

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Silapo 1 000 UI/0,3 ml soluție injectabilă în seringă preumplută
Silapo 2 000 UI/0,6 ml soluție injectabilă în seringă preumplută
Silapo 3 000 UI/0,9 ml soluție injectabilă în seringă preumplută
Silapo 4 000 UI/0,4 ml soluție injectabilă în seringă preumplută
Silapo 5 000 UI/0,5 ml soluție injectabilă în seringă preumplută
Silapo 6 000 UI/0,6 ml soluție injectabilă în seringă preumplută
Silapo 8 000 UI/0,8 ml soluție injectabilă în seringă preumplută
Silapo 10 000 UI/1 ml soluție injectabilă în seringă preumplută
Silapo 20 000 UI/0,5 ml soluție injectabilă în seringă preumplută
Silapo 30 000 UI/0,75 ml soluție injectabilă în seringă preumplută
Silapo 40 000 UI/1 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Silapo 1 000 UI/0,3 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

1 seringă preumplută cu 0,3 ml soluție injectabilă conține 1 000 unități internaționale (UI) epoetină zeta* (eritropoietină umană recombinantă). Soluția conține 3 333 UI epoetină zeta/ml.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare seringă preumplută conține 0,15 mg fenilalanină.

Silapo 2 000 UI/0,6 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

1 seringă preumplută cu 0,6 ml soluție injectabilă conține 2 000 unități internaționale (UI) epoetină zeta* (eritropoietină umană recombinantă). Soluția conține 3 333 UI epoetină zeta/ml.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare seringă preumplută conține 0,30 mg fenilalanină.

Silapo 3 000 UI/0,9 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

1 seringă preumplută cu 0,9 ml soluție injectabilă conține 3 000 unități internaționale (UI) epoetină zeta* (eritropoietină umană recombinantă). Soluția conține 3 333 UI epoetină zeta/ml.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare seringă preumplută conține 0,45 mg fenilalanină.

Silapo 4 000 UI/0,4 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

1 seringă preumplută cu 0,4 ml soluție injectabilă conține 4 000 unități internaționale (UI) epoetină zeta* (eritropoietină umană recombinantă). Soluția conține 10 000 UI epoetină zeta/ml.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare seringă preumplută conține 0,20 mg fenilalanină.

Silapo 5 000 UI/0,5 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

1 seringă preumplută cu 0,5 ml soluție injectabilă conține 5 000 unități internaționale (UI) epoetină zeta* (eritropoietină umană recombinantă). Soluția conține 10 000 UI epoetină zeta/ml.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare seringă preumplută conține 0,25 mg fenilalanină.

Silapo 6 000 UI/0,6 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

1 seringă preumplută cu 0,6 ml soluție injectabilă conține 6 000 unități internaționale (UI) epoetină zeta* (eritropoietină umană recombinantă). Soluția conține 10 000 UI epoetină zeta/ml.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare seringă preumplută conține 0,30 mg fenilalanină.

Silapo 8 000 UI/0,8 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

1 seringă preumplută cu 0,8 ml soluție injectabilă conține 8 000 unități internaționale (UI) epoetină zeta* (eritropoietină umană recombinantă). Soluția conține 10 000 UI epoetină zeta/ml.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare seringă preumplută conține 0,40 mg fenilalanină.

Silapo 10 000 UI/1 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

1 seringă preumplută cu 1 ml soluție injectabilă conține 10 000 unități internaționale (UI) epoetină zeta* (eritropoietină umană recombinantă). Soluția conține 10 000 UI epoetină zeta/ml.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare seringă preumplută conține 0,50 mg fenilalanină.

Silapo 20 000 UI/0,5 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

1 seringă preumplută cu 0,5 ml soluție injectabilă conține 20 000 unități internaționale (UI) epoetină zeta* (eritropoietină umană recombinantă). Soluția conține 40 000 UI epoetină zeta/ml.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare seringă preumplută conține 0,25 mg fenilalanină.

Silapo 30 000 UI/0,75 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

1 seringă preumplută cu 0,75 ml soluție injectabilă conține 30 000 unități internaționale (UI) epoetină zeta* (eritropoietină umană recombinantă). Soluția conține 40 000 UI epoetină zeta/ml.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare seringă preumplută conține 0,38 mg fenilalanină.

Silapo 40 000 UI/1 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

1 seringă preumplută cu 1,0 ml soluție injectabilă conține 40 000 unități internaționale (UI) epoetină zeta* (eritropoietină umană recombinantă). Soluția conține 40 000 UI epoetină zeta/ml.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare seringă preumplută conține 0,50 mg fenilalanină.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

*Eritropoietină umană recombinantă produsă prin tehnologie ADN recombinant pe linii de celule ovariene de hamster chinezesc (OHC).

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă în seringă preumplută (injecție).

Soluție limpede, incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Silapo este indicat pentru tratamentul anemiei simptomatice asociate cu insuficiența renală cronică (IRC):

- la adulți, copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 și 18 ani care efectuează hemodializă și la pacienți adulți care efectuează dializă peritoneală (vezi pct. 4.4).
- la adulți cu insuficiență renală care nu efectuează încă dializă pentru tratamentul anemiei severe de etiologie renală însoțită de simptome clinice la pacienți (vezi pct. 4.4).

Silapo este indicat la adulții cărora li se administrează chimioterapie pentru tumori solide, limfoame maligne sau mielom multiplu, și la care efectuarea transfuziei prezintă risc din cauza stării generale a pacientului (de exemplu: boli cardiovasculare, anemie pre-existentă la inițierea chimioterapiei) pentru tratamentul anemiei și reducerea necesarului de transfuzii.

Silapo este indicat la adulții încadrați într-un program de pre-donare pentru creșterea producerii de sânge autolog. Tratamentul trebuie administrat numai pacienților cu anemie moderată (concentrația de hemoglobină [Hb] în intervalul de 10 până la 13 g/dl [6,2 până la 8,1 mmol/l], fără deficit de fier) dacă procedurile de conservare a sângelui nu sunt disponibile sau sunt insuficiente atunci când intervențiile chirurgicale electiv majore planificate necesită volume mari de sânge (4 sau mai multe unități de sânge pentru femei sau 5 sau mai multe unități pentru bărbați).

Silapo este indicat la adulții fără deficit de fier, înaintea intervențiilor chirurgicale ortopedice electiv majore, care au un risc potențial crescut de a prezenta complicații ale transfuziei pentru reducerea expunerii la transfuzii de sânge alogen. Utilizarea trebuie limitată la pacienții cu anemie moderată (de exemplu, intervalul concentrației de hemoglobină între 10 până la 13 g/dl sau 6,2 până la 8,1 mmol/l) care nu sunt încadrați într-un program de pre-donare de sânge autolog și la care se așteaptă pierderi de sânge moderate (900-1800 ml).

Silapo este indicat pentru tratamentul anemiei simptomatice (concentrația hemoglobinei de ≤ 10 g/dl) la adulți cu sindroame mielodisplazice primare (SMD) cu risc scăzut sau intermediar 1 care au eritropoietina plasmatică scăzută (< 200 mU/ml).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Silapo trebuie să fie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în abordarea terapeutică a pacienților cu indicațiile menționate mai sus.

Doze

Toate celelalte cauze ale anemiei (deficit de fier, acid folic sau vitamina B₁₂, intoxicație cu aluminiu, infecție sau inflamație, pierderi de sânge, hemoliză și fibroză a măduvei osoase de orice origine) trebuie evaluate și tratate înainte de inițierea tratamentului cu Silapo și când se decide creșterea dozei. Pentru a garanta o reacție optimă la Silapo, trebuie să se asigure depozite corespunzătoare de fier și trebuie administrate suplimente cu fier dacă este necesar (vezi pct. 4.4).

Tratamentul anemiei simptomatice la pacienți adulți, adolescenți și copii cu insuficiență renală cronică

Simptomele de anemie și sechelele acesteia pot varia în funcție de vârstă, sex și comorbidități asociate; se impune evaluarea, de către medic, a evoluției clinice și stării fiecărui pacient.

Intervalul recomandat pentru concentrația țintă a hemoglobinei este între 10 g/dl și 12 g/dl (6,2 până la 7,5 mmol/l). Silapo trebuie administrat pentru a crește concentrația hemoglobinei până la valori care să nu depășească 12 g/dl (7,5 mmol/l). Trebuie evitată o creștere a hemoglobinei mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) într-o perioadă de patru săptămâni. Dacă apare această creștere, trebuie făcute ajustări corespunzătoare ale dozei așa cum este prevăzut.

Datorită variabilității intra-individuale, se pot observa ocazional valori ale hemoglobinei individuale care depășesc sau sunt inferioare intervalului de concentrații țintă ale hemoglobinei pentru un anumit pacient. Variabilitatea valorilor hemoglobinei trebuie controlată prin ajustarea dozei, luând în considerare un interval de concentrație țintă al hemoglobinei cuprins între 10 g/dl (6,2 mmol/l) și 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Trebuie evitată menținerea pentru o perioadă lungă de timp a concentrației hemoglobinei peste 12 g/dl (7,5 mmol/l). Dacă hemoglobina crește cu mai mult de 2 g/dl (1,25 mmol/l) pe lună sau dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l) în mod sustinut, reduceți doza de Silapo cu 25%. Dacă hemoglobina depășește 13 g/dl (8,1 mmol/l), oprește tratamentul până când scade sub 12 g/dl (7,5 mmol/l) și apoi reinstituieți tratamentul cu Silapo la o doză cu 25% mai mică decât doza anterioară.

Pacienții trebuie atent monitorizați pentru a se asigura că se utilizează cea mai mică doză eficace aprobată de Silapo pentru a se obține controlul adecvat al anemiei și al simptomelor anemiei menținându-se în același timp o concentrație a hemoglobinei mai mică sau egală cu 12 g/dl (7,5 mmol/l).

La pacienții cu insuficiență renală cronică trebuie luate măsuri de precauție la creșterea dozelor agenților de stimulare a eritropoiezei (ESA - *erythropoiesis-stimulating agent*). La pacienții cu un răspuns slab al hemoglobinei la tratamentul cu ESA trebuie avute în vedere explicații alternative ale răspunsului slab (vezi pct 4.4 și 5.1).

Tratamentul cu Silapo este împărțit în două etape: faza de corecție și faza de întreținere.

Pacienți adulți care efectuează hemodializă

La pacienții care efectuează hemodializă, la care accesul intravenos este disponibil rapid, este preferabilă administrarea pe cale intravenoasă.

Faza de corecție

Doza inițială este de 50 UI/kg de 3 ori pe săptămână.

Dacă este necesar, se crește sau se scade doza cu 25 UI/kg (de 3 ori pe săptămână) până când se obține o concentrație de hemoglobină în intervalul de valori țintă cuprins între 10 g/dl și 12 g/dl (6,2 până la 7,5 mmol/l) (acest lucru trebuie să se facă în etape de minimum patru săptămâni).

Faza de întreținere

Doza săptămânală totală recomandată este între 75 UI/kg și 300 UI/kg.

Trebuie făcute ajustări corespunzătoare ale dozei pentru a menține valoarea țintă a hemoglobinei în cadrul intervalului dorit de concentrații între 10 g/dl și 12 g/dl (6,2 - 7,5 mmol/l)

Pacienții cu valoare inițială foarte mică de hemoglobină (< 6 g/dl sau < 3,75 mmol/l) pot necesita doze mai mari de întreținere decât pacienții cu anemie mai puțin severă (Hb > 8 g/dl sau > 5 mmol/l).

Pacienți adulți cu insuficiență renală care nu efectuează încă hemodializă

Atunci când accesul intravenos nu este disponibil rapid, Silapo poate fi administrat subcutanat.

Faza de corecție

Doza inițială este de 50 UI/kg, de 3 ori pe săptămână, urmată, dacă este necesar, de o creștere a dozei cu câte 25 UI/kg (de 3 ori pe săptămână) până când se atinge scopul dorit (acest lucru trebuie să se facă în etape de minimum patru săptămâni).

Faza de întreținere

În timpul fazei de întreținere, Silapo poate fi administrat fie de 3 ori pe săptămână, iar în cazul administrării subcutanate, o dată pe săptămână sau o dată la interval de 2 săptămâni.

Trebuie făcute ajustări corespunzătoare ale dozei și ale intervalelor de administrare a dozei pentru a menține valoarea hemoglobinei la concentrația dorită: hemoglobina între 10 g/dl și 12 g/dl (6,2 până la 7,5 mmol/l). Extinderea intervalelor de administrare a dozei poate necesita o creștere a dozei.

Doza maximă nu trebuie să depășească 150 UI/kg de 3 ori pe săptămână, 240 UI/kg (până la un maxim de 20000 UI) o dată pe săptămână, sau 480 UI/kg (până la un maxim de 40000 UI) o dată la fiecare 2 săptămâni.

Pacienți adulți care efectuează dializă peritoneală

Atunci când accesul intravenos nu este disponibil rapid, Silapo poate fi administrat subcutanat.

Faza de corecție

Doza inițială este de 50 UI/kg de 2 ori pe săptămână.

Faza de întreținere

Doza de întreținere recomandată este cuprinsă între 25 și 50 UI/kg, administrată de 2 ori pe săptămână în 2 doze egale.

Trebuie făcute ajustări corespunzătoare ale dozei pentru a menține valorile hemoglobinei la concentrația dorită între 10 g/dl și 12 g/dl (6,2 - 7,5 mmol/l).

Tratamentul pacienților adulți cu anemie indusă de chimioterapie

Simptomele de anemie și sechelele acesteia pot varia în funcție de vârstă, sex și complicațiile generale ale bolii; se impune evaluarea, de către medic, a evoluției clinice și stării fiecărui pacient.

Silapo trebuie administrat la pacienții cu anemie (de exemplu cu concentrația hemoglobinei ≤ 10 g/dl [6,2 mmol/l]).

Doza inițială este de 150 UI/kg, administrată subcutanat de 3 ori pe săptămână.

Alternativ, Silapo poate fi administrat subcutanat, sub forma unei doze inițiale de 450 UI/kg o dată pe săptămână.

Trebuie făcute ajustări corespunzătoare ale dozei pentru a menține concentrațiile de hemoglobină în cadrul intervalului dorit de concentrație între 10 g/dl și 12 g/dl (6,2 până la 7,5 mmol/l).

Datorită variabilității intra-individuale, se pot observa ocazional concentrații ale hemoglobinei individuale care depășesc sau sunt inferioare valorilor din intervalul dorit de concentrații ale hemoglobinei pentru un anumit pacient. Variabilitatea valorilor hemoglobinei trebuie controlată prin ajustarea dozei, luând în considerare un interval dorit de concentrații ale hemoglobinei cuprins între 10 g/dl (6,2 mmol/l) și 12 g/dl (7,5 mmol/l). Trebuie evitată menținerea pentru o perioadă lungă de timp a concentrației hemoglobinei peste 12 g/dl (7,5 mmol/l); sunt descrise mai jos ghidurile pentru ajustarea corespunzătoare a dozei când concentrațiile hemoglobinei depășesc 12 g/dl (7,5 mmol/l).

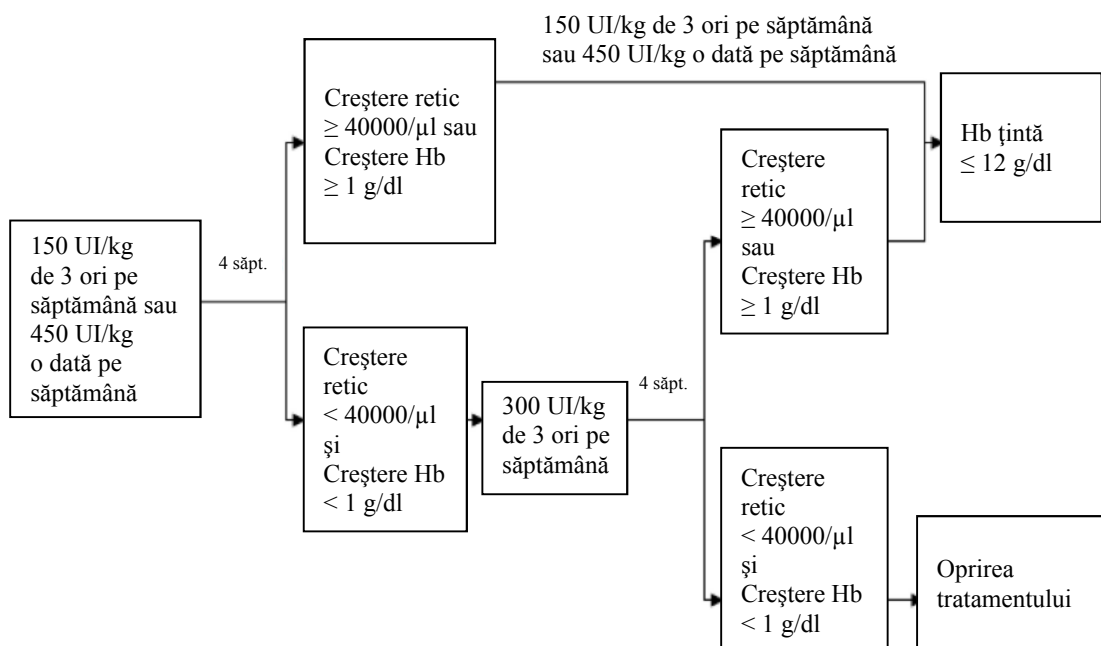
- Dacă, după 4 săptămâni de tratament, concentrația hemoglobinei a crescut cu cel puțin 1 g/dl (0,62 mmol/l) sau numărul de reticulocite a crescut $\geq 40\ 000$ celule/ μ l peste valoarea inițială, trebuie continuată administrarea dozei stabilite (150 UI/kg de 3 ori pe săptămână sau 450 UI/kg o dată pe săptămână).
- Dacă concentrația hemoglobinei a crescut < 1 g/dl ($< 0,62$ mmol/l), iar numărul de reticulocite a crescut cu $< 40\ 000$ celule/ μ l peste valoarea inițială, doza trebuie mărită la 300 UI/kg de 3 ori pe săptămână. Dacă, după încă 4 săptămâni de tratament la 300 UI/kg de 3 ori pe săptămână concentrația hemoglobinei a crescut ≥ 1 g/dl ($\geq 0,62$ mmol/l) sau numărul de reticulocite a crescut $\geq 40\ 000$ celule/ μ l, trebuie continuată administrarea unei doze de 300 UI/kg de 3 ori pe săptămână.
- Dacă concentrația valoarea hemoglobinei a crescut < 1 g/dl (0,62 mmol/l), iar numărul de reticulocite a crescut $< 40\ 000$ celule/ μ l peste valoarea inițială, este puțin probabil să apară un răspuns terapeutic și tratamentul trebuie întrerupt.

Ajustarea dozei pentru a menține concentrațiile de hemoglobină între 10 g/dl și 12 g/dl (6,2 până la 7,5 mmol/l)

Dacă concentrația hemoglobinei crește cu mai mult de 2 g/dl (1,25 mmol/l) pe lună sau dacă valoarea concentrației de hemoglobină depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l), reduceți doza de Silapo cu aproximativ 25 până la 50%.

Dacă valoarea concentrației de hemoglobină depășește 13 g/dl (8,1 mmol/l), se întrerupe tratamentul până când scade sub 12 g/dl (7,5 mmol/l) și apoi reîncepeți tratamentul cu Silapo cu o doză cu 25% mai mică decât doza anterioară.

Schema terapeutică recomandată este descrisă în următoarea diagramă*:



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

Pacienții trebuie monitorizați atent pentru a se asigura că este utilizată cea mai mică doză aprobată de ESA pentru a furniza controlul adecvat asupra simptomelor anemiei.

Tratamentul cu Silapo trebuie să continue până la o lună după sfârșitul chimioterapiei.

Tratamentul pacienților adulți la care urmează să se efectueze o intervenție chirurgicală, încadrați în programe de pre-donare de sânge autolog

Pacienților cu anemie ușoară (valoarea hematocritului cuprinsă între 33 și 39%), care necesită o cantitate de ≥ 4 unități de sânge predonat, trebuie să li se administreze intravenos Silapo 600 UI/kg de 2 ori pe săptămână, timp de 3 săptămâni înainte de intervenția chirurgicală. Silapo trebuie administrat la sfârșitul procedurii de donare de sânge.

Tratamentul pacienților adulți programați pentru intervenție chirurgicală ortopedică electivă majoră

Doza recomandată este de Silapo 600 UI/kg administrată subcutanat săptămânal, timp de trei săptămâni (ziua -21, -14 și -7) înainte de intervenția chirurgicală și în ziua intervenției chirurgicale.

În cazul în care există o nevoie medicală de a scurta intervalul de timp dinaintea operației la mai puțin de trei săptămâni, Silapo 300 UI/kg trebuie administrat subcutanat zilnic, timp de 10 zile consecutiv, înainte de intervenția chirurgicală, în ziua intervenției chirurgicale și timp de patru zile imediat după aceea.

Dacă valoarea hemoglobinei atinge 15 g/dl (9,38 mmol/l) sau mai mult în timpul perioadei preoperatorii, administrarea de Silapo trebuie oprită și nu trebuie administrate doze suplimentare.

Tratamentul pacienților adulți cu SMD cu risc scăzut sau intermediar 1

Silapo trebuie administrat la pacienți cu anemie simptomatică (de exemplu, concentrația hemoglobinei ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)).

Doza inițială recomandată este de Silapo este de 450 UI/kg (doza maximă totală este de 40 000 UI). Aceasta este administrată subcutanat o dată, la interval de o săptămână, cu nu mai puțin de 5 zile între doze.

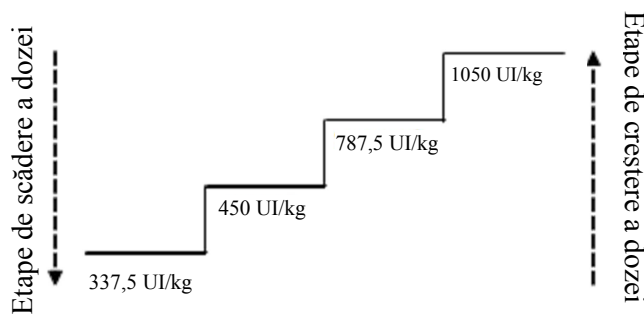
Trebuie făcute ajustări corespunzătoare ale dozei pentru a menține concentrațiile hemoglobinei în cadrul intervalului țintă de 10 g/dl până la 12 g/dl (6,2 până la 7,5 mmol/l). Se recomandă ca răspunsul eritroid inițial să fie evaluat la 8 până la 12 săptămâni după inițierea tratamentului. Creșterile și descreșterile dozei trebuie să fie făcute cu câte o etapă de dozare o dată (vezi diagrama de mai jos). Trebuie evitată o concentrație a hemoglobinei mai mare de 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Creșterea dozei

Doza nu trebuie crescută peste maximum de 1050 UI/kg (doza totală 80000 UI) pe săptămână. Dacă pacientul pierde răspunsul sau concentrația hemoglobinei scade cu ≥ 1 g/dl la reducerea dozei, doza trebuie crescută cu o etapă de dozare. Trebuie să treacă un interval de minim de 4 săptămâni între creșterile dozei.

Menținerea și scăderea dozei

Administrarea Silapo trebuie oprită atunci când concentrația hemoglobinei depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l). Odată ce concentrația hemoglobinei este < 11 g/dl, doza poate fi reinițiată de la aceeași etapă de dozare sau de la o etapă de dozare inferioară, pe baza opiniei medicului. Scăderea dozei cu o etapă de dozare trebuie avută în vedere dacă există o creștere rapidă a hemoglobinei (> 2 g/dl pe parcursul a 4 săptămâni).



Simptomele de anemie și complicațiile acestora pot varia în funcție de vârstă, sex și comorbiditățile medicale; este necesară evaluarea, de către medic, a evoluției clinice și stării fiecărui pacient.

Copii și adolescenți

Tratamentul anemiei simptomatice la pacienții cu insuficiență renală cronică care efectuează hemodializă

Simptomele de anemie și sechelele acestora pot varia în funcție de vârstă, sex și comorbiditățile medicale; este necesară evaluarea, de către medic, a evoluției clinice și stării fiecărui pacient.

La pacienții copii și adolescenți intervalul recomandat pentru concentrația hemoglobinei este între 9,5 g/dl și 11 g/dl (5,9 și 6,8 mmol/l). Silapo trebuie administrat cu scopul de a crește hemoglobina până la un nivel nu mai mare de 11 g/dl (6,8 mmol/l). Trebuie evitată o creștere a hemoglobinei mai mare de 2 g/dl (1,25 mmol/l) într-o perioadă de patru săptămâni. Dacă apare această creștere, trebuie făcute ajustări corespunzătoare ale dozei așa cum este prevăzut.

Pacienții trebuie atent monitorizați pentru a se asigura că se utilizează cea mai mică doză aprobată de Silapo pentru a se obține controlul adecvat al anemiei și al simptomelor anemiei.

Tratamentul cu Silapo este împărțit în două etape: faza de corecție și faza de întreținere.

La pacienții copii și adolescenți care efectuează hemodializă, la care accesul intravenos este disponibil rapid, este preferabilă administrarea pe cale intravenoasă.

Faza de corecție

Doza inițială este de 50 UI/kg administrate intravenos, de 3 ori pe săptămână.

Dacă este necesar, creșteți sau scădeți doza cu 25 UI/kg (de 3 ori pe săptămână) până când se atinge intervalul de concentrații dorite ale hemoglobinei, între 9,5 g/dl și 11 g/dl (5,9 până la 6,8 mmol/l) (acest lucru trebuie să se facă în etape de cel puțin patru săptămâni).

Faza de întreținere

Trebuie făcute ajustări corespunzătoare ale dozei pentru a menține valorile hemoglobinei în cadrul intervalului dorit de concentrație între 9,5 g/dl și 11 g/dl (5,9 până la 6,8 mmol/l).

În general, copiii cu greutate corporală sub 30 kg necesită doze mai mari de întreținere decât copiii cu greutate corporală peste 30 kg și adulții. Următoarele doze de întreținere au fost observate în studii clinice după 6 luni de tratament.

Greutatea (kg)	Doză (UI/kg de 3 ori pe săptămână)	
	Doza mediană	Doza obișnuită de întreținere
< 10	100	75-150
10-30	75	60-150
> 30	33	30-100

Pacienții copii și adolescenți cu valoare inițială foarte mică de hemoglobină (< 6,8 g/dl sau < 4,25 mmol/l) pot necesita doze mai mari de întreținere decât pacienții a căror valoare inițială de hemoglobină este mai mare (> 6,8 g/dl sau > 4,25 mmol/l).

Anemia la pacienții cu insuficiență renală cronică înainte de inițierea dializei sau care efectuează dializă peritoneale

Siguranța și eficacitatea Silapo la pacienții cu insuficiență renală cronică cu anemie înainte de inițierea dializei sau care efectuează dializă peritoneală nu au fost stabilite. Datele disponibile în prezent pentru utilizarea subcutanată a epoetinei alfa la aceste grupe de pacienți sunt descrise la pct. 5.1, dar nu se pot face recomandări cu privire la doză.

Tratamentul pacienților copii și adolescenți cu anemie indusă de chimioterapie

Siguranța și eficacitatea Silapo la copii și adolescenți cărora li se administrează chimioterapie nu au fost stabilite (vezi pct. 5.1).

Tratamentul pacienților copii și adolescenți la care urmează să se efectueze o intervenție chirurgicală, încadrați în programe de pre-donare de sânge autolog

Siguranța și eficacitatea Silapo la copii și adolescenți nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Tratamentul pacienților copii și adolescenți programați pentru intervenție chirurgicală ortopedică elective majoră

Siguranța și eficacitatea epoetinei alfa la copii și adolescenți nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului.

Înainte de utilizare, lasă seringă cu Silapo să stea până atinge temperatura camerei. Acest proces durează de obicei între 15 și 30 minute.

Tratamentul anemiei simptomatice la pacienții adulți cu insuficiență renală cronică

La pacienții cu insuficiență renală cronică la care accesul intravenos este disponibil de rutină (pacienții care efectuează hemodializă), este preferabilă administrarea Silapo pe cale intravenoasă.

Acolo unde accesul intravenos nu este disponibil rapid (pacienții care nu efectuează încă dializă și pacienții care efectuează dializă peritoneală) Silapo poate fi administrat ca injecție subcutanată.

Tratamentul pacienților adulți cu anemie indusă de chimioterapie

Silapo trebuie administrat ca injecție subcutanată.

Tratamentul pacienților adulți la care urmează să se efectueze o intervenție chirurgicală încadrați în programe de pre-donare de sânge autolog

Silapo trebuie administrat pe cale intravenoasă.

Tratamentul pacienților adulți programați pentru intervenție chirurgicală ortopedică electivă majoră

Silapo trebuie administrat ca injecție subcutanată.

Tratamentul pacienților adulți SMD cu risc scăzut sau intermediar-1

Silapo trebuie administrat ca injecție subcutanată.

Tratamentul anemiei simptomatice la pacienții copii și adolescenți cu insuficiență renală cronică care efectuează hemodializă

La pacienții copii și adolescenți cu insuficiență renală cronică la care accesul intravenos este disponibil de rutină (pacienții care efectuează hemodializă), este preferabilă administrarea Silapo pe cale intravenoasă.

Administrarea intravenoasă

Administrarea se face pe o durată de cel puțin unu până la cinci minute, în funcție de doza totală. La pacienții care efectuează hemodializă doza se poate administra ca injecție în bolus în timpul ședinței de dializă, printr-o cale adecvată de acces venos din cateterul de dializă. Alternativ, injecția poate fi administrată la sfârșitul ședinței de dializă prin acul fistulei, urmată de o spălare cu 10 ml soluție de clorură de sodiu pentru a asigura o curățire a tubului și a garanta injectarea satisfăcătoare a medicamentului în circulație (vezi Doze, **Pacienți adulți care efectuează hemodializă**).

În cazul pacienților care reacționează la tratament prin simptome pseudo-gripale, este preferabilă o injecție mai lentă (vezi pct. 4.8).

Silapo nu trebuie administrat prin perfuzie intravenoasă sau amestecat cu alte medicamente sub formă de soluție (vezi pct. 6.6 pentru informații suplimentare).

Administrarea subcutanată

În general, nu trebuie depășit volumul maxim de 1 ml per loc de injecție. În cazul volumelor mai mari, se aleg mai multe locuri de injecție.

Injecția se face la nivelul membrelor sau peretelui abdominal anterior.

În acele situații în care medicul stabilește că pacientul sau persoana care îl îngrijește poate administra Silapo subcutanat sigur și eficient, trebuie oferite instrucțiuni cu privire la dozele și administrarea corespunzătoare.

La fel ca în cazul oricăror alte medicamente injectabile, verifică să nu existe particule în soluție sau modificări de culoare.

„Instrucțiuni despre auto-injecția cu Silapo” pot fi găsite la pct. 3 de prospectului.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Nu trebuie administrat Silapo sau orice alt tip de eritropoietină la pacienții care dezvoltă aplazia eritrocitară pură (AEP) ulterior tratamentului cu orice tip de eritropoietină (vezi pct. 4.4).

Hipertensiune arterială inadecvat controlată terapeutic.

Toate contraindicațiile asociate cu programele de pre-donare de sânge autolog trebuie respectate la pacienții cărora li se administrează suplimentar Silapo.

Utilizarea Silapo la pacienții programați pentru “intervenție chirurgicală ortopedică elective majoră” și care nu participă la un program de pre-donare de sânge autolog este contraindicată la pacienți cu boală gravă coronariană, arterială periferică, carotidiană sau vasculară cerebrală, incluzând pacienții cu infarct miocardic recent sau accident vascular cerebral.

Pacienților programați pentru intervenții chirurgicale cărora din oricare motiv nu li se poate administra profilaxie antitrombotică adecvată.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Informații generale

În cazul tuturor pacienților cărora li se administrează tratament cu Silapo tensiunea arterială trebuie monitorizată îndeaproape și controlată după cum este necesar. Silapo trebuie utilizată cu precauție în prezența hipertensiunii arteriale netratate, tratate inadecvat sau slab controlate. Poate fi necesară inițierea sau intensificarea tratamentului antihipertensiv. Dacă tensiunea arterială nu poate fi controlată, tratamentul cu Silapo trebuie întrerupt.

În timpul tratamentului cu epoetină alfa, la pacienți cu valori anterioare ale tensiunii arteriale normale sau scăzute a apărut și criză hipertensivă cu encefalopatie și convulsii, care a necesitat atenția imediată a unui medic și tratament medical intensiv. Trebuie acordată o atenție specială cefaleei bruște de tip migrenă ca un posibil semnal de avertizare (vezi pct. 4.8).

Silapo trebuie să fie utilizată cu prudență la pacienții cu epilepsie, antecedente de convulsii sau afecțiuni medicale asociate cu o predispoziție pentru activitatea convulsivă cum sunt infecții ale SNC și metastaze cerebrale.

Silapo trebuie să fie utilizată cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică cronică. Siguranța Silapo nu a fost stabilită la pacienții cu disfuncție hepatică.

La pacienții cărora li se administrează ESA a fost observată o creștere a incidenței evenimentelor vasculare trombotice (EVT) (vezi pct. 4.8). Acestea includ tromboză arterială și venoasă și embolie (inclusiv unele cu deznodământ letal), cum sunt tromboza venoasă profundă, embolie pulmonară, tromboză retiniană și infarct miocardic. În plus, au fost raportate accidente vasculare cerebrale (inclusiv infarct cerebral, hemoragie cerebrală și accidente ischemice tranzitorii).

Riscul raportat al acestor EVT trebuie evaluat cu atenție în comparație cu beneficiile care ar decurge din tratamentul cu Silapo, în special la pacienții cu factori de risc preexistenți pentru EVT, inclusiv obezitatea și antecedente de EVT (de exemplu tromboză venoasă profundă, embolie pulmonară și accident vascular cerebral).

La toți pacienții, valorile hemoglobinei trebuie monitorizate atent din cauza riscului potențial crescut de evenimente tromboembolice și rezultate letale atunci când pacienții sunt tratați la valori ale hemoglobinei peste intervalul de concentrație pentru indicația de utilizare.

În timpul tratamentului cu Silapo poate să apară o creștere moderată, dependentă de doză, a numărului de trombocite, în intervalul valorilor normale. Aceasta regresează în timpul continuării tratamentului. În plus, a fost raportată trombocitemie peste intervalul normal. Se recomandă ca numărul de trombocite să fie monitorizat periodic în timpul primelor 8 săptămâni de tratament.

Toate celelalte cauze ale anemiei (deficit de fier, acid folic sau vitamina B₁₂, intoxicație cu aluminiu, infecție sau inflamație, pierderi de sânge, hemoliză sau fibroză a măduvei osoase de orice origine) trebuie evaluate și tratate înainte de inițierea tratamentului cu Silapo și când se decide creșterea dozei. În majoritatea cazurilor, concentrațiile feritinei din ser scad simultan cu creșterea în volum a celulelor. Pentru a garanta o reacție optimă la Silapo, trebuie să se asigure depozite corespunzătoare de fier și trebuie administrate suplimente cu fier dacă este necesar (vezi pct. 4.2):

- Pentru pacienții cu insuficiență renală cronică, suplimentarea orală cu fier (fier elemental 200 - 300 mg pe zi pentru adulți și 100 - 200 mg/zi pentru pacienții copii și adolescenți), se recomandă dacă valorile de feritină în ser sunt sub 100 ng/ml.
- Pentru pacienții cu cancer, suplimentarea orală cu fier (fier elemental 200 - 300 mg pe zi), se recomandă dacă saturarea transferinei este sub 20%.
- Pentru pacienții aflați într-un program de pre-donare de sânge autolog, suplimentarea orală cu fier (fier elemental 200 mg pe zi) trebuie administrată câteva săptămâni înainte de a începe inițierea recoltării de sânge autolog, pentru a se realiza rezerve mari de fier înainte de începerea tratamentului cu Silapo și pe parcursul tratamentului cu Silapo.
- Pentru pacienții programați pentru intervenție chirurgicală ortopedică electivă majoră, suplimentarea orală cu fier (fier elemental 200 mg pe zi) trebuie administrată pe parcursul tratamentului cu Silapo. Dacă este posibil, suplimentarea fierului trebuie inițiată înainte de a începe tratamentul cu Silapo, pentru a se realiza rezerve corespunzătoare de fier.

Foarte rar, a fost observată dezvoltarea sau exacerbarea porfiriei la pacienții tratați cu epoetină alfa. Silapo trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu porfirie.

Reacții adverse cutanate severe (RACS) incluzând sindromul Stevens-Johnson (SSJ) și necroliza epidermică toxică (NET), care pot pune viața în pericol și pot fi letale, au fost raportate în asociere cu tratamentul cu epoetină. Cazurile mai grave au fost observate în cazul epoetinelor cu acțiune prelungită.

În momentul prescrierii, pacienții trebuie informați în legătură cu semnele și simptomele și trebuie monitorizați cu atenție pentru a se observa reacțiile adverse cutanate. Dacă apar semne și simptome sugestive pentru aceste reacții, administrarea Silapo trebuie întreruptă imediat și trebuie luat în considerare un tratament alternativ.

Dacă pacientul dezvoltă o reacție cutanată severă, cum ar fi SSJ sau NET din cauza utilizării Silapo, tratamentul cu Silapo nu mai trebuie reluat niciodată la acest pacient.

În scopul îmbunătățirii trasabilității ESA, denumirea comercială și seria de fabricație ale medicamentului stimulant al eritropoezei administrat trebuie să fie înregistrate (sau: declarate) în mod clar în fișa de urmărire a pacientului.

Pacienții trebuie trecuți de la un ESA la altul numai sub supraveghere corespunzătoare.

Aplazia eritrocitară pură (AEP)

Aplazia eritrocitară pură (AEP) mediată de anticorpi a fost raportată după luni până la ani de tratament cu epoetine. Au fost, de asemenea, raportate cazuri la pacienți cu hepatită C tratați cu interferon și ribavirină, atunci când ESA sunt utilizate concomitent. Silapo nu este aprobată pentru abordarea terapeutică a anemiei asociate cu hepatita C.

La pacienții care dezvoltă o lipsă subită de eficacitate definită prin scăderea hemoglobinei (1 până la 2 g/dl pe lună) cu o nevoie crescută de transfuzii, trebuie obținut numărul de reticulocite și trebuie investigate cauzele tipice pentru lipsa de răspuns (de exemplu deficit de fier, acid folic sau vitamina B₁₂, intoxicație cu aluminiu, infecție sau inflamație, pierderi de sânge, hemoliză și fibroză a măduvei osoase de orice origine).

O scădere paradoxală a hemoglobinei și apariția unei anemii severe asociată cu scăderea numărului de reticulocite trebuie să determine întreruperea tratamentului cu Silapo și efectuarea investigațiilor

pentru detectarea anticorpilor anti-eritropoetină. Trebuie avută în vedere și o examinare a măduvei osoase pentru diagnosticul AEP.

Nu trebuie început niciun alt tratament cu ESA din cauza riscului de reacții încrucișate.

Tratamentul anemiei simptomatice la pacienții adulți, adolescenți și copii cu insuficiență renală cronică

Pacienților cu insuficiență renală cronică care sunt tratați cu Silapo trebuie să li se măsoare valorile hemoglobinei în mod regulat până când este atinsă o valoare stabilă și în mod periodic ulterior.

La pacienții cu insuficiență renală cronică, rata de creștere a hemoglobinei trebuie să fie de aproximativ 1 g/dl (0,62 mmol/l) pe lună și nu trebuie să depășească 2 g/dl (1,25 mmol/l) pe lună pentru a minimaliza riscurile unei creșteri a tensiunii arteriale.

La pacienții cu insuficiență renală cronică, concentrația de hemoglobină de întreținere nu trebuie să depășească limita superioară a intervalului de concentrații al hemoglobinei așa cum este recomandat la pct. 4.2. În studiile clinice, a fost observat un risc crescut de deces și evenimente cardiovasculare grave atunci când ESA au fost administrate pentru a obține valori ale concentrației hemoglobinei mai mari de 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Studiile clinice controlate nu au demonstrat beneficii semnificative atribuibile administrării de epoetine când concentrația hemoglobinei este crescută dincolo de nivelul necesar pentru a controla simptomele de anemie și pentru a evita transfuzia de sânge.

La pacienții cu insuficiență renală cronică este necesară prudență la creșterea dozelor de Silapo, deoarece dozele mari de epoetină cumulate pot fi asociate cu un risc crescut de deces, evenimente cardiovasculare și cerebrovasculare grave. La pacienții cu un răspuns slab al hemoglobinei la epoetine, trebuie luate în considerare explicații alternative pentru acest răspuns (vezi pct. 4.2 și 5.1).

Pacienții cu insuficiență renală cronică care sunt tratați cu Silapo pe cale subcutanată trebuie monitorizați regulat pentru pierderea eficacității, definită ca răspuns absent sau scăzut la tratamentul cu Silapo, la pacienți care au răspuns anterior la un astfel de tratament. Acesta este caracterizat de o scădere susținută a hemoglobinei în ciuda unei creșteri a dozei de Silapo (vezi pct. 4.8).

La unii dintre pacienții la care se utilizează schema terapeutică cu mai multe intervale lungi între administrările de Silapo (mai mult de o dată pe săptămână) este posibil să nu se poată menține valori adecvate ale hemoglobinei (vezi pct. 5.1) și, la acești pacienți, poate fi necesară o creștere a dozei de Silapo. Valorile hemoglobinei trebuie monitorizate regulat.

Au apărut tromboze de șunt la pacienții care efectuează hemodializă, în special la aceia care au tendință la hipotensiune arterială sau care prezintă complicații la nivelul fistulelor arteriovenoase (de exemplu: stenoze, anevrisme etc.). La acești pacienți se recomandă un control precoce al șuntului și profilaxia trombozei, de exemplu prin administrarea de acid acetilsalicilic.

În cazuri izolate a fost observată hiperkaliemie, deși cauzalitatea nu a fost stabilită. La pacienții cu insuficiență renală cronică trebuie monitorizați electroliții din ser. Dacă este detectată o valoare crescută sau în creștere a potasiului în ser, atunci în plus față de tratamentul corespunzător al hiperkaliemiei, trebuie avută în vedere oprirea administrării Silapo până când valoarea potasiului în ser a fost corectată.

Frecvent, pe parcursul tratamentului cu Silapo, este necesară o creștere a dozei de heparină în timpul hemodializei indusă de creșterea în volum a celulelor. Dacă heparinizarea nu este optimă, există posibilitatea ocluziei sistemului de dializă.

Pe baza informațiilor disponibile până în prezent, corectarea anemiei cu Silapo la pacienți adulți cu insuficiență renală care nu efectuează încă hemodializă nu accelerează viteza de agravare a insuficienței renale.

Tratamentul pacienților cu anemie indusă de chimioterapie

Pacienților cu cancer care sunt tratați cu Silapo trebuie să li se măsoare valorile hemoglobinei în mod regulat până când este atinsă o valoare stabilă, și în mod periodic ulterior.

Epoetinele reprezintă factori de creștere care stimulează în primul rând formarea celulelor roșii ale sângelui (RBC). Receptorii de eritropoietină pot fi exprimați pe suprafața unei varietăți de celule tumorale. Similar tuturor factorilor de creștere, există îngrijorarea privind faptul că epoetinele ar putea stimula creșterea tumorilor.

Rolul ESA în progresia tumorilor sau în supraviețuirea redusă fără progresia bolii nu poate fi exclus. În studii clinice controlate, utilizarea epoetinei alfa și a altor ESA a fost asociată cu un control locoregional scăzut al tumorii sau cu supraviețuire globală scăzută:

- control locoregional scăzut la pacienți cu cancer avansat de cap și gât cărora li se administrează radioterapie, atunci când se administrează pentru a atinge valori ale concentrației de hemoglobină mai mari de 14 g/dl (8,7 mmol/l),
- supraviețuire globală scăzută și rata de decese crescută atribuite progresiei bolii la 4 luni la pacienți cu cancer mamar metastatic care primesc chimioterapie, atunci când se administrează pentru a atinge un interval al concentrației de hemoglobină de 12 până la 14 g/dl (7,5 până la 8,7 mmol/l),
- risc crescut de deces atunci când se administrează pentru a atinge valori ale concentrației de hemoglobină de 12 g/dl (7,5 mmol/l) la pacienți cu boală malignă activă cărora nu li se administrează nici chimioterapie și nici radioterapie. ESA nu sunt indicate pentru a fi utilizate la această categorie de pacienți.
- o creștere observată de 9% a riscului de PB (progresie a bolii) sau deces la grupul cu epoetină alfa plus SOC (tratament standard) dintr-o analiză primară și un risc crescut cu 15% care nu poate fi respins statistic la pacienții cu cancer mamar metastatic care primesc chimioterapie, atunci când se administrează pentru a atinge un interval al concentrației de hemoglobină de 10 până la 12 g/dl (6,2 până la 7,5 mmol/l).

Având în vedere cele de mai sus, în unele cazuri clinice transfuzia de sânge trebuie să fie tratamentul preferat pentru abordarea terapeutică a anemiei la pacienții cu cancer. Decizia de a administra tratament cu eritropoietină recombinantă trebuie să se bazeze pe o analiză a riscurilor și beneficiilor cu participarea fiecărui pacient, care trebuie să țină seama de contextul clinic specific. Factorii care trebuie luați în considerare la această analiză includ tipul tumorii și stadiul ei, gradul de anemie, speranța de viață, mediul în care este tratat pacientul și preferințele pacientului (vezi pct. 5.1).

La pacienții cu cancer tratați prin chimioterapie, înainte de a decide dacă tratamentul cu Silapo este adecvat (pacienți care prezintă risc de transfuzare), trebuie luat în considerare intervalul de 2-3 săptămâni între administrarea de ESA și apariția celulelor roșii indusă de eritropoietină.

Pacienți programați pentru intervenție chirurgicală încadrați într-un program de pre-donare a sângelui autolog

Trebuie respectate toate atenționările și precauțiile speciale asociate cu programele de pre-donare a sângelui autolog, în special înlocuirea de rutină a volumului sanguin.

Pacienți programați pentru intervenție chirurgicală ortopedică electivă majoră

Bunele practici în prepararea, conservarea și utilizarea sângelui trebuie respectate întotdeauna în context perioperativ.

Pacienții programați pentru intervenție chirurgicală ortopedică electivă majoră trebuie să primească un tratament antitrombotic profilactic adecvat, deoarece evenimente trombotice și vasculare pot apărea la pacienții care urmează să efectueze o intervenție chirurgicală, în special la cei cu afecțiuni cardiovasculare. De asemenea, trebuie luate măsuri de precauție speciale în cazul pacienților cu predispoziție pentru a dezvolta TVP. În plus, în cazul pacienților cu o valoare inițială a hemoglobinei > 13 g/dl (> 8,1 mmol/l), posibilitatea ca tratamentul cu Silapo să fie asociat cu o creștere a riscului de

aparitie a evenimentelor postoperatorii trombocitare/vasculare nu poate fi exclusă. Prin urmare, Silapo nu trebuie administrată pacienților cu o valoare inițială a hemoglobinei > 13 g/dl (> 8,1 mmol/l).

Acest medicament conține fenilalanină până la 0,5 mg per fiecare doză. Poate fi dăunător la persoanele cu fenilketonurie, o afecțiune genetică rară, în care concentrația de fenilalanină este crescută, din cauză că organismul nu o poate elimina în mod corespunzător.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu există dovezi care să indice că tratamentul cu eritropoietina influențează metabolizarea altor medicamente.

Medicamentele care scad eritropoieza pot scădea răspunsul la Silapo.

Din moment ce ciclosporina este legată RBC, există o interacțiune medicamentoasă potențială cu alte medicamente. Atunci când Silapo este administrată concomitent cu ciclosporina, concentrațiile plasmatică ale ciclosporinei trebuie monitorizate, iar doza de ciclosporină ajustată în funcție de creșterea valorii hematocritului.

Nu există dovezi care să indice o interacțiune între Silapo și G-CSF sau GM-CSF cu privire la diferențierea hematologică sau proliferarea probelor biotice tumorale *in vitro*.

La paciențele adulte cu cancer mamar metastazat, administrarea subcutanată concomitentă de 40000 UI/ml de epoetină alfa cu trastuzumab 6 mg/kg nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii trastuzumab.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date sau există date limitate cu privire la utilizarea epoetină la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3.). Nu se cunoaște dacă Silapo este excretată în laptele uman matern. Prin urmare, eritropoietina trebuie administrată în timpul sarcinii și alăptării numai dacă beneficiul potențial justifică eventualul risc pentru făt. Utilizarea Silapo nu este recomandată la paciențele gravide programate pentru intervenție chirurgicală încadrate într-un program de pre-donare a sângelui autolog.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă epoetina zeta este excretată în laptele matern uman. Silapo trebuie utilizată cu precauție la femeile care alăptează. Trebuie luată o decizie legată de întreruperea alăptării sau întreruperea/abținerea de la tratamentul cu Silapo, luând în considerare beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Utilizarea Silapo nu este recomandată la paciențele care alăptează programate pentru intervenție chirurgicală încadrate într-un program de pre-donare a sângelui autolog.

Fertilitatea

Nu există studii care să evalueze efectele potențiale ale Silapo asupra fertilității masculine sau feminine.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost efectuate studii ale efectelor asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cea mai frecventă reacție adversă în timpul tratamentului cu epoetină alfa este creșterea tensiunii arteriale, dependentă de doză sau agravarea hipertensiunii arteriale preexistente. Trebuie efectuată monitorizarea tensiunii arteriale, în special la începutul tratamentului (vezi pct. 4.4).

Cele mai frecvente reacții adverse observate în studiile clinice cu epoetina alfa sunt diareea, greața, vărsăturile, pirexia și cefaleea. Simptomele asemănătoare gripei pot apărea în special la începutul tratamentului.

În studiile clinice la pacienții adulți cu insuficiență renală, care nu efectuează încă ședințe de dializă și la care intervalul între administrări este prelungit, au fost raportate congestie a tractului respirator, care include evenimente precum congestia tractului respirator superior, congestie nazală și rinofaringită. A fost observată o creștere a incidenței evenimentelor vasculare trombotice (EVT) la pacienții cărora li se administrează ESA (vezi pct. 4.4).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Din totalul de 3 417 subiecți din 25 de studii randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo sau cu terapie standardizat controlate, profilul general de siguranță al epoetinei alfa a fost evaluat la 2 094 subiecți cu anemie. Au fost incluși 228 de subiecți cu IRC tratați cu epoetină alfa în 4 studii pentru insuficiență renală cronică (2 studii în pre-dializă [N = 131 subiecți cu IRC expuși] și 2 în dializă [N = 97 subiecți cu IRC expuși], 1 404 subiecți expuși la cancer în 16 studii pentru anemie indusă de din cauza chimioterapiei, 147 de subiecți expuși în 2 studii de pre-donare de sânge autolog, 213 subiecți expuși într-un studiu în perioada perichirurgicală și 102 subiecți expuși în 2 studii SMD. Reacțiile adverse raportate de $\geq 1\%$ dintre subiecții tratați cu epoetină alfa în aceste studii sunt prezentate în tabelul de mai jos.

Frecvența estimată: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificarea (SOC) MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacție Adversă (Nivelul Termenului Preferat)	Frecvență
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	Aplazie eritrocitară pură ³ Trombocitemie	Rare
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	Hiperpotasemie ¹	Mai puțin frecvente
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	Hipersensibilitate ³	Mai puțin frecvente
	Reacția anafilactică ³	Rare
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	Cefalee	Frecvente
	Convulsie	Mai puțin frecvente
<i>Tulburări vasculare</i>	Hipertensiune arterială, tromboze venoase și arteriale ²	Frecvente
	Criză hipertensivă ³	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	Tuse	Frecvente
	Congestie a tractului respirator	Mai puțin frecvente
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	Diaree, greață, vărsături	Foarte frecvente
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	Erupecție cutanată	Frecvente
	Urticarie ³	Mai puțin frecvente
	Angioedem ³	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>	Artralgie, Durere osoasă, Mialgie, Durere la nivelul extremităților	Frecvente
<i>Afecțiuni congenitale, familiale</i>	Porfirie acută ³	Rare

Clasificarea (SOC) MedDRA pe aparate, sisteme și organe și genetice	Reacție Adversă (Nivelul Termenului Preferat)	Frecvență
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	Febră	Foarte frecvente
	Frisoane, Simptome asemănătoare gripei, Reacție la locul injectării, Edem periferic	Frecvente
	Medicamentul este ineficient ³	Cu frecvență necunoscută
<i>Investigații diagnostice</i>	Anticorpi anti-eritropoietină pozitivi	Rare

¹ Frecvente la pacienții cu dializă

² Include evenimente letale și non-letale, arteriale și venoase cum sunt tromboza venoasă profundă, embolia pulmonară, tromboza retiniană, tromboza arterială (inclusiv infarct miocardic), accidentele vasculare cerebrale (inclusiv infarctul cerebral și hemoragia cerebrală), atacurile ischemice tranzitorii, și tromboza de șunt (inclusiv echipamentul de dializă) și tromboza în cadrul anevrismelor de șunt arteriovenos.

³ Prezentate în secțiunea de mai jos și/sau la pct. 4.4

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Au fost raportate reacții de hipersensibilitate, incluzând cazuri de erupție cutanată (inclusiv urticarie), reacții anafilactice și edem angioneurotic (vezi pct. 4.4).

Reacții adverse cutanate severe (RACS) incluzând sindromul Stevens-Johnson (SSJ) și necroliza epidermică toxică (NET), care pot pune viața în pericol și pot fi letale, au fost raportate în asociere cu tratamentul cu epoetină (vezi pct. 4.4).

În timpul tratamentului cu epoetină alfa, la pacienți cu valori ale tensiunii arteriale normale sau scăzute au apărut și crize hipertensive cu encefalopatie și convulsii, care au necesitat atenția imediată a unui medic și tratament medical de urgență. Trebuie acordată o atenție specială cefaleei bruște de tip migrenă ca un posibil semnal de avertizare (vezi pct. 4.4).

Aplazia eritrocitară pură mediată de anticorpi a fost foarte rar raportată la < 1/10000 de cazuri per pacient an, după luni până la ani de tratament cu epoetine (vezi pct. 4.4). Au fost raportate mai multe cazuri pentru calea de administrare subcutanată (s.c.) față de calea i.v.

Pacienți adulți cu SMD cu risc scăzut sau intermediar-1

În studiul multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, 4 (4,7%) subiecți au prezentat ETV (moarte subită, accident cerebral vascular ischemic, embolie și flebită). Toate ETV au avut loc în grupul de tratament cu epoetină alfa și în primele 24 de săptămâni ale studiului. Au fost trei ETV confirmate și în cazul restant (moarte subită), evenimentul tromboembolic nu a fost confirmat. Doi subiecți au avut factori de risc semnificativi (fibrilație atrială, insuficiență cardiacă și tromboflebită).

Copii și adolescenți cu insuficiență renală cronică care efectuează hemodializă

În studii clinice și după punerea pe piață, expunerea pacienților copii și adolescenți cu insuficiență renală cronică care efectuează hemodializă este limitată. La această grupă de pacienți nu au fost raportate reacții adverse specifice, care să nu fi fost menționate anterior în tabelul de mai sus sau altele care să nu fie concordante cu boala de fond.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Indicele terapeutic al eritropoietinei este foarte larg. Supradozajul cu eritropoietină poate produce efecte care sunt rezultatul amplificării efectelor farmacologice ale hormonului respectiv. Se poate

efectua flebotomie în cazul unor valori de hemoglobină extrem de mari. Dacă este necesar, trebuie asigurată terapia de susținere a funcțiilor vitale.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte preparate antianemice, eritropoietină, codul ATC: B03XA01.

Silapo este un medicament biosimilar. Informații detaliate sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Mecanism de acțiune

Eritropoietina (EPO) este un hormon glicoproteic produs în principal de rinichi, ca răspuns la hipoxie și este factorul cheie în reglarea producerii de celule roșii ale sângelui (RBC). EPO este implicată în toate fazele dezvoltării eritroide și principalul său efect este la nivelul precursorilor eritroizi. După ce EPO se leagă de receptorul său celular de suprafață, activează căile de transducție a semnalului care interferează cu apoptoza și stimulează proliferarea celulelor eritroide. EPO umană recombinantă (epoetina zeta), exprimată în celule ovariene de hamster chinezesc, are o secvență de 165 de aminoacizi identică celei EPO urinare umane; cele două nu se pot distinge pe baza testelor funcționale. Greutatea moleculară aparentă a eritropoietinei este de 32000 până la 40000 daltoni.

Eritropoietina este un factor de creștere care stimulează în principal producția eritrocitelor. Receptorii eritropoietinei pot fi exprimați pe suprafața unei varietăți de celule tumorale.

Efecte farmacodinamice

Voluntari sănătoși

După administrarea de doze unice (20000 până la 160000 UI subcutanat) de epoetină alfa, a fost observat un răspuns dependent de doză pentru markerii farmacodinamici investigați, incluzând: reticulocite, RBC și hemoglobină. Un profil definit al concentrației dependentă de timp cu valoarea maximă și revenire la valoarea inițială a fost observat pentru modificări în procentajul reticulocitelor. Pentru RBC și hemoglobină a fost observat un profil mai puțin definit. În general, toți markerii farmacodinamici au crescut într-un mod liniar cu doza atingând un răspuns maxim la valorile cele mai mari ale dozei.

Studii farmacodinamice ulterioare au explorat administrarea dozei de 40000 UI o dată pe săptămână față de administrarea dozei de 150 UI/kg de 3 ori pe săptămână. În ciuda diferențelor dintre profilurile concentrațiilor dependente de timp, răspunsul farmacodinamic (așa cum a fost măsurat prin modificările procentajelor de reticulocite, hemoglobină și RBC totale) a fost similar pentru aceste scheme terapeutice. Studii suplimentare au comparat schema de administrare subcutanată a epoetinei alfa în doză de 40000 UI o dată pe săptămână, cu administrarea de două ori pe săptămână a unei doze variind între 80000 și 120000 UI. În general, pe baza rezultatelor acestor studii farmacodinamice la subiecți sănătoși, schema terapeutică cu doza de 40000 UI o dată pe săptămână pare să fie mai eficace în producerea de RBC decât schemele terapeutice cu administrare bisăptămânală, în ciuda similitudinii observate în producerea de reticulocite între schemele terapeutice cu administrare o dată pe săptămână și bisăptămânal.

Insuficiența renală cronică

S-a demonstrat că epoetina alfa stimulează eritropoieza la pacienții anemici cu IRC, inclusiv pacienții care efectuează dializă sau înaintea dializei. Prima dovadă a unui răspuns la epoetina alfa este o creștere a numărului de reticulocite în interval de 10 zile, urmată de creșteri ale numărului de celule roșii, hemoglobinei și hematocritului, de obicei în interval de 2 până la 6 săptămâni. Răspunsul hemoglobinei variază între pacienți și poate fi influențat de rezervele de fier și de prezența problemelor medicale concomitente.

Anemia indusă de chimioterapie

S-a demonstrat că epoetina alfa administrată de 3 ori pe săptămână sau o dată pe săptămână crește hemoglobina și scade necesarul de transfuzie după prima lună de tratament la pacienții anemici cu cancer cărora li se administrează chimioterapie.

Într-un studiu comparativ al schemei terapeutice cu administrarea dozei de 150 UI/kg, de 3 ori pe săptămână și 40000 UI, o dată pe săptămână, în care au fost incluși subiecți sănătoși și subiecți anemici cu cancer, profilurile de timp ale modificărilor procentajelor de reticulocite, hemoglobină și număr total de eritrocite au fost similare între cele două scheme terapeutice, atât la subiecții sănătoși, cât și la cei anemici cu cancer. ASC (ariile de sub curba concentrației plasmatică în funcție de timp) ale respectivilor parametri farmacodinamici au fost similare între schemele terapeutice cu administrarea cu dozei de 150 UI/kg, de 3 ori pe săptămână și 40000 UI, o dată pe săptămână, la subiecți sănătoși și, de asemenea, la subiecți anemici cu cancer.

Pacienți adulți programați pentru intervenție chirurgicală încadrați într-un program de pre-donare a sângelui autolog

S-a demonstrat că epoetina alfa stimulează producția de celule roșii ale sângelui pentru a crește recoltarea de sânge autolog și pentru a limita scăderea hemoglobinei la pacienții adulți programați pentru intervenție chirurgicală electivă majoră la care nu este de așteptat să se formeze pre-depozite pentru nevoile lor perioperatorii complete de sânge. Cele mai mari efecte sunt observate la pacienții cu hemoglobină scăzută (≤ 13 g/dl; 8,1 mmol/l).

Tratamentul pacienților adulți programați pentru intervenție chirurgicală ortopedică electivă majoră

La pacienții programați pentru intervenție chirurgicală ortopedică electivă majoră având un nivel al hemoglobinei înaintea tratamentului de > 10 până la ≤ 13 g/dl, s-a demonstrat că epoetina alfa scade riscul de a primi transfuzii de sânge alogen și grăbește recuperarea eritroidă (valori crescute ale hemoglobinei, hematocritului și ale numărului de reticulocite).

Eficacitate și siguranță clinică

Insuficiența renală cronică

Epoetina alfa a fost studiată în studii clinice efectuate la pacienți adulți anemici cu IRC, inclusiv pacienți care efectuează hemodializă sau pacienți înaintea dializei, pentru a trata anemia și a menține valorile hematocritului în cadrul intervalului țintă de concentrații de 30 până la 36%.

În studii clinice la doze inițiale de 50 până la 150 UI/kg, de trei ori pe săptămână, aproximativ 95% dintre toți pacienții au răspuns cu o creștere a valorilor hematocritului semnificativă clinic. După aproximativ două luni de tratament, practic toți pacienții erau independenți de transfuzii. Odată ce a fost atins nivelul țintă al hematocritului, doza de întreținere a fost individualizată pentru fiecare pacient.

În cele mai mari trei studii clinice efectuate la pacienți adulți care efectuau dializă, doza medie de întreținere necesară pentru a menține valorile hematocritului între 30 până la 36% a fost de aproximativ 75 UI/kg, administrată de 3 ori pe săptămână.

Într-un studiu dublu-orb, multicentric, controlat cu placebo despre calitatea vieții efectuat la pacienți cu IRC care efectuau hemodializă, a fost demonstrată ameliorarea clinică și semnificativă statistic la pacienții tratați cu epoetină alfa comparativ cu grupul placebo, atunci când s-au evaluat oboseala, simptomele fizice, relațiile și depresia (Chestionarul bolii renale) după șase luni de tratament. Pacienții din grupul tratat cu epoetină alfa au fost, de asemenea, înrolați într-un studiu de extindere cu protocol deschis, care a demonstrat ameliorări ale calității vieții, care au fost menținute pentru încă 12 luni.

Pacienți adulți cu insuficiență renală care nu efectuează încă ședințe de dializă

În studiile clinice la pacienți cu IRC care nu efectuau dializă, tratați cu epoetină alfa, durata medie a tratamentului a fost de aproape cinci luni. Acești pacienți au răspuns la tratamentul cu epoetină alfa într-un mod similar cu cel observat la pacienții care efectuau dializă. Pacienții cu IRC care nu efectuau dializă au demonstrat o creștere a valorilor hematocritului dependentă de doză și susținută atunci când epoetina alfa a fost administrată fie pe calea intravenoasă, fie pe cea subcutanată. Rate similare de

creștere a hematocritului au fost observate atunci când epoetina alfa a fost administrată pe oricare dintre căi. În plus, s-a demonstrat că dozele de epoetină alfa de 75 până la 150 UI/kg și pe săptămână au menținut valori ale hematocritului de 36 până la 38% timp de până la șase luni.

În 2 studii cu interval prelungit între administrarea dozelor de epoetinei alfa (de 3 ori pe săptămână, o dată pe săptămână, o dată la 2 săptămâni și o dată la 4 săptămâni) unii pacienți cu intervale între administrarea dozelor mai lungi nu au menținut valori corespunzătoare ale hemoglobinei și au fost întrunite criteriile de retragere din studiu, dependente de hemoglobină definite de protocol (0% în grupul cu administrare o dată pe săptămână, 3,7% în cel cu administrare o dată la 2 săptămâni și 3,3% în cel o dată la 4 săptămâni).

Un studiu prospectiv randomizat (CHOIR) a evaluat 1432 de pacienți cu anemie și insuficiență renală cronică care nu efectuau dializă. Pacienții au fost repartizați pentru a li se administra tratament cu epoetină alfa având ca țintă o valoare de întreținere a hemoglobinei de 13,5 g/dl (mai mare decât valoarea recomandată a concentrației de hemoglobină) sau de 11,3 g/dl. Un eveniment cardiovascular major (deces, infarct miocardic, accident vascular cerebral sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă congestivă) a avut loc la 125 (18%) din cei 715 pacienți din grupul cu o concentrație mai crescută a hemoglobinei, comparativ cu 97 (14%) din cei 717 pacienți din grupul cu o concentrație mai scăzută a hemoglobinei (indice de risc [RR] 1,3, ÎI 95%: 1,0, 1,7, p = 0,03).

Au fost efectuate analize post-hoc ale datelor cumulate din studii clinice efectuate cu ESA la pacienți cu insuficiență renală cronică (pacienți dializați, nedializați, pacienți diabetici și non-diabetici). A fost observată o tendință de creștere a riscului estimat de mortalitate de orice cauză, evenimente cardiovasculare și evenimente cerebrovasculare asociat cu doze mai mari cumulate de ESA, independent de statusul diabetic sau de statusul dializei (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Tratamentul pacienților cu anemie indusă de chimioterapie

Epoetina alfa a fost studiată în studii clinice cu pacienți adulți cu anemie și neoplasm de tip limfoame și tumori solide și la pacienți cu regimuri diferite de chimioterapie, inclusiv regimuri care conțin platină și care nu conțin platină. În aceste studii, s-a demonstrat că epoetina alfa administrată de 3 ori pe săptămână și o dată pe săptămână determină creșterea valorilor hemoglobinei și scade necesarul de transfuzii după prima lună de tratament la pacienți anemici cu cancer. În unele studii, faza dublu-orb a fost urmată de o fază cu design deschis în timpul căreia toți pacienții au primit epoetină alfa și a fost observată menținerea efectului.

Dovezile disponibile sugerează că pacienții cu afecțiuni hematologice maligne și tumori solide răspund în mod echivalent la tratamentul cu epoetină alfa și că pacienții cu sau fără infiltrare tumorală a măduvei osoase răspund în mod echivalent la tratamentul cu epoetină alfa. Intensitatea comparabilă a chimioterapiei în grupurile cu epoetină alfa și placebo din studiile cu chimioterapie a fost demonstrată de o arie similară de sub curba neutrofile timp la pacienții tratați cu epoetină alfa și la pacienții tratați cu placebo, precum și de o proporție similară de pacienți din grupurile tratate cu epoetină alfa și din grupurile tratate cu placebo la care numărul absolut de neutrofile a scăzut sub 1000 și 500 celule/ μ l.

Într-un studiu dublu-orb, prospectiv, randomizat, controlat cu placebo, efectuat la 375 pacienți anemici cu diverse tumori maligne non-mieloide, tratați prin chimioterapie fără platină, s-a constatat o reducere semnificativă a sechelelor cauzate de anemie (de exemplu: oboseală, energie scăzută și reducerea activității), măsurate folosindu-se următoarele instrumente și scale: scala generală de evaluare funcțională a tratamentului pentru cancer - anemie (FACT-An), scala FACT-An de severitate a oboselii și scala analogă liniară pentru cancer (CLAS). Alte două studii randomizate, controlate cu placebo, de dimensiuni mai mici, nu au reușit să evidențieze o îmbunătățire semnificativă a parametrilor calității vieții pe scala EORTC-QLQ-C30, respectiv scala CLAS.

Supraviețuirea și progresia tumorii au fost studiate în cinci studii clinice mari, controlate, care au inclus un număr total de 2833 pacienți; dintre acestea, patru au fost studii de tip dublu-orb controlate cu placebo și unul a fost un studiu cu design deschis. Studiile au inclus fie pacienți cărora le fusese administrată chimioterapie (două studii clinice), fie au utilizat populații de pacienți la care

medicamentele care stimulează eritropoeza nu sunt indicate: anemie la pacienții cu cancer cărora nu li se administrează chimioterapie și pacienți cu cancer de cap și gât care efectuează radioterapie. În două studii clinice, concentrația țintă a hemoglobinei a fost > 13 g/dl (8,1 mmol/l); în celelalte trei studii clinice, concentrația țintă a hemoglobinei a fost de 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l). În studiul de tip deschis, nu au existat diferențe privind supraviețuirea globală între pacienții cărora li s-a administrat eritropoietină umană recombinantă și grupurile de control. În cele patru studii controlate cu placebo, indicele de risc pentru supraviețuirea globală s-a situat în intervalul 1,25 și 2,47 în favoarea grupurilor de control. Aceste studii au prezentat o creștere consecventă, inexplicabilă, semnificativă din punct de vedere statistic, a mortalității la pacienții cu anemie asociată cu diferite forme comune de cancer, cărora li s-a administrat eritropoietină umană recombinantă, în comparație cu grupurile de control. În aceste studii clinice, rezultatele privind supraviețuirea globală nu au putut fi explicate în mod satisfăcător prin diferențele privind incidența trombozei și complicațiile asociate acesteia, între pacienții cărora li s-a administrat eritropoietină umană recombinantă și cei din grupul de control.

De asemenea, s-a efectuat o analiză sistematică a datelor pacienților care a implicat mai mult de 13900 de pacienți cu cancer (tratați cu chimioterapie, radioterapie, chimioradioterapie sau fără a fi tratați) participanți în 53 de studii clinice controlate, studii care au presupus administrarea de mai multe epoetine. Meta-analiza datelor privind supraviețuirea globală a determinat un punct de estimare a indicelui de risc de 1,06 în favoarea grupurilor de control (ÎI 95%: 1,00, 1,12; 53 de studii clinice și 13933 de pacienți), iar pentru pacienții cu cancer cărora li se administrează chimioterapie, indicele de risc cu privire la supraviețuirea globală a fost de 1,04 (ÎI 95%: 0,97- 1,11; 38 de studii clinice și 10441 de pacienți). Meta-analiza indică, de asemenea, în mod consecvent, un risc relativ semnificativ crescut al evenimentelor tromboembolice la pacienții cu cancer cărora li se administrează eritropoietină umană recombinantă (vezi pct. 4.4).

Un studiu randomizat, multicentric, cu design deschis, a fost efectuat la 2098 de femei cu anemie și cu cancer mamar metastatic cărora li s-a administrat chimioterapie de prima linie sau de a doua linie. Acesta a fost un studiu de non-inferioritate conceput să elimine o creștere a riscului de 15% pentru progresia tumorii sau deces pentru epoetina alfa plus standardul de îngrijire (SOC), comparativ cu SOC singur. La limita clinică, supraviețuirea medie fără progresia bolii (SFP) conform evaluării investigatorului a progresiei bolii a fost de 7,4 luni în fiecare braț (RR 1,09, ÎI 95%: 0,99, 1,20), indicând că obiectivul studiului nu a fost atins. Semnificativ mai puțini pacienți au primit transfuzii de RBC în grupul cu epoetină alfa plus SOC (5,8% față de 11,4%); totuși, semnificativ mai mulți pacienți au avut evenimente vasculare trombotice în brațul cu epoetină alfa plus SOC (2,8% față de 1,4%). La analiza finală, au fost raportate 1653 de decese. Supraviețuirea globală medie în grupul cu epoetină alfa plus SOC a fost de 17,8 luni, comparativ cu 18,0 luni în grupul cu SOC singur (RR 1,07, ÎI 95%: 0,97, 1,18). Timpul până la progresia bolii (TPP) mediu pe baza bolii progresive (BP) determinate de investigator a fost de 7,5 luni în grupul cu epoetină alfa plus SOC și de 7,5 luni în grupul SOC (RR 1,099, ÎI 95%: 0,998, 1,210). TPP mediu pe baza BP determinate de IRC a fost de 8,0 luni în grupul cu epoetină alfa plus SOC și de 8,3 luni în grupul cu SOC (RR 1,033, ÎI 95%: 0,924, 1,156).

Programul de pre-donare a sângelui autolog

Efectul epoetinei alfa pentru facilitarea donării de sânge autolog la pacienții cu hematocrit scăzut ($\leq 39\%$ și fără anemie de fond datorată deficitului de fier) programați pentru intervenție chirurgicală ortopedică majoră a fost evaluat într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, efectuat la 204 pacienți, și un studiu simplu-orb controlat cu placebo la 55 de pacienți.

În studiul dublu-orb, pacienții au fost tratați cu epoetină alfa 600 UI/kg sau placebo intravenos o dată pe zi la fiecare 3 sau 4 zile, timp de 3 săptămâni (în total 6 doze). În medie, pacienții tratați cu epoetină alfa au fost capabili să pre-depoziteze semnificativ mai multe unități de sânge (4,5 unități) decât pacienții tratați cu placebo (3 unități).

În studiul simplu-orb, pacienții au fost tratați cu epoetină alfa 300 UI/kg sau 600 UI/kg sau placebo intravenos o dată pe zi la fiecare 3 sau 4 zile, timp de 3 săptămâni (în total 6 doze). Pacienții tratați cu epoetină alfa au fost, de asemenea, capabili să pre-depoziteze semnificativ mai multe unități de sânge (epoetină alfa 300 UI/kg = 4,4 unități; epoetină alfa 600 UI/kg = 4,7 unități) decât pacienții tratați cu placebo (2,9 unități).

Tratamentul cu epoetină alfa a redus riscul de expunere la sânge alogen cu 50% comparativ cu pacienții care nu au primit epoetină alfa.

Intervenția chirurgicală ortopedică electivă majoră

Efectul epoetinei alfa (300 UI/kg sau 100 UI/kg) asupra expunerii la transfuzie de sânge alogen a fost evaluat într-un studiu clinic dublu-orb, controlat cu placebo la pacienți adulți fără deficit de fier programați pentru intervenție chirurgicală ortopedică electivă majoră la șold sau la genunchi. Epoetina alfa a fost administrată subcutanat timp de 10 zile înaintea intervenției chirurgicale, în ziua intervenției chirurgicale și timp de patru zile după intervenția chirurgicală. Pacienții au fost stratificați în funcție de hemoglobina lor de la momentul inițial (≤ 10 g/dl, > 10 până la ≤ 13 g/dl și > 13 g/dl).

Epoetina alfa 300 UI/kg a redus semnificativ riscul de transfuzie de sânge alogen la pacienții cu un nivel de hemoglobină înaintea tratamentului de > 10 până la ≤ 13 g/dl. Șaisprezece la sută dintre pacienții tratați cu epoetină alfa 300 UI/kg, 23% dintre cei tratați cu epoetină alfa 100 UI/kg și 45% dintre cei tratați cu placebo au necesitat transfuzie.

Un studiu cu design deschis cu grupuri paralele la pacienți adulți fără deficit de fier cu hemoglobină înaintea tratamentului de ≥ 10 până la ≤ 13 g/dl care erau programați pentru intervenție chirurgicală ortopedică majoră la șold sau la genunchi a comparat epoetină alfa 300 UI/kg subcutanat zilnic timp de 10 zile înaintea intervenției chirurgicale, în ziua intervenției chirurgicale și timp de patru zile după intervenția chirurgicală cu epoetină alfa 600 UI/kg subcutanat o dată pe săptămână timp de 3 săptămâni înaintea intervenției chirurgicale și în ziua intervenției chirurgicale.

În perioada dinaintea tratamentului până la intervenția chirurgicală, creșterea medie a valorilor hemoglobinei în grupul cu 600 UI/kg săptămânal (1,44 g/dl) a fost de două ori mai mare decât cea observată la grupul cu 300 UI/kg zilnic (0,73 g/dl). Valorile medii ale hemoglobinei au fost similare pentru cele două grupuri de tratament pe parcursul perioadei post-chirurgicale.

Răspunsul eritropoietic observat în ambele grupuri de tratament a condus la rate similare de transfuzie (16% în grupul cu 600 UI/kg săptămânal și 20% în grupul cu 300 UI/kg zilnic).

Tratamentul pacienților adulți cu SMD cu risc scăzut sau intermediar 1

Un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo a evaluat eficacitatea și siguranța epoetinei alfa la subiecți adulți cu anemie cu SMD cu risc scăzut sau intermediar 1.

Subiecții au fost stratificați pe baza concentrației plasmatice a eritropoietinei (EPOp) și stării transfuzionale anterioare la selecție. Caracteristicile importante de la momentul inițial pentru grupul cu concentrație plasmatică a eritropoietinei < 200 mU/ml sunt prezentate în tabelul de mai jos.

Caracteristicile la momentul inițial pentru subiecții cu EPOp < 200 mU/ml la selecție		
	Randomizați	
	Epoetina alfa	Placebo
Total (N) ^b	85 ^a	45
EPOp la selecție < 200 mU/ml (N)	71	39
Hemoglobină (g/l)		
N	71	39
Medie	92,1 (8,57)	92,1 (8,51)
Mediană	94,0	96,0
Interval	(71, 109)	(69, 105)
Î 95% pentru medie	(90,1, 94,1)	(89,3, 94,9)
Transfuzii anterioare		
N	71	39
Da	31 (43,7%)	17 (43,6%)
≤ 2 unități RBC	16 (51,6%)	9 (52,9%)
> 2 și ≤ 4 unități RBC	14 (45,2%)	8 (47,1%)
> 4 unități RBC	1 (3,2%)	0
Nu	40 (56,3%)	22 (56,4%)
^a un subiect nu a avut date despre EPOp		
^b în stratul cu ≥ 200 mU/ml au existat 13 subiecți în grupul cu epoetină alfa și 6 subiecți în grupul placebo		

Răspunsul eritroid a fost definit în conformitate cu criteriile Grupului Internațional de Lucru (International Working Group IWG 2006) 2006 ca o creștere a hemoglobinei $\geq 1,5$ g/dl față de momentul inițial sau o reducere a unităților RBC transfuzate cu un număr absolut de cel puțin 4 unități la interval de 8 săptămâni, comparativ cu cele 8 săptămâni anterioare momentului inițial și o durată a răspunsului de cel puțin 8 săptămâni.

Răspunsul eritroid în timpul primelor 24 de săptămâni din studiu a fost demonstrat la 27/85 (31,8%) dintre subiecții din grupul de tratament cu epoetină alfa, comparativ cu 2/45 (4,4%) din subiecții din grupul cu administrare de placebo ($p < 0,001$). Toți subiecții care au răspuns erau din grupul cu EPOp < 200 mU/ml în timpul selecției. În grupul respectiv, 20/40 (50%) de subiecți fără transfuzii anterioare au demonstrat răspuns eritroid în timpul primelor 24 de săptămâni, comparativ cu 7/31 (22,6%) subiecți cu transfuzii anterioare (doi subiecți cu transfuzii anterioare au atins criteriul final principal pe baza reducerii unităților RBC transfuzate cu un număr absolut de cel puțin 4 unități la interval de 8 săptămâni, comparativ cu cele 8 săptămâni anterioare momentului inițial).

Timpul median de la momentul inițial până la prima transfuzie a fost semnificativ statistic mai lung în grupul cu epoetină alfa, comparativ cu placebo (49 față de 37 de zile; $p=0,046$). După 4 săptămâni de tratament timpul până la prima transfuzie a fost crescut suplimentar în grupul cu epoetină alfa (142 față de 50 zile, $p=0,007$). Procentul de subiecți la care s-au administrat perfuzii în grupul de tratament cu epoetină alfa a scăzut de la 51,8% în cele 8 săptămâni anterioare momentului inițial până la 24,7% între săptămânile 16 și 24, comparativ cu grupul cu administrare de placebo, care a avut o creștere a ratei de transfuzie de la 48,9% la 54,1% pe parcursul aceluiași perioade.

Copii și adolescenți

Insuficiența renală cronică

Epoetina alfa a fost evaluată într-un studiu clinic cu protocol deschis, nerandomizat, cu interval valabil de doze, cu durată de 52 de săptămâni la pacienți copii și adolescenți cu IRC care efectuau hemodializă. Vârsta medie a pacienților înrolați în acest studiu a fost de 11,6 ani (interval 0,5 până la 20,1 ani).

Epoetina alfa a fost administrată în doze de 75 UI/kg și săptămână, intravenos în 2 sau 3 doze divizate post-dializă, crescute cu câte 75 UI/kg și săptămână la intervale de 4 săptămâni (până la un maxim de 300 UI/kg și săptămână), pentru a obține o creștere a hemoglobinei de 1 g/dl/lună. Intervalul dorit pentru concentrația hemoglobinei a fost de 9,6 până la 11,2 g/dl. Optzeci și unu la sută dintre pacienți au atins valorile concentrației de hemoglobină. Timpul mediu până la țintă a fost de 11 săptămâni și doza medie la țintă a fost de 150 UI/kg și săptămână. Dintre pacienții care au atins ținta, 90% s-a utilizat schema terapeutică cu administrare de 3 ori pe săptămână.

După 52 de săptămâni, 57% dintre pacienți au rămas în studiu, fiind tratați cu o doză medie de 200 UI/kg și săptămână.

Datele clinice privind administrarea subcutanată la copii sunt limitate. În 5 studii mici, cu protocol deschis, necontrolate (numărul de pacienți a variat între 9-22, total N = 72), epoetina alfa a fost administrată subcutanat la copii cu doze de inițiere de 100 UI/kg și săptămână până la 150 UI/kg și săptămână cu posibilitatea de a crește până la 300 UI/kg și săptămână. În aceste studii, majoritatea erau pacienți înainte de dializă (N = 44), 27 erau pacienți care efectuau dializă peritoneală și 2 efectuau hemodializă, cu vârste variind de la 4 luni la 17 ani. În general, aceste studii au limitări metodologice, dar tratamentul a fost asociat cu tendințe pozitive spre valori mai mari ale hemoglobinei. Nu au fost raportate evenimente adverse neașteptate (vezi pct. 4.2).

Anemia indusă de chimioterapie

Epoetina alfa 600 UI/kg (administrată intravenos sau subcutanat o dată pe săptămână) a fost evaluată într-un studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu durata de 16 săptămâni și într-un studiu clinic randomizat, controlat, cu protocol deschis, cu durata de 20 de săptămâni, la pacienți anemici copii și adolescenți cărora li se administra chimioterapie mielosupresor pentru tratamentul diferitelor afecțiuni maligne non-mieloide pediatrice.

În studiul de 16 săptămâni (n = 222), la pacienții tratați cu epoetină alfa nu a existat niciun efect semnificativ statistic asupra scorurilor raportate de pacient sau raportate de părinți la Inventarul pediatric al calității vieții sau la Modulul de Cancer, comparativ cu placebo (criteriul principal de evaluare a eficacității). În plus, nu a existat nicio diferență statistică între proporția de pacienți care a necesitat transfuzii de pRBC între grupul cu epoetină alfa și placebo.

În studiul de 20 de săptămâni (n = 225), nu a fost observată nicio diferență statistică în ceea ce privește criteriul principal de evaluare a eficacității, adică proporția de pacienți care a necesitat transfuzii de RBC după ziua 28 (62% dintre pacienții cu epoetină alfa față de 69% dintre pacienții cu tratamentul standard).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

În urma injectării subcutanate, concentrațiile serice ale eritropoietinei ating o valoare maximă după 12-18 ore de la administrare.

Nu a existat acumulare după administrarea de doze repetate de 600 UI/kg, administrate subcutanat săptămânal.

Biodisponibilitatea absolută a eritropoietinei injectate subcutanat este de mult mai mică decât a celei injectate intravenos, aproximativ 20% la subiecți sănătoși.

Distribuție

Volumul mediu de distribuție a fost de 49,3 ml/kg după doze de 50 și 100 UI/kg la subiecți sănătoși. După administrarea intravenoasă de eritropoietină la subiecți cu insuficiență renală cronică, volumul de distribuție a variat de la 57-107 ml/kg după o doză unică (12 UI/kg) până la 42-64 ml/kg după doze repetate (48-192 UI/kg). Astfel, volumul de distribuție este ușor mai mare decât spațiul plasmatic.

Eliminare

Timpul de înjumătățire al eritropoietinei după doze repetate administrate intravenos este de aproximativ 4 ore la subiecți sănătoși. Timpul de înjumătățire pentru calea subcutanată este estimat a fi de aproximativ 24 de ore la subiecți sănătoși.

Media CL/F pentru schemele terapeutice cu administrarea dozei de 150 UI/kg de trei ori pe săptămână și 40000 UI o dată pe săptămână la subiecți sănătoși a fost de 31,2 și respectiv 12,6 ml/h/kg. Media Cl/F pentru schemele terapeutice cu administrarea dozei de 150 UI/kg de trei ori pe săptămână și 40000 UI o dată pe săptămână la subiecții anemici cu cancer a fost de 45,8 și respectiv 11,3 ml/oră/kg. La majoritatea subiecților anemici cu cancer cărora li se administra chimioterapie ciclică, Cl/F a fost mai scăzut după doze de 40000 UI o dată pe săptămână și 150 UI/kg de trei ori pe săptămână, comparativ cu valorile pentru subiecți sănătoși.

Liniaritate/Non-liniaritate

La subiecți sănătoși, a fost observată o creștere proporțională cu doza a concentrațiilor serice ale eritropoietinei după administrarea intravenoasă de 150 și 300 UI/kg de trei ori pe săptămână. Administrarea unei doze unice de 300 până la 2400 UI/kg de eritropoietină a dus la o relație liniară între media C_{max} și doză și între media ASC și doză. O relație inversă între clearance-ul aparent și doză a fost observată la subiecți sănătoși.

În studiile care explorau extinderea intervalului de doze (40000 UI o dată pe săptămână și 80000, 100000 și 120000 UI bisăptămănal) a fost observată o relație liniară, dar neproporțională cu doza între media C_{max} și doză, și între media ASC și doză în starea de echilibru.

Relații farmacocinetice/farmacodinamice

Eritropoietina prezintă un efect legat de doză asupra parametrilor hematologici care este independent de calea de administrare.

Copii și adolescenți

La subiecții copii și adolescenți cu insuficiență renală cronică, după administrarea intravenoasă de doze repetate de eritropoietină, a fost raportat un timp de înjumătățire de aproximativ 6,2 până la 8,7 ore. Profilul farmacocinetic al eritropoietinelor la copii și adolescenți pare să fie similar cu cel al adulților.

Datele de farmacocinetică la nou-născuți sunt limitate.

Un studiu la 7 nou-născuți prematur cu greutate foarte mică la naștere și 10 adulți sănătoși cărora li s-a administrat eritropoietină i.v. a sugerat că volumul de distribuție a fost de aproximativ 1,5 până la 2 ori mai mare la nou-născuții prematur decât la adulții sănătoși, iar clearance-ul a fost de aproximativ 3 ori mai mare la nou-născuții prematur decât la adulții sănătoși.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală cronică, timpul de înjumătățire al eritropoietinei administrate intravenos este ușor prelungit, de aproximativ 5 ore, comparativ cu subiecții sănătoși.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studii toxicologice cu doze repetate efectuate la câini și șobolani, dar nu și la maimuțe, tratamentul cu epoetină alfa a fost asociat cu fibroza subclinică a măduvei osoase. Fibroza măduvei osoase este o complicație cunoscută a insuficienței renale cronice la oameni și poate fi legată de hiperparatiroidismul secundar sau de factori necunoscuți. Într-un studiu efectuat la pacienți hemodializați cărora li s-a administrat timp de 3 ani tratament cu epoetină alfa nu s-a observat o incidență mai mare a fibrozei măduvei osoase comparativ cu un grup de control format din pacienți dializați cărora nu li se administra tratament cu epoetină alfa.

Epoetina alfa nu induce mutații ale genelor bacteriene (testul Ames), aberații cromozomiale la celulele de mamifere, micronuclei la șoarece sau mutații genetice ale locusului HGPRT.

Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate pe termen lung. Rapoarte contradictorii din literatura de specialitate, pe baza cercetărilor *in vitro* efectuate pe mostre de tumoare umană, sugerează atribuirea unui rol al eritropoietinei în proliferarea tumorilor. Acestea au o sau o semnificație clinică incertă.

În culturi de celule din măduva osoasă umană, epoetina alfa stimulează specific eritropoeza, fără afectarea leucopoiezei. Nu s-au detectat acțiuni citotoxice ale epoetinei alfa asupra celulelor măduvei osoase.

Studiile la animale au evidențiat faptul că epoetină alfa produce scăderea în greutate a fătului, întâzieri ale osificării și o creștere a mortalității fetale atunci când este administrată în doze săptămânale de aproximativ 20 de ori mai mari decât dozele săptămânale recomandate pentru oameni. Aceste modificări sunt interpretate ca fiind secundare creșterii reduse în greutate a mamei, iar semnificația la om este necunoscută, date fiind nivelurile terapeutice ale dozei.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fosfat disodic dihidrat
Dihidrogenfosfat de sodiu dihidrat
Clorură de sodiu
Clorură de calciu dihidrat
Polisorbat 20
Glicină
Leucină
Izoleucină
Treonină
Acid glutamic
Fenilalanină
Apă pentru preparate injectabile
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

30 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). Acest interval de temperatură trebuie menținut cu atenție până la administrarea la pacient.

A se păstra seringă preumplută în cutie pentru a fi protejată de lumină.

Pentru utilizarea în ambulator, medicamentul poate fi scos de la frigider, fără să fie înlocuit, pentru o perioadă maximă de 3 zile la o temperatură care să nu depășească 25°C. Dacă medicamentul nu a fost utilizat la sfârșitul acestei perioade, trebuie să fie aruncat.

A nu se congela sau agita.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Silapo 1 000 UI/0,3 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

0,3 ml soluție injectabilă în seringă preumplută din sticlă tip I prevăzută cu ac de injectare din oțel și opritor pentru piston cu înveliș protector din PTFE (teflon) cu sau fără capac de protecție al acului. Cutie cu 1 sau 6 seringi preumplute.

Silapo 2 000 UI/0,6 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

0,6 ml soluție injectabilă în seringă preumplută din sticlă tip I prevăzută cu ac de injectare din oțel și opritor pentru piston cu înveliș protector din PTFE (teflon) cu sau fără capac de protecție al acului. Cutie cu 1 sau 6 seringi preumplute.

Silapo 3 000 UI/0,9 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

0,9 ml soluție injectabilă în seringă preumplută din sticlă tip I prevăzută cu ac de injectare din oțel și opritor pentru piston cu înveliș protector din PTFE (teflon) cu sau fără capac de protecție al acului. Cutie cu 1 sau 6 seringi preumplute.

Silapo 4 000 UI/0,4 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

0,4 ml soluție injectabilă în seringă preumplută din sticlă tip I prevăzută cu ac de injectare din oțel și opritor pentru piston cu înveliș protector din PTFE (teflon) cu sau fără capac de protecție al acului. Cutie cu 1 sau 6 seringi preumplute.

Silapo 5 000 UI/0,5 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

0,5 ml soluție injectabilă în seringă preumplută din sticlă tip I prevăzută cu ac de injectare din oțel și opritor pentru piston cu înveliș protector din PTFE (teflon) cu sau fără capac de protecție al acului. Cutie cu 1 sau 6 seringi preumplute.

Silapo 6 000 UI/0,6 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

0,6 ml soluție injectabilă în seringă preumplută din sticlă tip I prevăzută cu ac de injectare din oțel și opritor pentru piston cu înveliș protector din PTFE (teflon) cu sau fără capac de protecție al acului. Cutie cu 1 sau 6 seringi preumplute.

Silapo 8 000 UI/0,8 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

0,8 ml soluție injectabilă în seringă preumplută din sticlă tip I prevăzută cu ac de injectare din oțel și opritor pentru piston cu înveliș protector din PTFE (teflon) cu sau fără capac de protecție al acului. Cutie cu 1 sau 6 seringi preumplute.

Silapo 10 000 UI/1 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

1 ml soluție injectabilă în seringă preumplută din sticlă tip I prevăzută cu ac de injectare din oțel și opritor pentru piston cu înveliș protector din PTFE (teflon) cu sau fără capac de protecție al acului. Cutie cu 1 sau 6 seringi preumplute.

Silapo 20 000 UI/0,5 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

0,5 ml soluție injectabilă în seringă preumplută din sticlă tip I prevăzută cu ac de injectare din oțel și opritor pentru piston cu înveliș protector din PTFE (teflon) cu sau fără capac de protecție al acului. Cutie cu 1, 4 sau 6 seringi preumplute.

Silapo 30 000 UI/0,75 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

0,75 ml soluție injectabilă în seringă preumplută din sticlă tip I prevăzută cu ac de injectare din oțel și opritor pentru piston cu înveliș protector din PTFE (teflon) cu sau fără capac de protecție al acului. Cutie cu 1, 4 sau 6 seringi preumplute.

Silapo 40 000 UI/1 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

1 ml soluție injectabilă în seringă preumplută din sticlă tip I prevăzută cu ac de injectare din oțel și opritor pentru piston cu înveliș protector din PTFE (teflon) cu sau fără capac de protecție al acului. Cutie cu 1, 4 sau 6 seringi preumplute.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Silapo nu trebuie utilizat și eliminat:

- dacă sigiliul este rupt,
- dacă lichidul este colorat sau se pot vedea particule care plutesc în el,
- dacă din seringă preumplută s-a scurs lichid sau se observă condensare în interiorul blisterului sigilat,
- dacă știți sau credeți că este posibil să fi fost congelat accidental sau
- dacă a avut loc o defecțiune a frigiderului.

Medicamentul este destinat unei singure utilizări. Luați numai o doză de Silapo din fiecare seringă.

A nu se agita.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Silapo 1 000 UI/0,3 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

EU/1/07/432/001 [1 seringă preumplută]
EU/1/07/432/002 [6 seringi preumplute]
EU/1/07/432/023 [1 seringă preumplută cu capac de protecție al acului]
EU/1/07/432/024 [6 seringi preumplute cu capac de protecție al acului]

Silapo 2 000 UI/0,6 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

EU/1/07/432/003 [1 seringă preumplută]
EU/1/07/432/004 [6 seringi preumplute]
EU/1/07/432/025 [1 seringă preumplută cu capac de protecție al acului]
EU/1/07/432/026 [6 seringi preumplute cu capac de protecție al acului]

Silapo 3 000 UI/0,9 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

EU/1/07/432/005 [1 seringă preumplută]
EU/1/07/432/006 [6 seringi preumplute]
EU/1/07/432/027 [1 seringă preumplută cu capac de protecție al acului]
EU/1/07/432/028 [6 seringi preumplute cu capac de protecție al acului]

Silapo 4 000 UI/0,4 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

EU/1/07/432/007 [1 seringă preumplută]
EU/1/07/432/008 [6 seringi preumplute]
EU/1/07/432/029 [1 seringă preumplută cu capac de protecție al acului]
EU/1/07/432/030 [6 seringi preumplute cu capac de protecție al acului]

Silapo 5 000 UI/0,5 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

EU/1/07/432/009 [1 seringă preumplută]
EU/1/07/432/010 [6 seringi preumplute]

EU/1/07/432/031 [1 seringă preumplută cu capac de protecție al acului]
EU/1/07/432/032 [6 seringi preumplute cu capac de protecție al acului]

Silapo 6 000 UI/0,6 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

EU/1/07/432/011 [1 seringă preumplută]
EU/1/07/432/012 [6 seringi preumplute]
EU/1/07/432/033 [1 seringă preumplută cu capac de protecție al acului]
EU/1/07/432/034 [6 seringi preumplute cu capac de protecție al acului]

Silapo 8 000 UI/0,8 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

EU/1/07/432/013 [1 seringă preumplută]
EU/1/07/432/014 [6 seringi preumplute]
EU/1/07/432/035 [1 seringă preumplută cu capac de protecție al acului]
EU/1/07/432/036 [6 seringi preumplute cu capac de protecție al acului]

Silapo 10 000 UI/1 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

EU/1/07/432/015 [1 seringă preumplută]
EU/1/07/432/016 [6 seringi preumplute]
EU/1/07/432/037 [1 seringă preumplută cu capac de protecție al acului]
EU/1/07/432/038 [6 seringi preumplute cu capac de protecție al acului]

Silapo 20 000 UI/0,5 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

EU/1/07/432/017 [1 seringă preumplută]
EU/1/07/432/020 [4 seringi preumplute]
EU/1/07/432/039 [1 seringă preumplută cu capac de protecție al acului]
EU/1/07/432/040 [4 seringi preumplute cu capac de protecție al acului]
EU/1/07/432/045 [6 seringi preumplute cu capac de protecție al acului]

Silapo 30 000 UI/0,75 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

EU/1/07/432/018 [1 seringă preumplută]
EU/1/07/432/021 [4 seringi preumplute]
EU/1/07/432/041 [1 seringă preumplută cu capac de protecție al acului]
EU/1/07/432/042 [4 seringi preumplute cu capac de protecție al acului]
EU/1/07/432/046 [6 seringi preumplute cu capac de protecție al acului]

Silapo 40 000 UI/1 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

EU/1/07/432/019 [1 seringă preumplută]
EU/1/07/432/022 [4 seringi preumplute]
EU/1/07/432/043 [1 seringă preumplută cu capac de protecție al acului]
EU/1/07/432/044 [4 seringi preumplute cu capac de protecție al acului]
EU/1/07/432/047 [6 seringi preumplute cu capac de protecție al acului]

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 18 Decembrie 2007

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 20 Decembrie 2012

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului

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

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

Norbitec GmbH
Pinnauallee 4
D-25436 Uetersen
Germania

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚIILE SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Silapo 1 000 UI/0,3 ml soluție injectabilă în seringă preumplută
epoetină zeta

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

1 seringă preumplută conține 1 000 UI epoetină zeta

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Fosfat disodic dihidrat, dihidrogenfosfat de sodiu dihidrat, clorură de sodiu, clorură de calciu dihidrat, polisorbit 20, glicină, leucină, izoleucină, treonină, acid glutamic, fenilalanină, apă pentru preparate injectabile, hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului), acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului).

Conține fenilalanină, vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în seringă preumplută.

1 seringă preumplută fără capac de protecție al acului, conținând 0,3 ml soluție injectabilă
6 seringi preumplute fără capac de protecție al acului, conținând 0,3 ml soluție injectabilă
1 seringă preumplută cu capac de protecție al acului, conținând 0,3 ml soluție injectabilă
6 seringi preumplute cu capac de protecție al acului, conținând 0,3 ml soluție injectabilă

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată și intravenoasă.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
A nu se agita.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela.
A se păstra seringă preumplută în cutie pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/432/001 [1 seringă preumplută]
EU/1/07/432/002 [6 seringi preumplute]
EU/1/07/432/023 [1 seringă preumplută cu capac de protecție al acului]
EU/1/07/432/024 [6 seringi preumplute cu capac de protecție al acului]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Silapo 1 000 UI

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETE PENTRU SERINGI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Silapo 1 000 UI injectabil
epoetină zeta
uz i.v./s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 000 UI/0,3 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Silapo 2 000 UI/0,6 ml soluție injectabilă în seringă preumplută epoetină zeta

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

1 seringă preumplută conține 2 000 UI epoetină zeta

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Fosfat disodic dihidrat, dihidrogenfosfat de sodiu dihidrat, clorură de sodiu, clorură de calciu dihidrat, polisorbit 20, glicină, leucină, izoleucină, treonină, acid glutamic, fenilalanină, apă pentru preparate injectabile, hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului), acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului).

Conține fenilalanină, vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în seringă preumplută.

1 seringă preumplută fără capac de protecție al acului, conținând 0,6 ml soluție injectabilă
6 seringi preumplute fără capac de protecție al acului, conținând 0,6 ml soluție injectabilă
1 seringă preumplută cu capac de protecție al acului, conținând 0,6 ml soluție injectabilă
6 seringi preumplute cu capac de protecție al acului, conținând 0,6 ml soluție injectabilă

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată și intravenoasă.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
A nu se agita.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela.
A se păstra seringă preumplută în cutie pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/432/003 [1 seringă preumplută]
EU/1/07/432/004 [6 seringi preumplute]
EU/1/07/432/025 [1 seringă preumplută cu capac de protecție al acului]
EU/1/07/432/026 [6 seringi preumplute cu capac de protecție al acului]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Silapo 2 000 UI

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETE PENTRU SERINGI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Silapo 2 000 UI injectabil
epoetină zeta
uz i.v./s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

2 000 UI/0,6 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Silapo 3 000 UI/0,9 ml soluție injectabilă în seringă preumplută
epoetină zeta

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

1 seringă preumplută conține 3 000 UI epoetină zeta

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Fosfat disodic dihidrat, dihidrogenfosfat de sodiu dihidrat, clorură de sodiu, clorură de calciu dihidrat, polisorbit 20, glicină, leucină, izoleucină, treonină, acid glutamic, fenilalanină, apă pentru preparate injectabile, hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului), acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului).

Conține fenilalanină, vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în seringă preumplută.

1 seringă preumplută fără capac de protecție al acului, conținând 0,9 ml soluție injectabilă
6 seringi preumplute fără capac de protecție al acului, conținând 0,9 ml soluție injectabilă
1 seringă preumplută cu capac de protecție al acului, conținând 0,9 ml soluție injectabilă
6 seringi preumplute cu capac de protecție al acului, conținând 0,9 ml soluție injectabilă

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată și intravenoasă.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
A nu se agita.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela.
A se păstra seringă preumplută în cutie pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/432/005 [1 seringă preumplută]
EU/1/07/432/006 [6 seringi preumplute]
EU/1/07/432/027 [1 seringă preumplută cu capac de protecție al acului]
EU/1/07/432/028 [6 seringi preumplute cu capac de protecție al acului]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Silapo 3 000 UI

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETE PENTRU SERINGI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Silapo 3 000 UI injectabil
epoetină zeta
uz i.v./s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

3 000 UI/0,9 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Silapo 4 000 UI/0,4 ml soluție injectabilă în seringă preumplută
epoetină zeta

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

1 seringă preumplută conține 4 000 UI epoetină zeta

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Fosfat disodic dihidrat, dihidrogenfosfat de sodiu dihidrat, clorură de sodiu, clorură de calciu dihidrat, polisorbit 20, glicină, leucină, izoleucină, treonină, acid glutamic, fenilalanină, apă pentru preparate injectabile, hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului), acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului).

Conține fenilalanină, vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în seringă preumplută.

1 seringă preumplută fără capac de protecție al acului, conținând 0,4 ml soluție injectabilă
6 seringi preumplute fără capac de protecție al acului, conținând 0,4 ml soluție injectabilă
1 seringă preumplută cu capac de protecție al acului, conținând 0,4 ml soluție injectabilă
6 seringi preumplute cu capac de protecție al acului, conținând 0,4 ml soluție injectabilă

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată și intravenoasă.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
A nu se agita.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela.
A se păstra seringă preumplută în cutie pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/432/007 [1 seringă preumplută]
EU/1/07/432/008 [6 seringi preumplute]
EU/1/07/432/029 [1 seringă preumplută cu capac de protecție al acului]
EU/1/07/432/030 [6 seringi preumplute cu capac de protecție al acului]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Silapo 4 000 UI

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETE PENTRU SERINGI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Silapo 4 000 UI injectabil
epoetină zeta
uz i.v./s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

4 000 UI/0,4 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Silapo 5 000 UI/0,5 ml soluție injectabilă în seringă preumplută
epoetină zeta

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

1 seringă preumplută conține 5 000 UI epoetină zeta

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Fosfat disodic dihidrat, dihidrogenfosfat de sodiu dihidrat, clorură de sodiu, clorură de calciu dihidrat, polisorbit 20, glicină, leucină, izoleucină, treonină, acid glutamic, fenilalanină, apă pentru preparate injectabile, hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului), acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului).

Conține fenilalanină, vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în seringă preumplută.

1 seringă preumplută fără capac de protecție al acului, conținând 0,5 ml soluție injectabilă
6 seringi preumplute fără capac de protecție al acului, conținând 0,5 ml soluție injectabilă
1 seringă preumplută cu capac de protecție al acului, conținând 0,5 ml soluție injectabilă
6 seringi preumplute cu capac de protecție al acului, conținând 0,5 ml soluție injectabilă

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată și intravenoasă.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
A nu se agita.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela.
A se păstra seringă preumplută în cutie pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/432/009 [1 seringă preumplută]
EU/1/07/432/010 [6 seringi preumplute]
EU/1/07/432/031 [1 seringă preumplută cu capac de protecție al acului]
EU/1/07/432/032 [6 seringi preumplute cu capac de protecție al acului]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Silapo 5 000 UI

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETE PENTRU SERINGI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Silapo 5 000 UI injectabil
epoetină zeta
uz i.v./s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

5 000 UI/0,5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Silapo 6 000 UI/0,6 ml soluție injectabilă în seringă preumplută epoetină zeta

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

1 seringă preumplută conține 6 000 UI epoetină zeta

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Fosfat disodic dihidrat, dihidrogenfosfat de sodiu dihidrat, clorură de sodiu, clorură de calciu dihidrat, polisorbit 20, glicină, leucină, izoleucină, treonină, acid glutamic, fenilalanină, apă pentru preparate injectabile, hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului), acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului).

Conține fenilalanină, vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în seringă preumplută.

1 seringă preumplută fără capac de protecție al acului, conținând 0,6 ml soluție injectabilă
6 seringi preumplute fără capac de protecție al acului, conținând 0,6 ml soluție injectabilă
1 seringă preumplută cu capac de protecție al acului, conținând 0,6 ml soluție injectabilă
6 seringi preumplute cu capac de protecție al acului, conținând 0,6 ml soluție injectabilă

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată și intravenoasă.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
A nu se agita.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela.
A se păstra seringă preumplută în cutie pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/432/011 [1 seringă preumplută]
EU/1/07/432/012 [6 seringi preumplute]
EU/1/07/432/033 [1 seringă preumplută cu capac de protecție al acului]
EU/1/07/432/034 [6 seringi preumplute cu capac de protecție al acului]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Silapo 6 000 UI

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. UNIQUE IDENTIFIER – HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETE PENTRU SERINGI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Silapo 6 000 UI injectabil
epoetină zeta
uz i.v./s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6 000 UI/0,6 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Silapo 8 000 UI/0,8 ml soluție injectabilă în seringă preumplută
epoetină zeta

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

1 seringă preumplută conține 8000 UI epoetină zeta

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Fosfat disodic dihidrat, dihidrogenfosfat de sodiu dihidrat, clorură de sodiu, clorură de calciu dihidrat, polisorbit 20, glicină, leucină, izoleucină, treonină, acid glutamic, fenilalanină, apă pentru preparate injectabile, hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului), acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului).

Conține fenilalanină, vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în seringă preumplută.

1 seringă preumplută fără capac de protecție al acului, conținând 0,8 ml soluție injectabilă
6 seringi preumplute fără capac de protecție al acului, conținând 0,8 ml soluție injectabilă
1 seringă preumplută cu capac de protecție al acului, conținând 0,8 ml soluție injectabilă
6 seringi preumplute cu capac de protecție al acului, conținând 0,8 ml soluție injectabilă

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată și intravenoasă.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
A nu se agita.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela.
A se păstra seringă preumplută în cutie pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/432/013 [1 seringă preumplută]
EU/1/07/432/014 [6 seringi preumplute]
EU/1/07/432/035 [1 seringă preumplută cu capac de protecție al acului]
EU/1/07/432/036 [6 seringi preumplute cu capac de protecție al acului]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Silapo 8 000 UI

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. UNIQUE IDENTIFIER – HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETE PENTRU SERINGI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Silapo 8 000 UI injectabil
epoetină zeta
uz i.v./s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

8 000 UI/0,8 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Silapo 10 000 UI/1 ml soluție injectabilă în seringă preumplută
epoetină zeta

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

1 seringă preumplută conține 10 000 UI epoetină zeta

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Fosfat disodic dihidrat, dihidrogenfosfat de sodiu dihidrat, clorură de sodiu, clorură de calciu dihidrat, polisorbit 20, glicină, leucină, izoleucină, treonină, acid glutamic, fenilalanină, apă pentru preparate injectabile, hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului), acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului).

Conține fenilalanină, vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în seringă preumplută.

1 seringă preumplută fără capac de protecție al acului, conținând 1 ml soluție injectabilă
6 seringi preumplute fără capac de protecție al acului, conținând 1 ml soluție injectabilă
1 seringă preumplută cu capac de protecție al acului, conținând 1 ml soluție injectabilă
6 seringi preumplute cu capac de protecție al acului, conținând 1 ml soluție injectabilă

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată și intravenoasă.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
A nu se agita.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela.
A se păstra seringă preumplută în cutie pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/432/015 [1 seringă preumplută]
EU/1/07/432/016 [6 seringi preumplute]
EU/1/07/432/037 [1 seringă preumplută cu capac de protecție al acului]
EU/1/07/432/038 [6 seringi preumplute cu capac de protecție al acului]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Silapo 10 000 UI

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. UNIQUE IDENTIFIER – HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETE PENTRU SERINGI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Silapo 10 000 UI injectabil
epoetină zeta
uz i.v./s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

10 000 UI/1 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Silapo 20 000 UI/0,5 ml soluție injectabilă în seringă preumplută
epoetină zeta

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

1 seringă preumplută conține 20 000 UI epoetină zeta

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Fosfat disodic dihidrat, dihidrogenfosfat de sodiu dihidrat, clorură de sodiu, clorură de calciu dihidrat, polisorbit 20, glicină, leucină, izoleucină, treonină, acid glutamic, fenilalanină, apă pentru preparate injectabile, hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului), acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului).

Conține fenilalanină, vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în seringă preumplută.

1 seringă preumplută fără capac de protecție al acului, conținând 0,5 ml soluție injectabilă
4 seringi preumplute fără capac de protecție al acului, conținând 0,5 ml soluție injectabilă
1 seringă preumplută cu capac de protecție al acului, conținând 0,5 ml soluție injectabilă
4 seringi preumplute cu capac de protecție al acului, conținând 0,5 ml soluție injectabilă
6 seringi preumplute cu capac de protecție al acului, conținând 0,5 ml soluție injectabilă

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată și intravenoasă.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
A nu se agita.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela.
A se păstra seringă preumplută în cutie pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/432/017 [1 seringă preumplută]
EU/1/07/432/020 [4 seringi preumplute]
EU/1/07/432/039 [1 seringă preumplută cu capac de protecție al acului]
EU/1/07/432/040 [4 seringi preumplute cu capac de protecție al acului]
EU/1/07/432/045 [6 seringi preumplute cu capac de protecție al acului]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Silapo 20 000 UI

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. UNIQUE IDENTIFIER – HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETE PENTRU SERINGI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Silapo 20 000 UI injectabil
epoetină zeta
uz i.v./s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

20 000 UI/0,5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Silapo 30 000 UI/0,75 ml soluție injectabilă în seringă preumplută
epoetină zeta

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

1 seringă preumplută conține 30 000 UI epoetină zeta

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Fosfat disodic dihidrat, dihidrogenfosfat de sodiu dihidrat, clorură de sodiu, clorură de calciu dihidrat, polisorbit 20, glicină, leucină, izoleucină, treonină, acid glutamic, fenilalanină, apă pentru preparate injectabile, hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului), acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului).

Conține fenilalanină, vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în seringă preumplută.

1 seringă preumplută fără capac de protecție al acului, conținând 0,75 ml soluție injectabilă
4 seringi preumplute fără capac de protecție al acului, conținând 0,75 ml soluție injectabilă
1 seringă preumplută cu capac de protecție al acului, conținând 0,75 ml soluție injectabilă
4 seringi preumplute cu capac de protecție al acului, conținând 0,75 ml soluție injectabilă
6 seringi preumplute cu capac de protecție al acului, conținând 0,75 ml soluție injectabilă

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată și intravenoasă.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
A nu se agita.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela.
A se păstra seringă preumplută în cutie pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/432/018 [1 seringă preumplută]
EU/1/07/432/021 [4 seringi preumplute]
EU/1/07/432/041 [1 seringă preumplută cu capac de protecție al acului]
EU/1/07/432/042 [4 seringi preumplute cu capac de protecție al acului]
EU/1/07/432/046 [6 seringi preumplute cu capac de protecție al acului]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Silapo 30 000 UI

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. UNIQUE IDENTIFIER – HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETE PENTRU SERINGI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Silapo 30 000 UI injectabil
epoetină zeta
uz i.v./s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

30 000 UI/0,75 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Silapo 40 000 UI/1 ml soluție injectabilă în seringă preumplută
epoetină zeta

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

1 seringă preumplută conține 40 000 UI epoetină zeta

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Fosfat disodic dihidrat, dihidrogenfosfat de sodiu dihidrat, clorură de sodiu, clorură de calciu dihidrat, polisorbit 20, glicină, leucină, izoleucină, treonină, acid glutamic, fenilalanină, apă pentru preparate injectabile, hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului), acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului).

Conține fenilalanină, vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în seringă preumplută.

1 seringă preumplută fără capac de protecție al acului, conținând 1 ml soluție injectabilă
4 seringi preumplute fără capac de protecție al acului, conținând 1 ml soluție injectabilă
1 seringă preumplută cu capac de protecție al acului, conținând 1 ml soluție injectabilă
4 seringi preumplute cu capac de protecție al acului, conținând 1 ml soluție injectabilă
6 seringi preumplute cu capac de protecție al acului, conținând 1 ml soluție injectabilă

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată și intravenoasă.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

A nu se agita.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela.
A se păstra seringă preumplută în cutie pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/432/019 [1 seringă preumplută]
EU/1/07/432/022 [4 seringi preumplute]
EU/1/07/432/043 [1 seringă preumplută cu capac de protecție al acului]
EU/1/07/432/044 [4 seringi preumplute cu capac de protecție al acului]
EU/1/07/432/047 [6 seringi preumplute cu capac de protecție al acului]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Silapo 40 000 UI

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. UNIQUE IDENTIFIER – HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETE PENTRU SERINGI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Silapo 40 000 UI injectabil
epoetină zeta
uz i.v./s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

40 000 UI/1 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Silapo 1 000 UI/0,3 ml soluție injectabilă în seringă preumplută
Silapo 2 000 UI/0,6 ml soluție injectabilă în seringă preumplută
Silapo 3 000 UI/0,9 ml soluție injectabilă în seringă preumplută
Silapo 4 000 UI/0,4 ml soluție injectabilă în seringă preumplută
Silapo 5 000 UI/0,5 ml soluție injectabilă în seringă preumplută
Silapo 6 000 UI/0,6 ml soluție injectabilă în seringă preumplută
Silapo 8 000 UI/0,8 ml soluție injectabilă în seringă preumplută
Silapo 10 000 UI/1 ml soluție injectabilă în seringă preumplută
Silapo 20 000 UI/0,5 ml soluție injectabilă în seringă preumplută
Silapo 30 000 UI/0,75 ml soluție injectabilă în seringă preumplută
Silapo 40 000 UI/1 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

epoetină zeta

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece acesta conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Silapo și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Silapo
3. Cum să utilizați Silapo
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Silapo
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Silapo și pentru ce se utilizează

Silapo conține substanța activă epoetină zeta – o proteină care stimulează producerea mai multor globule roșii de către măduva osoasă, care transportă hemoglobina (o substanță care transportă oxigen). Epoetina zeta este o copie a eritroietinei umane și acționează în același mod.

• Silapo se utilizează pentru a trata anemia simptomatică provocată de boala renală:

- la copii care efectuează hemodializă.
- la adulți care efectuează hemodializă peritoneală.
- la adulți cu anemie severă care nu efectuează dializă.

Dacă aveți boală renală, este posibil să aveți puține celule roșii în sânge dacă rinichii dumneavoastră nu produc suficientă eritropoietină (necesară pentru producerea globulelor roșii). Silapo este prescris pentru a stimula măduva osoasă pentru a produce mai multe celule roșii sanguine.

- **Silapo se utilizează pentru a trata anemia la adulți cărora li se administrează chimioterapie pentru tumori solide**, limfoame maligne sau mieloame multiple (cancer al măduvei osoase) care pot avea nevoie de o transfuzie de sânge. Silapo poate reduce necesitatea unei transfuzii de sânge la acești pacienți.

- **Silapo se utilizează la adulți cu anemie moderată cărora urmează să li se ia sânge înaintea intervenției chirurgicale**, astfel încât să le poată fi transfuzat înapoi în timpul sau după operație. Deoarece Silapo stimulează producția de celule roșii sanguine, medicii pot recolta mai mult sânge de la aceste persoane.
- **Silapo se utilizează la adulți cu anemie moderată la care urmează să se efectueze o intervenție chirurgicală ortopedică majoră** (de exemplu, operații pentru înlocuirea șoldului sau a genunchiului) pentru a reduce nevoia potențială de transfuzii de sânge.
- **Silapo se utilizează pentru a trata anemia la adulți cu o afecțiune a măduvei osoase care provoacă o perturbare severă a formării de celule sanguine (sindroame mielodisplazice)**. Silapo poate reduce nevoia de transfuzii de sânge.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Silapo

Nu utilizați Silapo

- **Dacă sunteți alergic** la epoetina zeta sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la punctul 6).
- **Dacă ați fost diagnosticat cu aplazie pură a celulelor roșii** (măduva osoasă nu poate produce suficiente celule roșii sanguine) după tratamente anterioare cu orice medicament care stimulează producerea de celule roșii (inclusiv Silapo) Vezi pct. 4.
- **Dacă aveți tensiune arterială mare**, inadecvat controlată terapeutic cu medicamente.
- Pentru a stimula producția de celule roșii sanguine (astfel încât medicii să vă poată recolta mai mult sânge) **dacă nu vi se poate administra transfuzie cu propriul dumneavoastră sânge** în timpul sau după intervenția chirurgicală.
- **Dacă urmează să vi se efectueze o intervenție chirurgicală ortopedică elective majoră** (de exemplu, intervenție chirurgicală la șold sau genunchi), și:
 - aveți o boală cardiacă gravă
 - aveți boli severe ale venelor și arterelor
 - ați avut recent un infarct miocardic sau un accident vascular cerebral
 - nu puteți lua medicamente pentru subțierea sângelui

Este posibil ca Silapo să nu fie potrivit pentru dumneavoastră. Adresați-vă medicului dumneavoastră. În timp ce sunt în tratament cu Silapo, unele persoane au nevoie de medicamente care să reducă riscul de formare a cheagurilor de sânge. **Dacă nu puteți lua medicamente care împiedică coagularea sângelui, nu trebuie să luați Silapo.**

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Silapo, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Silapo și alte medicamente care stimulează producerea de celule roșii pot crește riscul de formare a cheagurilor de sânge la toți pacienții. Acest risc poate fi mai mare dacă aveți alți factori de risc pentru formarea cheagurilor de sânge (de exemplu, dacă ați avut un cheag de sânge în trecut sau sunteți supraponderal, aveți diabet, aveți o boală de inimă sau sunteți la pat multă vreme din cauza unei intervenții chirurgicale sau a unei boli). Spuneți medicului dumneavoastră despre oricare dintre aceste lucruri. Medicul dumneavoastră vă va ajuta să vă hotărâți dacă Silapo este potrivit pentru dumneavoastră.

Informați medicul dacă oricare dintre următoarele este valabil în cazul dumneavoastră. Este posibil să puteți să luați în continuare Silapo, dar adresați-vă întâi medicului dumneavoastră:

- **Dacă știți că aveți sau ați avut:**
 - **tensiune arterială mare**
 - **episoade de epilepsie sau convulsii**

- boli ale ficatului
 - anemie din alte cauze
 - porfirie (o boală rară a sângelui)
- **Dacă sunteți un pacient cu insuficiență renală cronică**, și în special dacă nu răspundeți adecvat la tratamentul cu Silapo, medicul dumneavoastră va verifica doza de Silapo, deoarece creșterea repetată a dozei de Silapo, în cazul în care nu răspundeți la tratament, poate crește riscul de probleme cu inima sau vasele de sânge și poate crește riscul de infarct miocardic, de accident vascular cerebral și de deces.
 - **Dacă sunteți un pacient cu cancer**, trebuie să fiți informat de faptul că medicamentele care stimulează producerea de celule roșii (precum Silapo) pot acționa ca un factor de creștere și de aceea, teoretic, pot afecta progresia cancerului dumneavoastră. **În funcție de situația dumneavoastră individuală, poate fi de preferat o transfuzie de sânge. Adresați-vă medicului dumneavoastră.**
 - **Dacă sunteți un pacient cu cancer**, trebuie să fiți informat de faptul că utilizarea Silapo se poate asocia cu o supraviețuire mai scurtă și o rată de deces mai mare la pacienții cu cancer de cap și gât și cancer mamar metastazat cărora li se administrează chimioterapie.
 - **Reacții adverse grave la nivelul pielii**, incluzând sindromul Stevens-Johnson (SSJ) și necroliza epidermică toxică (NET) au fost raportate în asociere cu tratamentul cu epoetină.

SSJ/NET pot apărea inițial ca niște pete roșietice sub formă de țintă sau pete circulare, deseori cu bășici centrale, la nivelul trunchiului. De asemenea, pot apărea ulceratii la nivelul gurii, gâtului, nasului, organelor genitale și ochilor (ochi înroșiți și umflați). Aceste erupții grave pe piele sunt deseori precedate de febră și/sau simptome asemănătoare gripei. Erupțiile pot progresa spre exfolierea pielii pe porțiuni mari și complicații care pot pune viața în pericol.

Dacă dezvoltăți o erupție gravă la nivelul pielii sau alte asemenea simptome cutanate, întrerupeți administrarea Silapo și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau solicitați imediat asistență medicală.

Aveți grijă deosebită cu alte medicamente care stimulează producerea de globule roșii din sânge:

Silapo este un medicament care aparține unui grup de medicamente care stimulează producerea de globule roșii din sânge, similar proteinei umane, eritropoietină. Medicul dumneavoastră va înregistra întotdeauna denumirea exactă a medicamentului pe care îl utilizați.

Dacă vi se administrează un medicament din acest grup, altul decât Silapo, în timpul tratamentului, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a-l utiliza.

Silapo împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Dacă vi se administrează un medicament numit ciclosporină (utilizat, de exemplu, după transplanturi de rinichi), medicul dumneavoastră poate cere efectuarea unor teste sanguine speciale pentru a măsura concentrațiile de ciclosporină pe parcursul tratamentului cu Silapo.

Suplimentele de fier și alte substanțe cu acțiune stimulatorie asupra sângelui pot crește eficacitatea Silapo. Medicul dumneavoastră trebuie să decidă dacă este bine să luați și dumneavoastră astfel de suplimente.

Dacă mergeți la un medic din spital, policlinică sau de familie, spuneți-le că utilizați tratament cu Silapo. Poate afecta alte tratamente sau rezultatele analizelor.

Sarcina și alăptarea

Este important să îl informați pe medicul dumneavoastră dacă oricare din următoarele este valabil în cazul dumneavoastră. Este posibil să puteți să utilizați în continuare Silapo, dar adresați-vă întâi medicului dumneavoastră.

- **Dacă sunteți gravidă sau dacă alăptați**, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Nu sunt disponibile date privind efectele epoetinei zeta asupra fertilității.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu au fost efectuate studii ale efectelor asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Silapo conține fenilalanină

Acest medicament conține până la 0,5 mg fenilalanină per fiecare doză. Poate fi dăunător la persoanele cu fenilcetonurie, o afecțiune genetică rară, în care concentrația de fenilalanină este crescută, din cauză că organismul nu o poate elimina în mod corespunzător.

Silapo conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Silapo

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Medicul dumneavoastră a efectuat analize de sânge și a decis că aveți nevoie de Silapo.

Silapo poate fi administrat prin injecție:

- **Fie** într-o venă sau într-un tub care intră într-o venă (intravenos)
- **Fie** sub piele (subcutanat).

Medicul dumneavoastră va decide cum va fi injectat Silapo. De obicei injecțiile vă vor fi administrate de un medic, o asistentă medicală sau de un alt profesionist din domeniul sănătății. Unele persoane, în funcție de motivul pentru care au nevoie de tratament cu Silapo, pot fi ulterior învățate cum să își administreze singure medicamentul sub piele: vezi *Instrucțiuni despre auto-injecțarea cu Silapo*.

Silapo nu trebuie utilizat:

- după data de expirare de pe etichetă și de pe cutie
- dacă știți că sau credeți că este posibil să fi fost congelat accidental sau
- dacă a avut loc o defecțiune a frigiderului.

Doza de Silapo care vi se administrează este stabilită în funcție de greutatea dumneavoastră corporală exprimată în kilograme. Cauza anemiei dumneavoastră este de asemenea un factor în funcție de care medicul dumneavoastră decide doza corectă.

Medicul dumneavoastră vă va monitoriza tensiunea arterială în mod regulat în timp ce utilizați Silapo.

Persoane cu boli renale

- Medicul dumneavoastră va menține valoarea dumneavoastră de hemoglobină între 10 și 12 g/dl deoarece o valoare mare a hemoglobinei poate crește riscul de cheaguri de sânge și deces. La copii valoarea hemoglobinei trebuie menținută între 9,5 și 11 g/dl.

- **Doza inițială recomandată** de Silapo pentru adulți și copii este de 50 Unități Internaționale (UI) per kilogram (/kg) de greutate corporală administrată de trei ori pe săptămână.
- Pentru pacienții care efectuează dializă peritoneală Silapo poate fi administrat de două ori pe săptămână.
- Pentru adulți și copii, Silapo este administrat prin injectare fie într-o venă (intravenos), fie într-un tub care intră într-o venă. Atunci când această cale de acces (venă sau tub) nu este disponibilă rapid, medicul dumneavoastră poate decide că Silapo trebuie injectat sub piele (subcutanat). Aceasta include pacienții scare efectuează dializă și pacienții care efectuează încă dializă.
- Medicul dumneavoastră va solicita efectuarea de teste de sânge periodice pentru a vedea cum răspunde anemia dumneavoastră și poate ajusta doza, de obicei nu mai frecvent decât o dată la patru săptămâni. O creștere a hemoglobinei de mai mult de 2 g/dl într-o perioadă de patru săptămâni trebuie evitată.
- Odată ce anemia dumneavoastră a fost corectată, medicul dumneavoastră va continua să vă controleze sângele în mod regulat. Doza dumneavoastră de Silapo și frecvența administrării pot fi ajustate ulterior pentru a menține răspunsul la tratament. Medicul dumneavoastră va utiliza cea mai mică doză eficientă pentru a vă controla simptomele anemiei.
- În cazul în care nu răspundeți adecvat la tratamentul cu Silapo, medicul dumneavoastră va verifica doza și vă va comunica dacă este necesar să modificați dozele de Silapo.
- Dacă vi se administrează Silapo la intervale mai lungi (mai mari de o dată pe săptămână), este posibil ca valorile hemoglobinei să nu fie menținute la valorile normale și să fie necesară o creștere a dozei de Silapo sau a frecvenței de administrare.
- Pentru a fi mai eficient, înainte și în timpul tratamentului cu Silapo, vi se pot administra suplimente de fier.
- Dacă efectuați dializă atunci când începeți tratamentul cu Silapo, este posibil ca regimul dumneavoastră de dializă să trebuiască să fie ajustat. Medicul dumneavoastră va decide acest lucru.

Adulți tratați prin chimioterapie

- Medicul dumneavoastră poate iniția tratament cu Silapo dacă concentrația dumneavoastră de hemoglobina dumneavoastră este egală sau mai mică decât 10 g/dl.
- Medicul dumneavoastră vă va menține concentrația de hemoglobină între 10 și 12 g/dl, deoarece o valoare mare a hemoglobinei poate crește riscul de cheaguri de sânge și deces.
- Doza inițială este fie de 150 UI per kilogram de greutate corporală de trei ori pe săptămână, fie 450 UI per kilogram de greutate corporală o dată pe săptămână.
- Silapo se administrează ca injecție sub piele.
- Medicul dumneavoastră va solicita efectuarea de teste de sânge și poate ajusta doza, în funcție de cum răspunde anemia dumneavoastră la tratamentul cu Silapo.
- Pentru a fi mai eficient, înainte și în timpul tratamentului cu Silapo, vi se pot administra suplimente de fier.
- De obicei, Silapo va continua să fie administrat timp de o lună după terminarea tratamentului prin chimioterapie.

Adulți care își donează singuri sânge

- **Doza recomandată** este de 600 UI per kilogram de greutate corporală de două ori pe săptămână.
- Silapo este administrat prin injectare în venă imediat după ce ați donat sânge timp de 3 săptămâni înaintea intervenției chirurgicale.
- Pentru a crește eficacitatea medicamentului vi se pot administra suplimente de fier înainte de și în timpul tratamentului cu Silapo.

Adulți programați pentru o intervenție chirurgicală ortopedică majoră

- **Doza recomandată** este 600 UI per kilogram de greutate corporală o dată pe săptămână.
- Silapo este administrat prin injectare sub piele, săptămânal, timp de trei săptămâni înaintea intervenției chirurgicale și în ziua intervenției chirurgicale.

- Dacă există o nevoie medicală de a reduce timpul înainte de intervenția dumneavoastră chirurgicală, vi se va administra o doză zilnică de 300 UI/kg timp de până la zece zile înainte de intervenției chirurgicale, în ziua intervenției chirurgicale și timp de patru zile imediat după aceea.
Dacă testele de sânge evidențiază faptul că hemoglobina dumneavoastră este prea mare înainte de operație, înainte de operație, tratamentul va fi oprit.
- Pentru a fi mai eficient, înainte și în timpul tratamentului cu Silapo, vi se pot administra suplimente de fier.

Adulți cu sindrom mielodisplazic

- Medicul dumneavoastră poate iniția tratamentul cu Silapo în cazul în care concentrația dumneavoastră de hemoglobină este de 10 g/dl sau mai mică. Scopul tratamentului este să vă mențină valoarea hemoglobinei între 10 și 12 g/dl, deoarece o valoare mai mare a hemoglobinei poate crește riscul de cheaguri de sânge și deces.
- Silapo este administrat prin injectare sub piele.
- Doza inițială este de 450 UI pe kilogram de greutate corporală o dată pe săptămână.
- Medicul dumneavoastră vă va recomanda analize de sânge și poate ajusta doza în funcție de cum răspunde anemia dumneavoastră la tratamentul cu Silapo.

Instrucțiuni despre auto-injectarea cu Silapo

La începutul tratamentului, Silapo este injectat, de obicei, de către un profesionist din domeniul sănătății sau asistenta medicală. Ulterior, medicul dumneavoastră poate sugera că dumneavoastră sau persoana care are grijă de dumneavoastră puteți învăța să utilizați singuri Silapo prin injectare sub piele (*administrare subcutanată*).

- **Nu încercați să vă faceți injecția singur dacă nu vi s-a arătat cum se procedează de către medicul dumneavoastră sau asistenta medicală.**
- **Utilizați întotdeauna Silapo exact așa cum v-a arătat medicul dumneavoastră sau asistenta medicală.**
- **Utilizați Silapo numai dacă a fost păstrat corespunzător – vezi pct. 5, *Cum se păstrează Silapo*.**
- **Înainte de utilizare, lăsați seringă cu Silapo să stea până ajunge la temperatura camerei. Această perioadă durează, de obicei, între 15 și 30 de minute.**

Administrați o singură doză de Silapo din fiecare seringă.

Dacă Silapo este injectat sub piele (administrare subcutanată), cantitatea injectată într-o singură administrare nu este, în mod normal, mai mare un mililitru (1 ml).

Silapo trebuie administrat singur și nu împreună cu alte soluții injectabile.

Nu agitați seringile de Silapo. Agitarea puternică, prelungită poate deteriora medicamentul. Dacă medicamentul a fost agitat puternic, nu îl utilizați.

Auto-administrarea utilizând o seringă preumplută

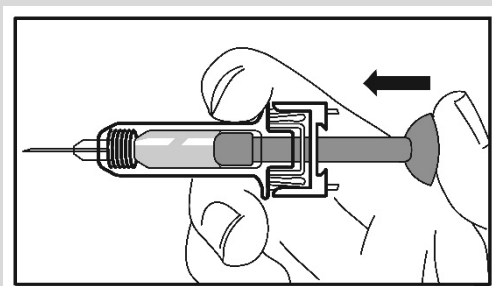
- Scoateți ambalajul din frigider. Soluția trebuie lăsată să ajungă la temperatura camerei. Nu îndepărtați capacul protector al acului în timp ce lăsați soluția să ajungă la temperatura camerei.
- Verificați ambalajul pentru a vă asigura că este doza corectă, că medicamentul nu a depășit data de expirare, că ambalajul nu este deteriorat, iar soluția este limpede și nu înghețată.
- Alegeți un loc pentru injectare. Cele mai potrivite zone pentru a vă face injecția sunt partea de sus a coapselor și abdomenul, cu excepția zonei din jurul buricului. Este bine să schimbați locul de injectare în fiecare zi.
- Spălați-vă bine mâinile. Ștergeți locul de injectare cu un tampon antiseptic, pentru a-l dezinfecta.
- Țineți seringă cu acul acoperit îndreptat în sus.
- Nu țineți seringă de capul pistonului, de piston sau de capacul protector al acului.
- Nu trageți înapoi pistonul.

- Nu îndepărtați capacul de protecție al acului decât atunci când sunteți pregătit pentru injectarea medicamentului.
- Îndepărtați capacul de protecție al acului trăgând capacul cu atenție, fără a răsuci. Nu împingeți pistonul, nu atingeți acul și nu agitați seringă.
- Ridicați între degetul mare și arătător o porțiune de piele. Nu strângeți tare.
- Introduceți acul în totalitate. Medicul dumneavoastră sau asistenta v-au arătat cum se face acest lucru.
- Împingeți pistonul cu degetul mare până când injectați întreaga cantitate de soluție. Împingeți încet și uniform, ținând pielea strânsă.
- În timp ce pistonul este împins, scoateți acul și lăsați liberă pielea.
- În timp ce acul este scos din piele, poate apărea o sângerare ușoară la nivelul locului de injectare. Acest lucru este normal. Țineți apăsat un tampon antiseptic la nivelul locului de injectare timp de câteva secunde după injectare.
- Aruncați seringă utilizată într-un container pentru obiecte ascuțite. Nu încercați să puneți la loc capacul de protecție al acului.
- Nu aruncați niciodată seringile folosite în coșul obișnuit pentru deșeurile menajere.

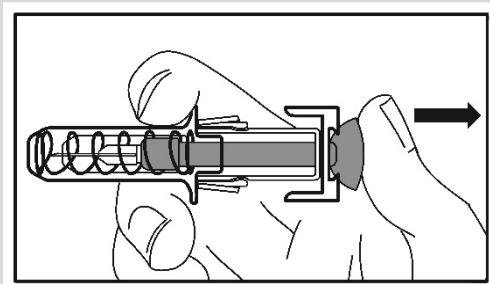
Auto-administrarea utilizând o seringă preumplută

Seringa preumplută are atașat un capac de siguranță pentru ac, cu rolul de a proteja împotriva rănilor pe care le poate provoca acul prin înțepare.

- Scoateți ambalajul din frigider. Soluția trebuie lăsată să ajungă la temperatura camerei. Nu îndepărtați capacul protector al acului în timp ce lăsați soluția să ajungă la temperatura camerei.
- Verificați ambalajul pentru a vă asigura că este doza corectă, că medicamentul nu a depășit data de expirare, că ambalajul nu este deteriorat, iar soluția este limpede și nu înghețată.
- Alegeți un loc pentru injectare. Cele mai potrivite zone pentru a vă face injecția sunt partea de sus a coapselor și abdomenul, cu excepția zonei din jurul buricului. Este bine să schimbați locul de injectare în fiecare zi.
- Spălați-vă bine mâinile. Ștergeți locul de injectare cu un tampon antiseptic, pentru a-l dezinfecta.
- Țineți seringă cu acul acoperit îndreptat în sus.
- Nu țineți seringă de capul pistonului, de piston sau de capacul protector al acului.
- Nu trageți înapoi pistonul.
- Nu îndepărtați capacul de protecție al acului decât atunci când sunteți pregătit pentru injectarea medicamentului.
- Îndepărtați capacul de protecție al acului trăgând capacul cu atenție, fără a răsuci. Nu împingeți pistonul, nu atingeți acul și nu agitați seringă.
- Ridicați între degetul mare și arătător o porțiune de piele. Nu strângeți tare.
- Introduceți acul în totalitate. Medicul dumneavoastră sau asistenta v-au arătat cum se face acest lucru.
- Apăsați pistonul, în timp ce țineți flanșa cu degetul, până când întreaga doză este administrată. Capacul de siguranță pentru ac NU se va activa, cu excepția cazului în care ÎNTREAGA doză a fost administrată.



- În timp ce pistonul este împins, scoateți acul și lăsați liberă pielea.
- Dați drumul pistonului și permiteți seringii să se deplaseze, până când acul este în întregime asigurat și se blochează în loc.



- În timp ce acul este scos din piele, poate apărea o sângerare ușoară la nivelul locului de injectare. Acest lucru este normal. Țineți apăsat un tampon antiseptic la nivelul locului de injectare timp de câteva secunde după injectare.
- Aruncați seringă utilizată într-un container pentru obiecte ascuțite. Nu încercați să puneți la loc capacul de protecție al acului.
- Nu aruncați niciodată seringile folosite în coșul obișnuit pentru deșeurile menajere.

Dacă utilizați mai mult decât trebuie din Silapo

În cazul în care considerați că ați injectat mai mult Silapo decât trebuia, spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Este puțin probabil să apară reacții adverse din cauza unei supradoze de Silapo.

Dacă uitați să utilizați Silapo

Faceți următoarea injecție de îndată ce v-ați amintit. Dacă mai este o zi de următoarea dumneavoastră injecție, săriți doza uitată și continuați cu programul dumneavoastră normal. Nu dublați numărul de injecții pentru a compensa dozele uitate.

Dacă sunteți un pacient cu hepatită C și vi se administrează tratament cu interferon și ribavirină

Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră despre acest aspect, deoarece o administrare concomitentă de Silapo cu interferon și ribavirină a dus în cazuri rare la pierderea efectului și la apariția unei afecțiuni numite aplazia eritrocitară pură (AEP), o formă severă de anemie. Silapo nu este aprobat pentru abordarea anemiei asociate cu hepatita C.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă observați oricare dintre reacțiile adverse din această listă.

Erupții grave la nivelul pielii, incluzând sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică, au fost raportate în asociere cu tratamentul cu epoetină. Acestea se pot manifesta ca niște zone roșii sub formă de țintă sau pete circulare, deseori cu bășici centrale pe trunchi, exfoliere a pielii, ulcerări la nivelul gurii, gâtului, nasului, organelor genitale și ochilor și pot fi precedate de febră și simptome asemănătoare gripei. Dacă prezentați astfel de simptome, întrerupeți administrarea Silapo și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau solicitați imediat asistență medicală. Vezi și pct. 2.

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- **Diaree**
- **Greață**
- **Vărsături**

- **Febră**
- **La pacienții cu boli renale**, care nu sunt tratați prin dializă, a fost raportată congestie a tractului respirator, cu manifestări cum sunt nas înfundat și durere în gât.

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

- **Tensiune arterială mare. Durerile de cap**, în special bruște, ca un junghi, asemănătoare migrenei sau **stare de confuzie ori crizele convulsive**, pot fi semne ale unei creșteri bruște a tensiunii arteriale. Aceasta necesită tratament urgent. Tensiunea arterială mare poate necesita tratament cu medicamente (sau modificarea dozelor oricărui medicament pe care îl luați deja pentru tensiune arterială mare).
- **Cheaguri de sânge** (inclusiv tromboză venoasă profundă și embolie) care pot necesita un tratament urgent. Este posibil să aveți **dureri în piept, dificultăți la respirație și umflături dureroase și roșeață, de obicei la nivelul piciorului** ca simptome.
- **Tuse**
- **Erupții trecătoare pe piele și umflare a zonei din jurul ochilor (edem), care pot să apară ca urmare a unei reacții alergice.**
- **Dureri osoase sau musculare**
- **Simptome asemănătoare gripei**, cum ar fi dureri de cap, disconfort și dureri la nivelul articulațiilor, senzație de slăbiciune, frisoane, oboseală și amețeli. Acestea pot fi mai frecvente la începutul tratamentului. Dacă aveți aceste simptome în timpul injectării în venă, un debit mai lent al injecției poate ajuta la evitarea acestora în viitor.
- **Roșeață, arsură și durere la locul injectării**
- **Umflare a gleznelor, picioarelor sau degetelor**
- **Dureri ale brațelor sau picioarelor**

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 de persoane

- **Concentrații mari de potasiu în sânge**, care pot provoca un ritm anormal al bătăilor inimii (aceasta este o reacție adversă foarte frecventă la pacienții care efectuează dializă).
- **Crize convulsive**
- **Congestie nazală sau a căilor respiratorii**
- **Reacție alergică**
- **Urticarie**

Rare: pot afecta până la 1 din 1000 de persoane

- **Simptome de aplazie pură a globulelor roșii din sânge (PRCA)**

PRCA înseamnă că măduva osoasă nu produce suficiente globule roșii.

PRCA provoacă o **anemie bruscă și severă. Simptomele sunt:**

- **oboseală neobișnuită,**
- **senzație de amețelă,**
- **lipsă de aer.**

PRCA a fost raportat foarte rar la pacienții cu afecțiuni renale după luni până la ani de tratament cu Silapo și alte medicamente care stimulează producerea de celule roșii din sânge.

- Se poate produce o creștere a numărului de celule mici din sânge (numite trombocite), care sunt implicate în mod normal în formarea unui cheag de sânge, în special la începerea tratamentului. Medicul va verifica acest lucru.
- Reacție alergică severă care poate include:
 - față, buze, gură, limbă sau gât umflate
 - dificultate la înghițire sau respirație
 - erupție pe piele însoțită de mâncărime (urticarie)

- Probleme cu sângele care pot provoca durere, urină închisă la culoare sau sensibilitate crescută a pielii la lumina soarelui (porfirie)

Dacă efectuați proceduri de hemodializă:

- **Cheaguri de sânge** (tromboză) se pot forma în șuntul de dializă. Acest lucru este mai probabil dacă aveți tensiune arterială mică sau dacă fistula are complicații.
- **Cheagurile de sânge** se pot forma de asemenea, în sistemul de hemodializă. Medicul dumneavoastră poate decide să vă mărească doza de heparină în timpul dializei.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă sunteți conștient de oricare dintre aceste efecte, sau dacă observați orice alte efecte în timpul tratamentului cu Silapo.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Silapo

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe etichetă după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C). Puteți scoate Silapo din frigider și să îl păstrați la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o perioadă de cel mult 3 zile. Odată ce seringă a fost scoasă de la frigider și a ajuns la temperatura camerei (până la 25°C) trebuie să fie sau utilizată în interval de 3 zile sau să fie aruncată.

A nu se congela sau agita.

A se păstra seringă preumplută în cutie pentru a fi protejată de lumină.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că sigiliul a fost deteriorat sau dacă lichidul este colorat sau dacă puteți vedea particule care plutesc în el. În eventualitatea în care observați oricare dintre acestea, aruncați medicamentul.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Silapo

- Substanța activă este epoetină zeta (eritropoietină umană produsă prin tehnologie ADN recombinant pe linia de celule ovariene de hamster chinezesc (OHC)).

Silapo 1 000 UI/0,3 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

1 seringă preumplută cu 0,3 ml soluție injectabilă conține 1 000 unități internaționale (UI) epoetină zeta (eritropoietină umană recombinantă). Soluția conține 3 333 UI epoetină zeta/ml.

Silapo 2 000 UI/0,6 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

1 seringă preumplută cu 0,6 ml soluție injectabilă conține 2 000 unități internaționale (UI) epoetină zeta (eritropoietină umană recombinantă). Soluția conține 3 333 UI epoetină zeta/ml.

Silapo 3 000 UI/0,9 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

1 seringă preumplută cu 0,9 ml soluție injectabilă conține 3 000 unități internaționale (UI) epoetină zeta (eritropoietină umană recombinantă). Soluția conține 3 333 UI epoetină zeta/ml.

Silapo 4 000 UI/0,4 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

1 seringă preumplută cu 0,4 ml soluție injectabilă conține 4 000 unități internaționale (UI) epoetină zeta (eritropoietină umană recombinantă). Soluția conține 10 000 UI epoetină zeta/ml.

Silapo 5 000 UI/0,5 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

1 seringă preumplută cu 0,5 ml soluție injectabilă conține 5 000 unități internaționale (UI) epoetină zeta (eritropoietină umană recombinantă). Soluția conține 10 000 UI epoetină zeta/ml.

Silapo 6 000 UI/0,6 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

1 seringă preumplută cu 0,6 ml soluție injectabilă conține 6 000 unități internaționale (UI) epoetină zeta (eritropoietină umană recombinantă). Soluția conține 10 000 UI epoetină zeta/ml.

Silapo 8 000 UI/0,8 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

1 seringă preumplută cu 0,8 ml soluție injectabilă conține 8 000 unități internaționale (UI) epoetină zeta (eritropoietină umană recombinantă). Soluția conține 10 000 UI epoetină zeta/ml.

Silapo 10 000 UI/1 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

1 seringă preumplută cu 1 ml soluție injectabilă conține 10 000 unități internaționale (UI) epoetină zeta (eritropoietină umană recombinantă). Soluția conține 10 000 UI epoetină zeta/ml.

Silapo 20 000 UI/0,5 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

1 seringă preumplută cu 0,5 ml soluție injectabilă conține 20 000 unități internaționale (UI) epoetină zeta (eritropoietină umană recombinantă). Soluția conține 40 000 UI epoetină zeta/ml.

Silapo 30 000 UI/0,75 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

1 seringă preumplută cu 0,75 ml soluție injectabilă conține 30 000 unități internaționale (UI) epoetină zeta (eritropoietină umană recombinantă). Soluția conține 40 000 UI epoetină zeta/ml.

Silapo 40 000 UI/1 ml soluție injectabilă în seringă preumplută

1 seringă preumplută cu 1 ml soluție injectabilă conține 40 000 unități internaționale (UI) epoetină zeta (eritropoietină umană recombinantă). Soluția conține 40 000 UI epoetină zeta/ml.

- Celelalte componente sunt: fosfat disodic dihidrat, dihidrogenfosfat de sodiu dihidrat, clorură de sodiu, clorură de calciu dihidrat, polisorbitat 20, glicină, leucină, izoleucină, treonină, acid glutamic, fenilalanină, apă pentru preparate injectabile, hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului), acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului).

Cum arată Silapo și conținutul ambalajului

Silapo este o soluție injectabilă limpede și incoloră, în seringi preumplute prevăzute cu ac fixat.

Seringa preumplută conține între 0,3 și 1 ml soluție, în funcție de conținutul de epoetină zeta (vezi „Ce conține Silapo”).

Cutia conține 1, 4 sau 6 seringi preumplute cu sau fără capac de protecție al acului.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>.