.
- Nuimkite gaubtelį nuo švirkšto laikydami švirkštą už korpuso ir atsargiai traukdami gaubtelį, jo nesukiodami. Nestumkite stūmoklio, nelieskite adatos ir nekratykite švirkšto.
- Nykščiu ir smiliumi suimkite odą į klostę. Odos nespauskite.
- Įsmeikite visą adatą. Gydytojas ar slaugytojas Jums galėjo parodyti, kaip tai padaryti.
- Nykščiu iki galo sustumkite stūmoklį, kad būtų sušvirkštas visas skystis. Stumkite lėtai ir tolygiai, oda turi išlikti suimta į klostę.
- Stūmoklį sustūmę iki galo, ištraukite adatą ir paleiskite odą.
- Ištraukus adatą iš odos, injekcijos vieta gali šiek tiek kraujuoti. Tai normalu. Injekcijos vietą po sušvirkštimo kelias sekundes galite palaikyti prispaudę antiseptiniu tamponu.
- Panaudotą švirkštą išmeskite į aštrių atliekų talpyklę. Nebandykite vėl uždėti adatos gaubtelio.
- Panaudotų švirkštų niekada nemeskite į buitinių atliekų talpyklę.

#### **Kaip pačiam susileisti vaistą užpildytu švirkštu**

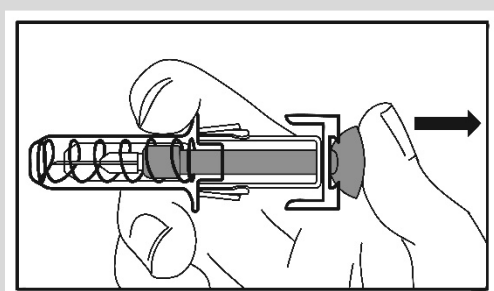
Jūsų užpildytas švirkštas turi prijungtą pasyvų adatos apsaugos prietaisą, kuris skirtas apsaugoti nuo sužeidimo adata.

- Išimkite švirkštą iš šaldytuvo. Skystis turi sušilti iki kambario temperatūros. Laukdami, kol bus pasiekta kambario temperatūra, švirkšto adatos gaubtelio nenuimkite.
- Patikrinkite švirkštą, kad įsitiktumėte, jog dozė yra teisinga, tinkamumo laikas nepasibaigęs, nėra pažeidimų ir skystis yra skaidrus bei neužšalęs.
- Pasirinkite injekcijos vietą. Tinkamos injekcijos vietos yra viršutinė šlaunies dalis ir pilvo sritis (tačiau ne bamba). Injekcijos vietą kiekvieną dieną reikia keisti.
- Nusiplaukite rankas. Injekcijos vietą dezinfekuokite antiseptiniu tamponu.
- Užpildytą švirkštą laikykite už jo korpuso, gaubtelio uždengta adata turi būti nukreipta aukštyn.
- Negalima laikyti už stūmoklio viršūnės, stūmoklio ar adatos gaubtelio.
- Niekada netraukite stūmoklio atgal.
- Adatos gaubtelio nuo užpildyto švirkšto nenuimkite tol, kol nebūsirengę susileisti vaisto.
- Nuimkite gaubtelį nuo švirkšto laikydami švirkštą už korpuso ir atsargiai traukdami gaubtelį, jo nesukiodami. Nestumkite stūmoklio, nelieskite adatos ir nekratykite švirkšto.
- Nykščiu ir smiliumi suimkite odą į klostę. Odos nespauskite.

- Įsmeikite visą adatą. Gydytojas ar slaugytojas Jums galėjo parodyti, kaip tai padaryti.
- Spauskite stūmoklį, pirštu laikydami kraštą, kol bus sušvirksčia visa dozė. Adatos apsauga NEBUS suaktyvinta tol, kol nebus sušvirksčia VISA dozė.



- Stūmoklį sustūmę iki galo, ištraukite adatą ir paleiskite odą.
- Paleiskite stūmoklį ir leiskite švirksčiui judėti aukštyn tol, kol visa adata bus apsaugota ir užsifiksuos vietoje.



- Ištraukus adatą iš odos, injekcijos vieta gali šiek tiek kraujuoti. Tai normalu. Injekcijos vietą po sušvirksčimo kelias sekundes galite palaikyti prispaudę antiseptiniu tamponu.
- Panaudotą švirksčią išmeskite į aštrių atliekų talpyklę. Nebandykite vėl uždėti adatos gaubtelio.
- Panaudotų švirksčių niekada nemeskite į buitinių atliekų talpyklę.

### **Ką daryti pavartojus per didelę Silapo dozę?**

Nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui, jei manote, kad Jums sušvirksčia per daug Silapo. Šalutinis poveikis dėl Silapo perdozavimo mažai tikėtinas.

### **Pamiršus pavartoti Silapo**

Atlikite kitą injekciją, kai tik prisiminsite. Jei iki kitos injekcijos liko mažiau nei para, nepaisykite pamirštos injekcijos ir laikykitės įprasto grafiko. Negalima leisti dvigubos dozės, kad kompensuotumėte praleistą dozę.

### **Jei sergate hepatitu C ir vartojate interferoną bei ribaviriną**

Aptarkite tai su gydytoju, nes epoetino zeta vartojimas su interferonu ir ribavirinu sumažina veiksmingumą ir retais atvejais atsiranda sutrikimas, vadinamas tikrąja raudonųjų kraujo kūnelių aplazija (TRKKA) – tai sunki anemijos forma. Silapo nėra patvirtintas su hepatitu C susijusiai anemijai kontroliuoti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, slaugytoją arba vaistininką

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Jeigu pasireiškia kuris nors iš toliau išvardyto šalutinio poveikio, **nedelsdami pasakykite savo gydytojui arba slaugytojui.**

Pranešta apie sunkius odos išbėrimus, susijusius su gydymu epoetinu, įskaitant Stivenso-Džonsono sindromą (SDS) ir toksinę epidermio nekrolizę (TEN). Jie gali pasireikšti liemens srityje atsirandančiomis rausvomis dėmelėmis arba apskritais išbėrimų lopais, kurių viduryje dažnai iškyla pūslelė, odos lupimusi, burnos, ryklės, nosies, lyties organų ir akių opelėmis, o prieš tai gali pasireikšti karščiavimas ir į gripą panašūs simptomai. Jei jums pasireiškia šių simptomų, nutraukite Silapo vartojimą ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba gydymo įstaigą. Taip pat žr. 2 skyrių.

Labai dažnas: gali pasireikšti daugiau negu 1 iš 10 žmonių.

- **Viduriavimas.**
- **Nemalonūs pojūčiai pilve.**
- **Vėmimas.**
- **Karščiavimas.**
- Gauta pranešimų, kad sergantiems inkstų ligomis, bet dar nedializuojamiems pacientams pasireiškia **kvėpavimo takų paburkimas**, pvz., nosies užgulimas, gerklės skausmas.

Dažnas: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių.

- **Kraujospūdžio padidėjimas.** Galvos skausmas, ypač staigus, veriantis, migreną primenantis galvos skausmas, **sumišimo pojūtis arba traukuliai** gali būti staigaus kraujospūdžio padidėjimo požymiai. Jį reikia skubiai gydyti. Kraujospūdžiui padidėjus, gali reikėti gydyti vaistais (arba keisti Jūsų jau vartojamų vaistų nuo didelio kraujospūdžio dozę).
- **Kraujo krešuliai** (įskaitant giliųjų venų trombozę ir emboliją), kuriems gali būti reikalingas skubus gydymas. Jums gali pasireikšti **krūtinės skausmas, dusulys, taip pat skausmingas patinimas ir paraudimas, paprastai kojose**, kaip simptomai.
- **Kosulys.**
- **Odos išbėrimas, kuris gali būti alerginės reakcijos pasekmė.**
- **Kaulų ir raumenų skausmas.**
- **Į gripą panašūs simptomai**, tokie kaip galvos skausmas, sąnarių gėla ir skausmas, bendrojo pobūdžio silpnumas, šaltkrėtis, nuovargis ir galvos svaigimas. Jie dažniau pasireiškia pradėjus gydymą. Jeigu šie simptomai jums pasireiškė injekcijos į veną metu, tai lėtas vaistų leidimas ateityje gali padėti jums jų išvengti.
- **Paraudimas, deginimas ir skausmas injekcijos vietoje**
- **Kulkšnių, pėdų ar pirštų patinimas**
- **Rankų ar kojų skausmas**

Nedažnas: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių.

- **Didelis kalio kiekis kraujyje**, kuris gali sukelti širdies ritmo sutrikimą (tai labai dažnai pasireiškia dializuojamiems pacientams).
- **Traukuliai.**
- **Nosies ar kvėpavimo takų užsikimšimas.**
- **Alerginė reakcija**
- **Dilgėlinė.**

Retas: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 žmonių.

- **Tikroji raudonųjų kraujo kūnelių aplazija (TRKKA)**  
TRKKA yra liga, kai kaulų čiulpai negali gaminti pakankamai raudonųjų kraujo kūnelių. TRKKA sukelia **staigią ir vidutinio sunkumo anemiją. Simptomai yra:**
  - **neįprastas nuovargis,**
  - **apsvaigimas,**
  - **dusulys.**

Pranešimai apie TRKKA buvo retai ir dažniausiai apie pacientus, sergančius inkstų ligomis, kurie buvo gydyti nuo mėnesio iki metų Silapo ir kitais vaistais, kurie skatina raudonųjų kraujo kūnelių gamybą.

- Mažų kraujo kūnelių (vadinamų trombocitais), kurie paprastai siejami su kraujo krešulių susiformavimu, padaugėjimas pradėjus gydymą. Jūsų gydytojas tai įvertins.

- Sunkios alerginės reakcijos, kurios gali būti:
  - veido, lūpų, burnos, liežuvio ar ryklės patinimas,
  - sunkumas ryti ar kvėpuoti,
  - niežintis išbėrimas.(dilgėlinė).
- Problema su krauju, kas gali sukelti skausmą, tamsios spalvos šlapimą ar padidėjusį odos jautrumą saulei (porfirija).

Jeigu jums atliekama hemodializė:

- **Kraujo krešuliai** (trombozė) gali susidaryti jūsų dializės šunte. Tai labiau tikėtina, jeigu jūsų kraujo spaudimas žemas arba jei yra fistulės komplikacijų.
- **Kraujo krešuliai** taip pat gali susidaryti jūsų hemodializės sistemoje. Jūsų gydytojas nuspręs ar padidinti heparino dozę dializės metu.

**Pasakykite savo gydytojui nedelsiant** jeigu žinote apie bet kurį iš šių šalutinių poveikių, arba jūs pastebėjote juos gydymo Silapo metu.

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, slaugytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Silapo**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir etiketės po „Tinka iki“ / „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos..

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Galite išimti Silapo iš šaldytuvo ir laikyti jį kambario temperatūroje (iki 25 °C) ne ilgiau kaip 3 dienas. Kai švirkštas išimamas iš šaldytuvo ir sušyla iki kambario temperatūros (iki 25 °C), reikia suvartoti jį per 3 dienas arba išmesti.

Negalima užšaldyti arba kratyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Pastebėjus, kad pažeistas sandarus uždoris arba pasikeitė skysčio spalva arba matosi nuosėdų, šio vaisto vartoti negalima. Jei pastebite bet kurį iš šių požymių, vaistą išmeskite .

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba kartu su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **Silapo sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra epoetinas zeta (gaminamas rekombinantinės DNR technologijos būdu KŽK ląstelių linijoje).

*Silapo 1 000 TV/0,3 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte*

Viename 0,3 ml injekcinio tirpalo užpildytame švirkšte yra 1 000 tarptautinių vienetų (TV) epoetino zeta (rekombinantinio žmogaus eritropoetino). 1 ml tirpalo yra 3 333 TV epoetino zeta.

Silapo 2 000 TV/0,6 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Viename 0,6 ml injekcinio tirpalo užpildytame švirkšte yra 2 000 tarptautinių vienetų (TV) epoetino zeta (rekombinantinio žmogaus eritropoetino). 1 ml tirpalo yra 3 333 TV epoetino zeta.

Silapo 3 000 TV/0,9 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Viename 0,9 ml injekcinio tirpalo užpildytame švirkšte yra 3 000 tarptautinių vienetų (TV) epoetino zeta (rekombinantinio žmogaus eritropoetino). 1 ml tirpalo yra 3 333 TV epoetino zeta.

Silapo 4 000 TV/0,4 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Viename 0,4 ml injekcinio tirpalo užpildytame švirkšte yra 4 000 tarptautinių vienetų (TV) epoetino zeta (rekombinantinio žmogaus eritropoetino). 1 ml tirpalo yra 10 000 TV epoetino zeta.

Silapo 5 000 TV/0,5 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Viename 0,5 ml injekcinio tirpalo užpildytame švirkšte yra 5 000 tarptautinių vienetų (TV) epoetino zeta (rekombinantinio žmogaus eritropoetino). 1 ml tirpalo yra 10 000 TV epoetino zeta.

Silapo 6 000 TV/0,6 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Viename 0,6 ml injekcinio tirpalo užpildytame švirkšte yra 6 000 tarptautinių vienetų (TV) epoetino zeta (rekombinantinio žmogaus eritropoetino). 1 ml tirpalo yra 10 000 TV epoetino zeta.

Silapo 8 000 TV/0,8 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Viename 0,8 ml injekcinio tirpalo užpildytame švirkšte yra 8 000 tarptautinių vienetų (TV) epoetino zeta (rekombinantinio žmogaus eritropoetino). 1 ml tirpalo yra 10 000 TV epoetino zeta.

Silapo 10 000 TV/1 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Viename 1 ml injekcinio tirpalo užpildytame švirkšte yra 10 000 tarptautinių vienetų (TV) epoetino zeta (rekombinantinio žmogaus eritropoetino). 1 ml tirpalo yra 10 000 TV epoetino zeta.

Silapo 20 000 TV/0,5 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Viename 0,5 ml injekcinio tirpalo užpildytame švirkšte yra 20 000 tarptautinių vienetų (TV) epoetino zeta (rekombinantinio žmogaus eritropoetino). 1 ml tirpalo yra 40 000 TV epoetino zeta.

Silapo 30 000 TV/0,75 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Viename 0,75 ml injekcinio tirpalo užpildytame švirkšte yra 30 000 tarptautinių vienetų (TV) epoetino zeta (rekombinantinio žmogaus eritropoetino). 1 ml tirpalo yra 40 000 TV epoetino zeta.

Silapo 40 000 TV/1 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Viename 1 ml injekcinio tirpalo užpildytame švirkšte yra 40 000 tarptautinių vienetų (TV) epoetino zeta (rekombinantinio žmogaus eritropoetino). 1 ml tirpalo yra 40 000 TV epoetino zeta.

- Pagalbinės medžiagos yra dinatrio fosfatas dihidratas, natrio-divandenilio fosfatas dihidratas, natrio chloridas, kalcio chloridas dihidratas, polisorbato 20, glicinas, leucinas, izoleucinas, treoninas, glutamo rūgštis, fenilalaninas, injekcinis vanduo, natrio hidroksidas (pH reguliavimui), vandenilio chlorido rūgštis (pH reguliavimui).

### **Silapo išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Silapo yra skaidrus ir bespalvis injekcinis tirpalas. Jis tiekiamas skaidraus stiklo švirkštuose su pritvirtinta injekcine adata.

Užpildytuose švirkštuose yra 0,3–1 ml tirpalo, priklausomai nuo epoetino zeta kiekio (žr. „Silapo sudėtis“).

Vienoje pakuotėje yra 1, 4 arba 6 užpildyti švirkštai su arba be adatos apsaugos ar adatos gaubtelio prietaiso.

**Registruotojas**

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

**Gamintojas**

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m. {mėnesio} mėn.}.**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.