

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Silapo 1 000 IE/0,3 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Silapo 2 000 IE/0,6 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Silapo 3 000 IE/0,9 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Silapo 4 000 IE/0,4 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Silapo 5 000 IE/0,5 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Silapo 6 000 IE/0,6 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Silapo 8 000 IE/0,8 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Silapo 10 000 IE/1 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Silapo 20 000 IE/0,5 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Silapo 30 000 IE/0,75 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Silapo 40 000 IE/1 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Silapo 1 000 IE/0,3 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

1 fyldt injektionssprøjte med 0,3 ml injektionsvæske, opløsning indeholder 1 000 internationale enheder (IE) epoetin zeta* (rekombinant humant erythropoietin). Opløsningen indeholder 3 333 IE epoetin zeta pr. ml.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 0,15 mg phenylalanin

Silapo 2 000 IE/0,6 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

1 fyldt injektionssprøjte med 0,6 ml injektionsvæske, opløsning indeholder 2 000 internationale enheder (IE) epoetin zeta* (rekombinant humant erythropoietin). Opløsningen indeholder 3 333 IE epoetin zeta pr. ml.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 0,30 mg phenylalanin

Silapo 3 000 IE/0,9 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

1 fyldt injektionssprøjte med 0,9 ml injektionsvæske, opløsning indeholder 3 000 internationale enheder (IE) epoetin zeta* (rekombinant humant erythropoietin). Opløsningen indeholder 3 333 IE epoetin zeta pr. ml.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 0,45 mg phenylalanin

Silapo 4 000 IE/0,4 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

1 fyldt injektionssprøjte med 0,4 ml injektionsvæske, opløsning indeholder 4 000 internationale enheder (IE) epoetin zeta* (rekombinant humant erythropoietin). Opløsningen indeholder 10 000 IE epoetin zeta pr. ml.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 0,20 mg phenylalanin

Silapo 5 000 IE/0,5 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

1 fyldt injektionssprøjte med 0,5 ml injektionsvæske, opløsning indeholder 5 000 internationale enheder (IE) epoetin zeta* (rekombinant humant erythropoietin). Opløsningen indeholder 10 000 IE epoetin zeta pr. ml.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 0,25 mg phenylalanin

Silapo 6 000 IE/0,6 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

1 fyldt injektionssprøjte med 0,6 ml injektionsvæske, opløsning indeholder 6 000 internationale enheder (IE) epoetin zeta* (rekombinant humant erythropoietin). Opløsningen indeholder 10 000 IE epoetin zeta pr. ml.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 0,30 mg phenylalanin

Silapo 8 000 IE/0,8 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

1 fyldt injektionssprøjte med 0,8 ml injektionsvæske, opløsning indeholder 8 000 internationale enheder (IE) epoetin zeta* (rekombinant humant erythropoietin). Opløsningen indeholder 10 000 IE epoetin zeta pr. ml.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 0,40 mg phenylalanin

Silapo 10 000 IE/1 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

1 fyldt injektionssprøjte med 1 ml injektionsvæske, opløsning indeholder 10 000 internationale enheder (IE) epoetin zeta* (rekombinant humant erythropoietin). Opløsningen indeholder 10 000 IE epoetin zeta pr. ml.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 0,50 mg phenylalanin

Silapo 20 000 IE/0,5 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

1 fyldt injektionssprøjte med 0,5 ml injektionsvæske, opløsning indeholder 20 000 internationale enheder (IE) epoetin zeta* (rekombinant humant erythropoietin). Opløsningen indeholder 40 000 IE epoetin zeta pr. ml.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 0,25 mg phenylalanin

Silapo 30 000 IE/0,75 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

1 fyldt injektionssprøjte med 0,75 ml injektionsvæske, opløsning indeholder 30 000 internationale enheder (IE) epoetin zeta* (rekombinant humant erythropoietin). Opløsningen indeholder 40 000 IE epoetin zeta pr. ml.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 0,38 mg phenylalanin

Silapo 40 000 IE/1 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

1 fyldt injektionssprøjte med 1 ml injektionsvæske, opløsning indeholder 40 000 internationale enheder (IE) epoetin zeta* (rekombinant humant erythropoietin). Opløsningen indeholder 40 000 IE epoetin zeta pr. ml.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 0,50 mg phenylalanin

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

*Produceret med anvendelse af rekombinant DNA-teknologi i en kinesisk hamsterovarie (CHO)-cellelinie.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning i en fyldt injektionssprøjte (injektion).
Klar, farveløs opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Silapo er indiceret til behandling af symptomatisk anæmi ved med kronisk nyreinsuficiens:

- hos voksne og pædiatriske patienter i alderen 1-18 år i hæmodialyse og voksne patienter i peritonealdialyse (se pkt. 4.4).
- hos voksne med nyreinsuficiens, der endnu ikke er i dialyse til behandling af svær anæmi af renal oprindelse ledsaget af kliniske symptomer hos patienterne (se pkt. 4.4).

Silapo er indiceret til voksne, der får kemoterapi for solide tumorer, malignt lymfom eller myelomatose og ved risiko ved transfusion pga. patientens almentilstand (f.eks. kardiovaskulær tilstand, præeksisterende anæmi ved kemoterapistart) til behandling af anæmi og til nedsættelse af transfusionsbehov.

Silapo er indiceret til voksne i et prædonationsprogram for at øge udbyttet af autologt blod. Behandlingen bør kun anvendes til patienter med moderat anæmi (hæmoglobinkoncentration (Hb) i intervallet 10-13 g/dl (6,2-8,1 mmol/l, ingen jernmangel), hvis der ikke forefindes blodopbevaringsprocedurer eller de er utilstrækkelige, når det planlagte større, kirurgiske indgreb kræver en stor mængde blod (4 eller flere blodportioner til kvinder og 5 eller flere blodportioner til mænd).

Silapo er indiceret til voksne uden jernmangel forud for større elektive ortopædkirurgiske operationer, hvor der er formodning om en høj risiko for transfusionskomplikationer, til at nedsætte brugen af allogene blodtransfusioner. Anvendelsen bør begrænses til patienter med moderat anæmi (f.eks. hæmoglobinkoncentration i intervallet 10-13 g/dl eller 6,2-8,1 mmol/l), for hvem der ikke foreligger et autologt prædonationsprogram og med et forventet moderat blodtab (900 til 1 800 ml).

Silapo er indiceret til behandling af symptomatisk anæmi (hæmoglobinkoncentration på ≤ 10 g/dl) hos voksne med lav- eller intermediær-1-risiko primært myelodysplastisk syndrom (MDS), som har lavt serumerythropoietin (< 200 mE/ml).

4.2 Dosering og administration

Behandling med Silapo skal indledes under opsyn af en læge, som har erfaring i behandling af patienter med ovennævnte indikationer.

Dosering

Alle andre årsager til anæmi (jern-, folinsyre- eller B₁₂-vitaminmangel, aluminiumforgiftning, infektion eller inflammation, blodtab, hæmolyse og knoglemarvsfibrose uanset årsag) skal udredes og behandles, inden behandlingen med Silapo påbegyndes, og når det besluttes at øge dosis. For at sikre et optimalt respons på Silapo, skal det sikres, at der er tilstrækkelige jerndepoter, og om nødvendigt skal der gives jerntilskud (se pkt. 4.4).

Behandling af symptomatisk anæmi hos voksne patienter med kronisk nyresvigt

Anæmiske symptomer og følgetilstande kan variere med alder, køn og komorbide medicinske tilstande. Det er nødvendigt med en lægelig evaluering af den individuelle patients kliniske forløb og tilstand.

Det anbefalede koncentrationsinterval for hæmoglobin er 10-12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l). Silapo skal administreres for at øge hæmoglobin til højst 12 g/dl (7,5 mmol/l). Det bør undgås, at der sker en

stigning i hæmoglobin på mere end 2 g/dl (1,25 mmol/l) over en 4 ugers periode. Hvis dette forekommer, bør passende dosisjustering udføres som foreskrevet.

På grund af intrapatientvariationer kan der lejlighedsvis observeres individuelle hæmoglobinværdier hos en patient, der er over og under det ønskede koncentrationsinterval. Variationen i hæmoglobin bør behandles med dosisjustering under hensyntagen til koncentrationsintervallet for hæmoglobin på 10 g/dl (6,2 mmol/l) til 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Et vedvarende hæmoglobinniveau over 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør undgås. Hvis hæmoglobin stiger med mere en 2 g/dl (1,25 mmol/l) pr. måned, eller hvis det vedvarende hæmoglobinniveau overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), skal dosis af Silapo reduceres med 25 %. Hvis hæmoglobinniveauet overstiger 13 g/dl (8,1 mmol/l), seponeres behandlingen, indtil niveauet er under 12 g/dl (7,5 mmol/l), hvorefter Silapo-behandlingen genoptages med en dosis, som er 25 % lavere end den tidligere dosis.

Patienterne bør monitoreres nøje for at sikre, at den laveste godkendte, effektive dosis af Silapo anvendes til at opnå tilstrækkelig kontrol med anæmien og symptomerne på anæmi, mens der samtidig opretholdes en hæmoglobinkoncentration under eller lig med 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Der skal udvises forsigtighed ved optrapning af doser af erythropoietin-stimulerende middel (ESA) hos patienter med kronisk nyresvigt. Hos patienter med et dårligt hæmoglobinrespons på ESA, bør alternative forklaringer på det dårlige respons overvejes (se pkt. 4.4 og 5.1).

Behandling med Silapo opdeles i to trin – korrigerings- og vedligeholdelsesfasen.

Voksne hæmodialysepatienter

Til hæmodialysepatienter, hvor intravenøs adgang er let tilgængelig, foretrækkes intravenøs administration.

Korrigeringsfasen

Startdosis er 50 IE/kg 3 gange ugentlig.

Hvis det er nødvendigt, øges eller mindskes dosis med 25 IE/kg (3 gange ugentligt), indtil det tilstræbte koncentrationsinterval for hæmoglobin mellem 10-12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l) er opnået (dette bør udføres med mindst 4 ugers interval).

Vedligeholdelsesfasen

Den anbefalede totale ugentlige dosis er 75-300 IE/kg.

Der skal foretages passende dosisjustering for at fastholde hæmoglobinværdierne inden for det ønskede koncentrationsinterval på 10-12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l).

Patienter med meget lavt initialt hæmoglobin (< 6 g/dl eller < 3,75 mmol/l) kan have behov for højere vedligeholdelsesdoser end patienter med mindre alvorlig initial anæmi (> 8 g/dl or > 5 mmol/l).

Voksne patienter med nyreinsufficiens, der endnu ikke er i dialyse

Hvor der ikke er anlagt intravenøs adgang, kan Silapo administreres subkutan.

Korrigeringsfasen

Startdosis på 50 IE/kg 3 gange ugentlig, om nødvendigt efterfulgt af dosisøgning med forhøjelser à 25 IE/kg (3 gange ugentlig), indtil ønsket værdi er opnået (dette bør ske med intervaller på mindst 4 uger).

Vedligeholdelsesfasen

Under vedligeholdelsesfasen kan Silapo administreres enten 3 gange ugentligt, eller i tilfælde af subkutan administration 1 gang ugentligt eller 1 gang hver 2. uge.

Dosis og dosisinterval bør justeres efter behov for at fastholde hæmoglobinværdierne inden for det ønskede interval: Hæmoglobin 10-12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l). Hvis intervallet mellem doserne øges, kan en dosisøgning være nødvendig.

Den maksimale dosis bør ikke overstige 150 IE/kg 3 gange ugentligt, 240 IE/kg (op til maksimalt 20 000 IE) 1 gang ugentligt eller 480 IE/kg (op til maksimalt 40 000 IE) 1 gang hver 2. uge.

Voksne peritonealdialysepatienter

Hvor der ikke er anlagt intravenøs adgang, kan Silapo administreres subkutant.

Korrigeringsfasen

Startdosis er 50 IE/kg 2 gange ugentligt.

Vedligeholdelsesfasen

Den anbefalede vedligeholdelsesdosis er mellem 25 og 50 IE/kg 2 gange ugentligt fordelt på 2 lige store injektioner.

Der skal foretages passende dosisjustering for at fastholde hæmoglobinværdierne indenfor det ønskede koncentrationsinterval på mellem 10-12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l).

Behandling af voksne patienter med kemoterapi-induceret anæmi

Symptomer på anæmi og følgetilstande kan variere med alder, køn og samlet sygdomsbyrde. Det er nødvendigt med en lægelig evaluering af den individuelle patients kliniske forløb og tilstand.

Silapo skal administreres til patienter med anæmi (f.eks. hæmoglobinkoncentration ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)).

Startdosis er 150 IE/kg subkutant, 3 gange ugentligt.

Alternativt kan Silapo administreres subkutant med en startdosis på 450 IE/kg 1 gang ugentligt.

Der skal foretages passende dosisjustering for at fastholde hæmoglobinværdierne indenfor det ønskede koncentrationsinterval på mellem 10-12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l).

På grund af intrapatientvariationer kan der lejlighedsvis observeres individuelle hæmoglobinværdier hos en patient, der er over og under det ønskede koncentrationsinterval. Variationen i hæmoglobin bør behandles med dosisjustering under hensyntagen tildet tilstræbte koncentrationsinterval for hæmoglobin på 10 g/dl (6,2 mmol/l) til 12 g/dl (7,5 mmol/l). Et vedvarende hæmoglobinniveau over 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør undgås. Vejledning for passende dosisjustering, når hæmoglobinkoncentrationer overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), er beskrevet nedenfor.

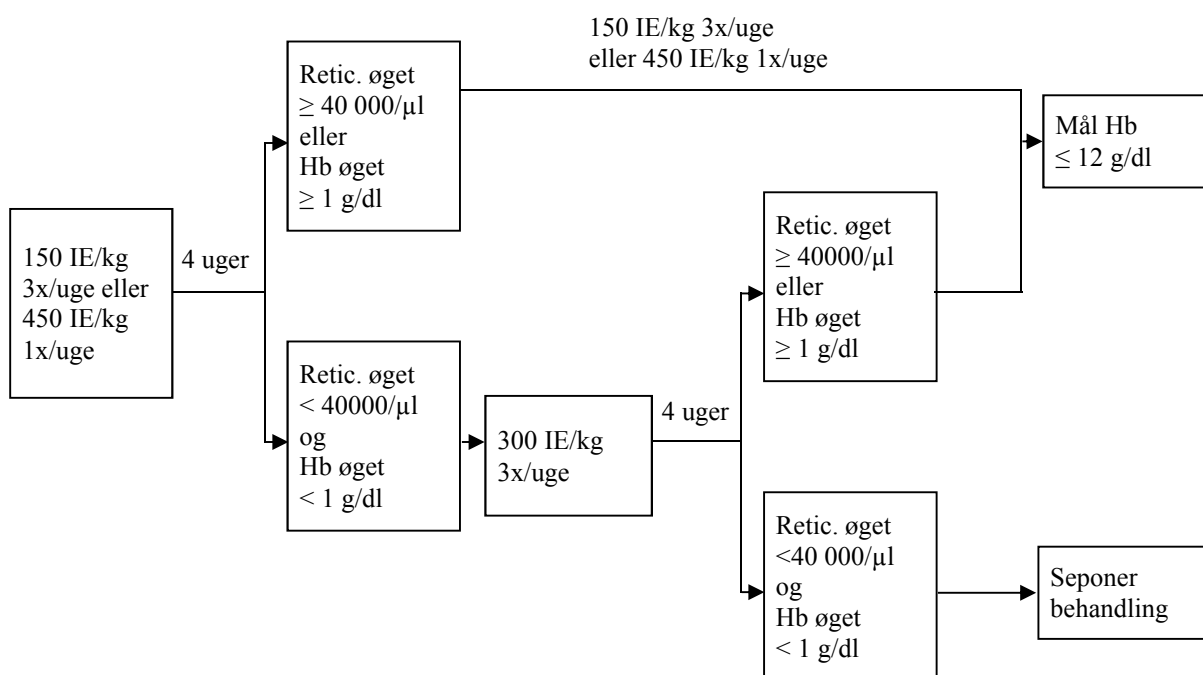
- Hvis koncentrationen af hæmoglobin er steget med mindst 1 g/dl (0,62 mmol/l), eller reticulocytallet er steget $\geq 40\ 000$ celler/mikrol over baseline efter 4 ugers behandling, bør der fortsættes med dosis på 150 IE/kg 3 gange ugentligt eller 450 IE/kg 1 gang ugentligt.
- Hvis stigningen i koncentrationen af hæmoglobin er < 1 g/dl ($< 0,62$ mmol/l), og stigningen i reticulocytaltal er $< 40\ 000$ celler/mikrol over baseline, skal dosis øges til 300 IE/kg 3 gange ugentligt. Hvis koncentrationen af hæmoglobin efter yderligere 4 ugers behandling med 300 IE/kg 3 gange ugentligt er steget ≥ 1 g/dl (0,62 mmol/l), eller reticulocytallet er steget med $\geq 40\ 000$ celler/mikrol, skal dosis holdes på 300 IE/kg 3 gange om ugen.
- Hvis koncentrationen af hæmoglobin er steget < 1 g/dl ($< 0,62$ mmol/l), og reticulocytallet er steget $< 40\ 000$ celler/mikrol over baseline, kan respons ikke forventes, og behandling bør seponeres.

Dosisjustering til at vedligeholde koncentrationen af hæmoglobin på 10-12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l)

Hvis koncentrationen af hæmoglobin stiger med mere end 2 g/dl (1,25 mmol/l) pr. måned, eller hvis koncentrationen af hæmoglobin overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), skal dosis af Silapo reduceres med ca. 25-50 %.

Hvis koncentrationen af hæmoglobin overstiger 13 g/dl (8,1 mmol/l), seponeres behandlingen, indtil den er faldet til under 12 g/dl (7,5 mmol/l), hvorefter behandlingen med Silapo genstartes med en dosis 25% under den tidligere dosis.

Den anbefalede dosis er angivet i følgende diagram*:



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

* Retic. øget = reticulocytallet øget

Patienterne bør monitoreres nøje for at sikre, at den laveste godkendte dosis af ESA anvendes til at opnå tilstrækkelig kontrol med anæmisymptomerne.

Behandling med Silapo skal fortsætte indtil en måned efter endt kemoterapi.

Behandling af voksne kirurgiske patienter i et autologt prædonationsprogram

Let anæmiske patienter (hæmatokrit 33-39 %), som kræver en forudgående behandling med ≥ 4 portioner blod, skal behandles med Silapo 600 IE/kg intravenøst 2 gange pr. uge i 3 uger forud for operationen. Silapo bør administreres efter at bloddonationsproceduren er afsluttet.

Behandling af voksne patienter, som skal gennemgå større elektiv ortopædkirurgi

Den anbefalede dosis Silapo er 600 IE/kg administreret subkutant ugentligt i tre uger (dag -21, -14 og -7) før operationen samt på selve operationsdagen.

I tilfælde, hvor der er klinisk behov for at afkorte tiden før operationen til mindre end tre uger, skal der gives en dosis på 300 IE/kg Silapo administreret subkutant dagligt i 10 konsekutive dage før operationen, på operationsdagen samt i 4 dage umiddelbart efter.

Hvis koncentrationen af hæmoglobin når 15 g/dl (9,38 mmol/l) eller derover i perioden op til operationen, skal administration af Silapo stoppes, og der må ikke administreres flere doser.

Behandling af voksne patienter med lav- eller intermediær-1-risiko MDS

Silapo skal administreres til patienter med symptomatisk anæmi (f.eks. hæmoglobinkoncentration ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)).

Den anbefalede startdosis er Silapo 450 IE/kg (maksimal total dosis er 40 000 IE) administreret subkutant en gang ugentligt med mindst 5 dage mellem doserne.

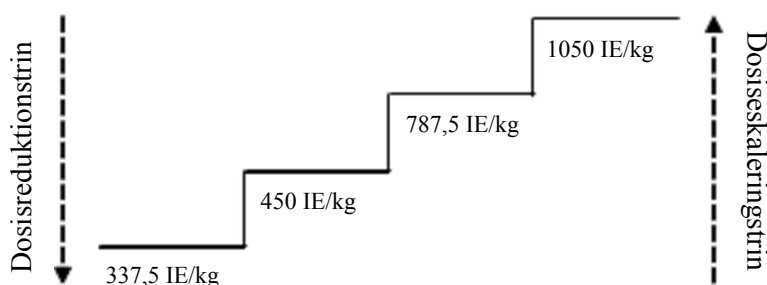
Der skal foretages passende dosisjusteringer for at opretholde hæmoglobinkoncentrationerne inden for målområdet på 10 g/dl til 12 g/dl (6,2 til 7,5 mmol/l). Det anbefales, at det indledende erytroid-respons vurderes 8 til 12 uger efter start af behandling. Dosisøgninger og -sænkninger skal foretages med et doseringstrin ad gangen (se diagrammet herunder). En hæmoglobinkoncentration, der overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), skal undgås.

Dosisøgning

Dosis må ikke øges over den maksimale dosis på 1 050 IE/kg (total dosis 80 000 IE) pr. uge. Hvis patienten mister respons, eller hæmoglobinkoncentrationen falder med ≥ 1 g/dl efter dosisreduktion, skal dosis øges med et doseringstrin. Der skal gå mindst 4 uger mellem hver dosisøgning.

Dosisophør og -sænkning

Behandling med Silapo skal tilbageholdes, når hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l). Når hæmoglobinniveauet er < 11 g/dl, kan dosis alt efter lægens vurdering genstartes på samme doseringstrin eller et trin lavere. Det skal overvejes at nedsætte dosis med et doseringstrin, hvis der er en hurtig stigning i hæmoglobin (> 2 g/dl over 4 uger).



Symptomer på anæmi og følgetilstande kan variere med alder, køn og komorbide medicinske tilstande. Det er nødvendigt, at en læge bedømmer den individuelle patients kliniske forløb og tilstand.

Pædiatrisk population

Behandling af symptomatisk anæmi hos patienter med kronisk nyresvigt i hæmodialyse

Symptomer på anæmi og følgetilstande kan variere med alder, køn og komorbide medicinske tilstande. Det er nødvendigt, at en læge bedømmer den individuelle patients kliniske forløb og tilstand.

Hos pædiatriske patienter er det anbefalede koncentrationsinterval for hæmoglobin mellem 9,5-11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l). Silapo skal administreres for at øge hæmoglobin til maksimalt 11 g/dl (6,8 mmol/l). En stigning i hæmoglobin på mere end 2 g/dl (1,25 mmol/l) over en 4-ugers periode bør undgås. Hvis dette forekommer, bør passende dosisjustering foretages som foreskrevet.

Patienterne bør monitoreres nøje for at sikre at den laveste godkendte dosis Silapo anvendes til at opnå tilstrækkelig kontrol med anæmien og de anæmiske symptomer.

Behandling med Silapo opdeles i to trin – korrigerings- og vedligeholdelsesfasen.

Hos pædiatriske patienter i hæmodialyse, som har fået anlagt intravenøs adgang, foretrækkes intravenøs administration.

Korrigeringsfasen

Startdosis er 50 IE/kg intravenøst, 3 gange ugentligt.

Hvis det er nødvendigt øges eller reduceres dosis med 25 IE/kg (3 gange ugentligt), indtil den tilstræbte koncentration af hæmoglobin i intervallet 9,5-11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l) opnås (dette bør ske med intervaller på mindst 4 uger).

Vedligeholdelsesfasen

Der skal foretages passende dosisjustering for at fastholde hæmoglobinværdierne inden for det ønskede koncentrationsinterval på mellem 9,5-11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l).

Generelt har børn under 30 kg behov for højere vedligeholdelsesdoser end børn over 30 kg og voksne. Nedenstående vedligeholdelsesdoser blev observeret i kliniske forsøg efter 6 måneders behandling.

Vægt (kg)	Dosis (IE/kg givet 3 gange ugentligt)	
	Median	Sædvanlig vedligeholdelsesdosis
<10	100	75-150
10-30	75	60-150
>30	33	30-100

Pædiatriske patienter med meget lavt initialt hæmoglobin (< 6,8 g/dl eller < 4,25 mmol/l) kan have behov for højere vedligeholdelsesdoser end patienter, hvis initiale hæmoglobin er højere (> 6,8 g/dl eller > 4,25 mmol/l).

Anæmi hos patienter med kronisk nyresvigt før indledning af dialyse eller i peritonealdialyse

Silapos sikkerhed og virkning hos patienter med kronisk nyresvigt med anæmi før indledning af dialyse eller ved peritonealdialyse er ikke klarlagt. De foreliggende data for subkutan brug af epoetin alfa hos disse populationer er beskrevet i pkt. 5.1, men der kan ikke gives anbefaling vedrørende dosering.

Behandling af pædiatriske patienter med kemoterapi-induceret anæmi

Silapos sikkerhed og virkning hos pædiatriske patienter, der får kemoterapi, er ikke klarlagt (se pkt. 5.1).

Behandling af pædiatriske kirurgiske patienter i autologt prædonationsprogram

Silapos sikkerhed og virkning hos pædiatriske patienter er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Behandling af pædiatriske patienter, som skal gennemgå større elektiv ortopædkirurgi

Silapos sikkerhed og virkning hos pædiatriske patienter er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før håndtering og administration af lægemidlet.

Silapo-injektionsprøjten skal opnå stuetemperatur før brug. Dette tager normalt 15-30 minutter.

Behandling af symptomatisk anæmi hos voksne med kronisk nyresvigt

Hos patienter med kronisk nyresvigt, som rutinemæssigt har fået anlagt intravenøs adgang (hæmodialysepatienter), foretrækkes intravenøs administration af Silapo.

Hvis der ikke er anlagt intravenøs adgang (patienter, der endnu ikke er i dialyse samt patienter i peritonealdialyse), kan Silapo administreres som subkutan injektion.

Behandling af voksne patienter med kemoterapi-induceret anæmi

Silapo skal administreres subkutant.

Behandling af voksne kirurgiske patienter i autologt prædonationsprogram

Silapo skal administreres intravenøst.

Behandling af voksne patienter, som skal gennemgå større elektiv ortopædkirurgi

Silapo skal administreres subkutant.

Behandling af voksne patienter med lav- eller intermediær-1-risiko MDS

Silapo skal administreres subkutant.

Behandling af symptomatisk anæmi hos pædiatriske hæmolysepatienter med kronisk nyresvigt

Hos patienter med kronisk nyresvigt, hvor intravenøs adgang normalt er tilgængelig (hæmodialysepatienter), er intravenøs administration af Silapo at foretrække.

Intravenøs administration

Dosis skal administreres over mindst 1-5 minutter, afhængigt af den totale dosis. Hos hæmodialysepatienter kan der gives en bolusinjektion under dialyseforløbet via en egnet venøs adgang i dialyseslangen. Alternativt kan injektionen gives ved dialysens afslutning via fistelkanyleslangen efterfulgt af 10 ml isotonisk saltvand til at gennemskylle slangen og sikre tilfredsstillende injektion af lægemidlet i blodbanen (se Dosering, **Voksne hæmodialysepatienter**).

Langsommere administration foretrækkes hos patienter, der reagerer på behandlingen med influenzalignende symptomer (se pkt. 4.8).

Silapo må ikke administreres som intravenøs infusion eller sammen med andre lægemiddelopløsninger (se pkt. 6.6 for yderligere oplysninger).

Subkutan administration

Generelt må et maksimalt volumen på 1 ml pr. injektionssted ikke overskrides. I tilfælde af større volumener skal injektionen fordeles på flere injektionssteder.

Injektionen bør gives i ekstremiteterne eller den forreste abdominalvæg.

I de situationer, hvor lægen bedømmer, at det er sikkert og effektivt at lade patienten selv eller en omsorgsperson administrere Silapo subkutant, skal de modtage vejledning i korrekt dosering og administration.

Ligesom for andre injektionspræparater skal det kontrolleres, at opløsningen er fri for partikler og uden farveændringer.

Afsnittet ”Sådan indsprøjter De selv Silapo” findes i pkt.3 til sidst i indlægssedlen.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller overfor et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Patienter, der udvikler aplasi af umodne erythrocytter (PRCA - *pure red cell aplasia*) efter behandling med et erythropoietin, må ikke få Silapo eller et andet erythropoietin (se pkt. 4.4).

Ukontrolleret hypertension.

Alle kontraindikationer, der er forbundet med autologe prædonationsprogrammer, skal respekteres for patienter, der endvidere er i behandling med Silapo.

Brug af Silapo til patienter, som skal gennemgå en planlagt større elektiv ortopædkirurgisk operation, og som ikke skal deltage i et autologt prædonationprogram, er kontraindiceret hos patienter med svære koronare, perifere arterielle, carotide eller cerebrale vaskulære sygdomme, inklusive patienter med nyligt myokardieinfarkt eller cerebral vaskulær hændelse.

Kirurgiske patienter, der af forskellige årsager ikke kan gives tilstrækkelig tromboseprofylakse.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelle oplysninger

Hos alle patienter i behandling med Silapo, skal blodtrykket kontrolleres nøje og behandles efter behov. Silapo skal anvendes med forsigtighed i tilfælde af ubehandlet, utilstrækkeligt behandlet eller dårlig kontrolleret hypertension. Det kan være nødvendigt at tilføje eller øge antihypertensiv behandling. Hvis blodtrykket ikke kan kontrolleres, skal behandling med Silapo seponeres.

Der er forekommet hypertensive kriser med encefalopati og krampeanfald, der kræver omgående tilsyn af en læge og intensiv medicinsk behandling, under behandling med epoetin alfa, også hos patienter der hidtil havde haft normalt eller lavt blodtryk. Det er særligt vigtigt at være opmærksom på pludselige migrænelignende hovedpiner med jag, hvilket kan være et advarselstegn (se pkt. 4.8).

Silapo skal anvendes med forsigtighed til patienter med epilepsi, krampeanfald i anamnesen eller medicinske lidelser forbundet med disponering for krampeanfald såsom infektioner i centralnervesystemet og hjernemetastaser.

Silapo skal anvendes med forsigtighed til patienter med kronisk leversvigt. Silapos sikkerhed er ikke blevet klarlagt hos patienter med leverdysfunktion

Der er observeret en øget forekomst af trombotiske vaskulære hændelser (TVE'er) hos patienter, der får ESA'er (se pkt. 4.8). Disse omfatter venøs og arteriel trombose og emboli (herunder nogle med dødeligt udfald), såsom dyb venetrombose, lungeemboli, retinal trombose og myokardieinfarkt. Desuden er der indberettet cerebrovaskulære hændelser (herunder cerebralt infarkt, hjerneblødning og transitoriske iskæmiske anfald).

Den rapporterede risiko for disse TVE'er bør afvejes nøje mod fordelene ved behandling med Silapo, især hos patienter med eksisterende risikofaktorer herunder overvægt og tidligere TVE i anamnesen (f.eks. dyb venetrombose, lungeemboli og cerebrovaskulær hændelse).

Når patienter behandles ved koncentrationer af hæmoglobin over det indicerede interval, skal hæmoglobin monitoreres tæt hos alle patienter på grund af den potentielt forøgede risiko for tromboemboliske hændelser og dødsfald.

Der kan optræde en moderat, dosisafhængig stigning i trombocytallet inden for normalområdet under behandling med Silapo. Dette normaliseres under den fortsatte behandling. Der er desuden rapporteret tilfælde af trombocytose over det normale område. Det anbefales, at kontrollere trombocytallet regelmæssigt i de første 8 uger af behandlingen.

Alle andre årsager til anæmi (mangel på jern, folinsyre eller B₁₂-vitamin, aluminiumforgiftning, infektion eller inflammation, blodtab, hæmolyse og knoglemarvsfibrose uanset årsag) skal udredes og behandles før indledning af behandling med Silapo og ved beslutning om dosisøgning. I de fleste tilfælde falder serumferritin samtidig med stigningen i hæmatokrit. For at sikre optimalt respons på Silapo skal der sørges for tilstrækkelige jerndepoter og om nødvendigt gives jerntilskud (se pkt. 4.2):

- Til patienter med kronisk nyresvigt anbefales det at give jerntilskud (elementært jern 200-300 mg/dag oralt til voksne og 100-200 mg/dag oralt til børn), hvis serumferritin ligger under 100 ng/ml.
- Det anbefales at give jerntilskud (elementært jern 200-300 mg/dag oralt) til cancerpatienter, hvis transferrinmætningen ligger under 20 %.
- Til patienter, der indgår i et autologt prædonationsprogram, bør jerntilskud (elementært jern 200 mg/dag oralt) administreres flere uger før indledning af den autologe prædonation for at opnå høje jerndepoter inden behandlingen med Silapo, samt under hele behandlingsforløbet.
- Til patienter, der skal gennemgå større planlagt elektiv ortopædkirurgi, skal der gives jerntilskud (elementært jern 200 mg/dag oralt) under hele Silapo behandlingen. Om muligt påbegyndes jerntilskuddet, før behandling med Silapo startes, så der opnås tilstrækkelige jerndepoter.

Der er i meget sjældne tilfælde observeret udvikling eller forværring af porfyri hos patienter i behandling med epoetin alfa. Der bør udvises forsigtighed ved brug af Silapo til patienter med porfyri.

Alvorlige kutane bivirkninger (SCAR), herunder Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN), som kan være livstruende eller dødelige, er blevet rapporteret i forbindelse med epoetinbehandling. Der er observeret flere alvorlige tilfælde med langtidsvirkende epoetiner.

Ved ordineringen bør patienterne gøres opmærksomme på tegn og symptomer og overvåges nøje for hudreaktioner. Hvis der opstår tegn og symptomer, som tyder på sådanne reaktioner, skal Silapo straks seponeres, og en alternativ behandling skal overvejes.

Hvis patienten har udviklet en alvorlig kutan bivirkning, såsom SJS eller TEN på grund af brugen af Silapo, må behandlingen med Silapo ikke genoptages hos denne patient på noget tidspunkt.

For at forbedre sporbarheden af ESA'er skal handelsnavnet og batchnummeret på det administrerede ESA tydeligt registreres (eller angives) i patientjournalen.

Patienterne bør kun skifte fra et ESA til et andet under passende vejledning.

Pure Red Cell Aplasia (PRCA)

Antistof-forårsaget aplasi med umodne erythrocytter (*pure red cell aplasia* PRCA)) er rapporteret efter måneders eller års behandling med epoetiner. Der er også blevet rapporteret tilfælde hos hepatitis C patienter i behandling med interferon og ribavirin, der samtidigt er blevet behandlet med ESA'er. Silapo er ikke godkendt til behandling af anæmi forbundet med hepatitis C.

Hos patienter, hvor der pludseligt ses en manglende effekt defineret som et fald i hæmoglobin (1-2 g/dl eller 0,62-1,25 mmol/l pr. måned) med et øget behov for transfusioner, skal der foretages en reticulæytælling, og typiske årsager til manglende effekt (f.eks. mangel på jern, folinsyre eller B12-vitamin, ved aluminiumforgiftning, infektion eller inflammation, blodtab, hæmolyse og knoglemarvsfibrose uanset årsag) bør undersøges.

Et paradoksalt fald i hæmoglobin og udvikling af svær anæmi i forbindelse med lavt retikulocytaltal bør føre til øjeblikkelig seponering af behandlingen med Silapo, og der bør udføres test for anti erythropoietin-antistoffer. Det bør desuden overvejes at foretage en knoglemarvsundersøgelse med henblik på diagnosticering af PRCA.

Ingen anden ESA-behandling bør påbegyndes på grund af risikoen for krydsreaktion.

Behandling af symptomatisk anæmi hos voksne og børn med kronisk nyresvigt.

Patienter med kronisk nyresvigt, som er i behandling med Silapo, skal regelmæssigt have målt hæmoglobin, indtil der opnås et stabilt niveau og derefter med løbende mellemrum.

Hos patienter med kronisk nyresvigt bør hastigheden af stigningen i hæmoglobin være ca. 1 g/dl (0,62 mmol/l) pr. måned og bør ikke overstige 2 g/dl (1,25 mmol/l) pr. måned for at minimere risikoen for forværring af hypertension.

Hos patienter med kronisk nyresvigt må vedligeholdelseskoncentrationen af hæmoglobin ikke overstige den øvre grænse i det interval, der anbefales i pkt. 4.2. I kliniske studier blev der observeret en øget risiko for dødsfald og alvorlige kardiovaskulære hændelser, når ESA'er blev administreret for at nå en hæmoglobinkoncentration på mere end 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrollerede kliniske studier har ikke vist signifikante fordele, som kunne tilskrives behandling med epoetiner, når hæmoglobinkoncentrationen øges udover det niveau, der er nødvendigt for at kontrollere symptomerne på anæmi og for at undgå blodtransfusion.

Der skal udvises forsigtighed ved optrapning af Silapo-dosis hos patienter med kronisk nyresvigt, da høje kumulative epoetindoser kan være forbundet med en øget risiko for mortalitet, alvorlige

kardiovaskulære og cerebrovaskulære hændelser. Hos patienter med et dårligt hæmoglobinrespons over for epoetiner skal alternative forklaringer på det dårlige respons overvejes (se pkt. 4.2 og 5.1).

Patienter med kronisk nyresvigt, der behandles subkutant med Silapo, bør kontrolleres regelmæssigt for tab af effekt, defineret som manglende eller nedsat respons på behandlingen med Silapo hos patienter, som tidligere har responderet på denne behandling. Dette karakteriseres ved et vedvarende fald i hæmoglobin på trods af øget Silapo-dosis (se pkt. 4.8).

Nogle patienter kan ikke opretholde tilstrækkeligt hæmoglobinniveau (se pkt. 5.1) ved mere forlængede dosisintervaller (længere end en uge) for epoetin zeta, og en forøgelse af epoetindosis kan være nødvendig. Hæmoglobinniveauet bør overvåges regelmæssigt.

Shunt-trombose er forekommet hos hæmodialysepatienter, især hos patienter med tendens til hypotension, eller arteriovenøse fistler med komplikationer (f.eks. stenose, aneurisme osv.). Til disse patienter anbefales tidlig shunt-revision og tromboseprofylakse med f.eks. acetylsalicylsyre.

Hyperkalæmi er observeret i isolerede tilfælde, selvom årsagen ikke er klarlagt. Der skal måles serumelektrolytter hos patienter med kronisk nyresvigt. Hvis der ses et forhøjet eller stigende serumkalium skal det, ud over passende behandling af hyperkalæmien, overvejes at ophøre med administrationen af epoetin zeta, indtil serumkalium er blevet korrigeret.

Det er ofte nødvendigt med en øget heparindosis under hæmodialyse ved behandling med Silapo, som et resultat af øget hæmatokritværdi. Okklusion af dialysesystemet kan forekomme, hvis hepariniseringen ikke er optimal.

Baseret på den til dato tilgængelige information medfører korrektion af anæmi med Silapo hos voksne patienter med nyreinsufficiens, som endnu ikke er i dialyse, ikke accelereret progressionshastighed af nyreinsufficiensen.

Behandling af patienter med kemoterapi-induceret anæmi

Cancerpatienter i behandling med Silapo skal regelmæssigt have målt hæmoglobin, indtil der opnås et stabilt niveau, og periodisk derefter.

Epoetiner er vækstfaktorer, der primært stimulerer produktionen af erythrocytter (RBC). Erythropoietinreceptorer kan være udtrykt på overfladen af en række tumorceller. Ligesom med alle andre vækstfaktorer er der en bekymring for, om epoetiner kan stimulere væksten af tumorer.

ESA'ernes rolle i forbindelse med tumorprogression eller reduceret progressionsfri overlevelse kan ikke udelukkes. I kontrollerede kliniske studier er anvendelsen af epoetiner alfa og andre ESA'er blevet forbundet med nedsat lokoregional tumorkontrol eller nedsat samlet overlevelse:

- nedsat lokoregional kontrol hos patienter med fremskreden hoved- og halscancer, der får strålebehandling, når det administreres for at opnå en hæmoglobinkoncentration på mere end 14 g/dl (8,7 mmol/l),
- kortere samlet overlevelse og forhøjet dødelighed, der tilskrives sygdomsprogression ved 4 måneder hos patienter med metastatisk brystcancer, som får kemoterapi, når det administreres for at opnå en hæmoglobinkoncentration på 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l),
- øget risiko for dødsfald, når det administreres for at opnå en hæmoglobinkoncentration på 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med aktiv malign sygdom, der hverken får kemoterapi eller strålebehandling. ESA er ikke indiceret til denne patientgruppe,
- en observeret 9 % stigning i risikoen for sygdomsprogression eller død i gruppen, der blev behandlet med epoetin alfa plus standardbehandling, i en primær analyse, samt en 15 % øget risiko, der ikke statistisk kan udelukkes, for patienter med metastatisk brystcancer, der fik kemoterapi, når det administreredes for at opnå en hæmoglobinkoncentration på 10-12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l).

I lyset af ovenstående bør blodtransfusion i nogle kliniske tilfælde være den foretrukne behandling af anæmi hos patienter med cancer. Beslutningen om at administrere rekombinante erythropoietiner bør

bygge på en vurdering af fordele og risici og med inddragelse af den enkelte patient, og der skal tages højde for den specifikke kliniske sammenhæng. Denne vurdering bør omfatte faktorer som tumortype og stadie, grad af anæmi, forventet levetid, behandlingsstedet og patientens præferencer (se pkt. 5.1).

Ved vurderingen af hvorvidt behandling med Silapo er hensigtsmæssig (patienter i risiko for transfusion) hos cancerpatienter i kemoterapibehandling, bør det tages i betragtning, at der går 2-3 uger fra administration af erythropoietin, til der viser sig erythropoietin-fremkaldte røde blodceller.

Kirurgiske patienter i autologt prædonationsprogram

Alle særlige advarsler og særlige forsigtighedsregler associeret med autologe prædonationsprogrammer bør tages i betragtning, især rutinemæssig erstatning af blodtab.

Patienter, som skal gennemgå større elektiv ortopædkirurgi

Perioperativt bør der altid sørges for god blodbehandlingspraksis.

Patienterne, som skal gennemgå større ortopædisk operation, skal have adækvat antitromboseprofylakse, da der kan forekomme trombotiske og vaskulære hændelser hos kirurgiske patienter, især hos patienter med underliggende kardiovaskulær sygdom. Desuden skal der træffes særlige foranstaltninger hos patienter, som er prædisponerede for udvikling af dyb venetrombose. Det kan ikke udelukkes, at behandling med Silapo kan være forbundet med en øget risiko for postoperative trombotiske/vaskulære hændelser hos patienter med en hæmoglobinværdi på > 13 g/dl ($> 8,1$ mmol/l) ved baseline. Silapo bør derfor ikke anvendes til patienter med en hæmoglobinværdi på > 13 g/dl ($> 8,1$ mmol/l) ved baseline.

Dette lægemiddel indeholder op til 0,5 mg phenylalanin i hver dosisenhed. Phenylalanin kan være skadeligt for patienter med phenylketonuri (PKU, Føllings sygdom), en sjælden genetisk lidelse, hvor phenylalanin ophobes, fordi kroppen ikke kan fjerne det ordentligt.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosisenhed, dvs. det er i det væsentlige natrium-frit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Det er ikke dokumenteret, at behandling med erythropoietin ændrer andre lægemidlers metabolisme.

Lægemidler, der reducerer erythropoiesen, kan nedsætte responset på Silapo.

Da ciclosporin er bundet til erythrocytter, er der mulighed for lægemiddelinteraktion. Hvis Silapo gives sammen med ciclosporin, skal koncentrationen af ciclosporin i blodet kontrolleres, og ciclosporindosis justeres i takt med, at hæmatokritværdien stiger.

Der er ingen information, som tyder på interaktion mellem epoetin zeta og G-CSF eller GM-CSF med hensyn til hæmatologisk differentiering eller proliferation af tumorbiopsier *in vitro*.

Hos voksne kvindelige patienter med metastatisk brystcancer havde samtidig subkutan administration af 40 000 IE/ml epoetin alfa og trastuzumab 6 mg/kg ingen virkning på trastuzumabs farmakokinetik.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ingen eller begrænsede data om anvendelse af epoetin til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Silapo bør derfor kun anvendes under graviditet, hvis de potentielle fordele opvejer den potentielle risiko for barnet. Silapo bør ikke anvendes til gravide kirurgiske patienter, der deltager i en autolog blodprædonation.

Amning

Det vides ikke, om eksogent epoetin zeta udskilles i human mælk. Silapo bør anvendes med forsigtighed til ammende kvinder. Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med Silapo seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Silapo bør ikke anvendes hos ammende kirurgiske patienter, der deltager i en autolog blodprædonation.

Fertilitet

Der foreligger ingen studier til vurdering af Silapos potentielle virkning på fertiliteten hos mænd eller kvinder.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Der er ikke foretaget studier af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

Den hyppigste bivirkning ved behandling med epoetin alfa er en dosisafhængig blodtryksstigning eller forværring af eksisterende hypertension. Blodtrykket skal monitoreres, især i begyndelsen af behandlingen (se pkt. 4.4).

De hyppigst forekommende bivirkninger observeret i kliniske studier med epoetin alfa er diarré, kvalme, opkastning, pyreksi og hovedpine. Der kan forekomme influenzalignende symptomer, især i begyndelsen af behandlingen.

I studier med længere dosisinterval er der rapporteret om tilstoppede øvre luftveje som forstoppet næse og nasopharyngitis hos voksne patienter med nyreinsufficiens, der endnu ikke er i dialyse.

Der er observeret en øget forekomst af trombovaskulære hændelser (TVE) hos patienter, i behandling med ESA (se pkt. 4.4).

Tabel over bivirkninger

Ud af i alt 3.417 forsøgspersoner i 25 randomiserede, dobbeltblindede studier kontrolleret med placebo eller standardbehandling, blev den samlede sikkerhedsprofil for epoetin alfa evalueret hos 2.094 anæmiske forsøgspersoner. Der deltog 228 epoetin alfa-behandlede forsøgspersoner med kronisk nyresvigt i 4 studier af kronisk nyresvigt (2 studier i prædialyse [N=131 eksponerede forsøgspersoner med kronisk nyresvigt] og 2 i dialyse [N=97 eksponerede forsøgspersoner med kronisk nyresvigt]); 1.404 eksponerede forsøgspersoner med cancer i 16 studier af anæmi på grund af kemoterapi; 147 eksponerede forsøgspersoner i 2 studier af autolog bloddonation; 213 eksponerede forsøgspersoner i 1 studie i perioden omkring det kirurgiske indgreb, og 102 eksponerede forsøgspersoner i 2 MDS-studier. Bivirkninger rapporteret af ≥ 1 % af forsøgspersoner behandlet med epoetin alfa i disse forsøg fremgår af tabellen nedenfor.

Vurdering af hyppighed: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$); meget sjælden ($< 1/10\ 000$); ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra de forhåndenværende data).

Systemorganklasse	Bivirkning	Hyppighed
Blod og lymfesystem	Pure red cell aplasia (PRCA) ³ , trombocytæmi	Sjælden
Metabolisme og ernæring	Hyperkaliæmi ¹	Ikke almindelig
Immunsystemet	Hypersensitivitet ³	Ikke almindelig
	Anafylaktisk reaktion ³	Sjælden
Nervesystemet	Hovedpine	Almindelig
	Kramper	Ikke almindelig
Vaskulære sygdomme	Hypertension, venøs og arteriel trombose ²	Almindelig
	Hypertensiv krise ³	Ikke kendt
Luftveje, thorax og mediastinum	Hoste	Almindelig
	Tilstoppede luftveje	Ikke almindelig
Mave-tarm-kanalen	Diaré, kvalme, opkastning	Meget almindelig
Hud og subkutane væv	Udslæt	Almindelig
	Urticaria ³	Ikke almindelig
	Angioødem ³	Ikke kendt
Knogler, led, muskler og bindevæv	Artralgi, knoglesmerter, myalgi, smerter i ekstremitet	Almindelig
Medfødte, familiære og genetiske sygdomme	Porfyri, akut ³	Sjælden
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Pyreksi	Meget almindelig
	Kuldegysninger, influenza-lignende symptomer, reaktioner på injektionsstedet, perifere ødemer	Almindelig
	Lægemidlet uvirksomt ³	Ikke kendt
Undersøgelser	Anti-erythropoietin-antistof-positiv	Sjælden

¹ Almindelig under dialyse

² Omfatter hændelser i arterier og vener, såvel dødelige som ikke-dødelige, såsom dyb venøs trombose, lungeemboli, retinal trombose, arteriel trombose (herunder myokardieinfarkt), cerebrovaskulære hændelser (herunder cerebral infarkt og hjerneblødning), transitorisk iskæmisk attack og trombose i en shunt (herunder dialyseudstyr) og trombose i aneurisme i arteriovenøs shunt

³ Beskrevet i underafsnittet nedenfor og/eller i pkt. 4.4

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Der foreligger rapporter om overfølsomhedsreaktioner, inklusive tilfælde med udslæt (herunder urticaria), anafylaktiske reaktioner og angioødem (se pkt. 4.4).

Alvorlige kutane bivirkninger (SCAR), herunder Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN), som kan være livstruende eller dødelige, er blevet rapporteret i forbindelse med epoetinbehandling (se pkt. 4.4).

Der er forekommet hypertensive kriser med encefalopati og krampeanfald, der kræver omgående tilsyn af en læge og intensiv medicinsk behandling, også under behandling med epoetin alfa hos patienter, der hidtil havde haft normalt eller lavt blodtryk. Det er særlig vigtigt at være opmærksom på pludselige migrænelignende hovedpiner med jag, hvilket kan være et advarselstegn (se pkt. 4.4).

Der foreligger sjældne rapporter om antistof-forårsaget *pure red cell aplasia* (PRCA) i < 1/10 000 tilfælde pr. patientår efter måneders eller års behandling med epoetiner (se pkt. 4.4). Der er rapporteret flere tilfælde efter subkutan administration sammenlignet med intravenøs administration.

Voksne patienter med lav- eller intermediær-1-risiko MDS

I det randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede multicenterstudie oplevede 4 (4,7 %) patienter TVE'er (pludselig død, iskæmisk slagtilfælde, embolisme og flebitis). Alle TVE'er forekom i epoetin alfa-gruppen og i de første 24 uger af studiet. Tre blev bekræftet som værende TVE'er og i det resterende tilfælde (pludselig død) blev den tromboemboliske hændelse ikke bekræftet. To forsøgspersoner havde væsentlige risikofaktorer (atrieflimren, hjerteinsufficiens og tromboflebitis).

Pædiatrisk population med kronisk nyresvigt i hæmodialyse

Eksposering af pædiatriske patienter med kronisk nyresvigt i hæmodialyse i kliniske studier og post-marketing er begrænset. Der er ikke indberettet specifikke pædiatriske bivirkninger, der ikke er nævnt tidligere i ovenstående tabel, eller som ikke svarede til den underliggende sygdom, i denne population.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#)**.

4.9 Overdosering

Den terapeutiske margin for erythropoietin er meget bred. Overdosering af erythropoietin kan fremkalde virkninger, som er udvidelser af hormonets farmakologiske virkninger. Flebotomi kan udføres, hvis der forekommer alt for høje hæmoglobinniveauer. Yderligere støttende pleje skal gives efter behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre antianæmiske præparater, erythropoietin
ATC-kode: B03XA01

Silapo er et biosimilært lægemiddel. Du kan finde yderligere oplysninger findes på det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Virkningsmekanisme

Erythropoietin (EPO) er et glykoprotein-hormon, der primært dannes i nyrene som respons på hypoksi, og det er den vigtigste regulator for dannelsen af erythrocytter. EPO er involveret i alle faser af erythrocyttdviklingen og virker primært på erythrocytternes forstadier. Efter binding til celleoverfladens receptor aktiverer EPO overførslen af signaler, der interferer med apoptose og stimulerer erythrocytternes proliferation. Rekombinant humant EPO (epoetin zeta), udtrykt i ovarieceller fra kinesiske hamstere, har en sekvens på 165 aminosyrer, der er identisk med sekvensen for EPO i human urin. Det er umuligt at skelne mellem dem ud fra funktionsanalyser. Erythropoietins tilsyneladende molekylvægt er 32.000-40 000 dalton.

Erythropoietin er en vækstfaktor, der primært stimulerer dannelsen af erythrocytter. Erythropoietinreceptorer kan udtrykkes på overfladen af en række forskellige tumorceller.

Farmakodynamisk virkning

Raske forsøgspersoner

Efter enkeltdoser epoetin alfa (20 000-160 000 IE subkutant) observeredes et dosisafhængigt respons for de undersøgte farmakodynamiske markører, herunder retikulocytter, erythrocytter og hæmoglobin. En veldefineret koncentration-tid-profil med maksimalværdi og tilbagevenden til baseline blev observeret for ændringer i procentdelen af retikulocytter. Der sås en mindre veldefineret profil for erythrocytter og hæmoglobin. Generelt steg alle farmakodynamiske markører lineært med dosis og der opnåedes maksimalt respons ved de højeste dosisniveauer.

Andre farmakodynamiske studier har undersøgt 40 000 IE én gang ugentligt *versus* 150 IE/kg 3 gange ugentligt. Til trods for forskelle i koncentration-tid-profiler sås omtrent samme farmakodynamiske respons (målt som ændring i procent retikulocytter, hæmoglobin og totale erythrocytter) i disse regimer. I andre studier blev regimet med 40 000 IE epoetin alfa én gang ugentligt sammenlignet med en dosis hver anden uge i intervallet fra 80 000-120 000 IE indgivet subkutant. Baseret på resultaterne fra disse farmakodynamiske studier hos raske forsøgspersoner ser det overordnet ud til, at regimet med 40 000 IE én gang ugentligt er mere effektivt med hensyn til at danne erythrocytter end regimet med én dosis

hver anden uge, til trods for, at der blev observeret ligheder mellem retikulocytdannelsen i de to regimer.

Kronisk nyresvigt

Det er vist, at epoetin alfa stimulerer erythropoiesen hos anæmiske patienter med kronisk nyresvigt, herunder såvel dialyse- som prædialysepatienter. Det første tegn på respons på epoetin alfa er stigning i retikulocytaltallet indenfor 10 dage, efterfulgt af stigning i antal erythrocytter, hæmoglobin og hæmatokrit, sædvanligvis i løbet af 2-6 uger. Hæmoglobinresponsen varierer fra patient til patient og kan påvirkes af jerndepoter og tilstedeværelsen af andre medicinske problemer.

Kemoterapi-induceret anæmi

Epoetin alfa administreret 3 gange ugentligt eller én gang ugentligt har vist sig at øge hæmoglobin og nedsætte behovet for transfusioner efter den første måneds behandling hos anæmiske cancerpatienter, der får kemoterapi.

I et studie, der sammenlignede dosisregimer med 150 IE/kg 3 gange ugentligt og 40 000 IE én gang ugentligt hos raske forsøgspersoner og hos anæmiske forsøgspersoner med cancer, var tidsprofilerne for ændring i procent af retikulocytter, hæmoglobin og totalt erythrocyttal sammenlignelige mellem de to dosisregimer, hos såvel raske personer som anæmiske forsøgspersoner med cancer. AUC for de respektive farmakodynamiske parametre var sammenlignelige for dosisregimer med 150 IE/kg 3 gange ugentligt og 40 000 IE én gang ugentligt hos raske forsøgspersoner og hos anæmiske forsøgspersoner med cancer.

Voksne kirurgiske patienter i autologt prædonationsprogram

Epoetin alfa har vist sig at stimulere dannelsen af erythrocytter med henblik på at øge udbyttet af autolog bloddonation og at begrænse fald i hæmoglobin hos voksne patienter, der skal gennemgå planlagt større ortopædkirurgisk indgreb, og som ikke forventes at deponere hele deres behov for perioperativt blod på forhånd. De største virkninger ses hos patienter med lavt hæmoglobin (≤ 13 g/dl, 8,1 mmol/l).

Behandling af voksne patienter, som skal gennemgå større planlagt ortopædkirurgisk operation

Hos patienter, som skal gennemgå en større planlagt ortopædkirurgisk operation, og som før behandlingen har hæmoglobin på > 10 til ≤ 13 g/dl, har epoetin alfa vist sig at nedsætte risikoen for at få allogene transfusioner og fremskynde bedring af erythrocyttallet (øget hæmoglobin, hæmatokrit og retikulocytaltal).

Klinisk virkning og sikkerhed

Kronisk nyresvigt

Epoetin alfa er blevet undersøgt i kliniske studier hos voksne anæmiske patienter med kronisk nyresvigt, herunder dialyse- og prædialysepatienter, til at behandle anæmi og vedligeholdelse af hæmatokrit inden for det anbefalede koncentrationsinterval på 30-36 %.

I kliniske studier med startdoser på 50-150 IE/kg tre gange ugentligt responderede ca. 95 % af alle patienter med en klinisk signifikant stigning i hæmatokrit. Efter ca. to måneders behandling var stort set alle patienter uafhængige af transfusion. Når først den tilstræbte hæmatokritværdi var opnået, blev en individuel vedligeholdelsesdosis fastlagt for hver patient.

I de tre største kliniske studier, der blev udført hos voksne patienter i dialyse, var den nødvendige mediane vedligeholdelsesdosis for at opretholde en hæmatokrit på 30-36 %, ca. 75 IE/kg 3 gange ugentligt.

I et dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie af livskvalitet hos dialyse patienter med kronisk nyresvigt sås klinisk og statistisk signifikant bedring hos de patienter, der blev behandlet med epoetin alfa, sammenlignet med placebo-gruppen, ved måling af træthed, fysiske symptomer, sociale relationer og depression (spørgeskema for nyresygdom) efter seks måneders behandling. Patienter fra epoetin alfa-gruppen indgik også i et åbent forlængelsesstudie, som viste forbedringer i deres livskvalitet, der blev opretholdt i yderligere 12 måneder.

Voksne patienter med nyreinsufficiens, der endnu ikke er i dialyse

I kliniske studier udført hos patienter med kronisk nyresvigt, der ikke var i dialyse, og som blev behandlet med epoetin alfa, var den gennemsnitlige behandlingsvarighed næsten fem måneder. Disse patienter responderede på behandling med epoetin alfa på tilsvarende måde, som blev observeret hos dialysepatienter. Patienter med kronisk nyresvigt, der ikke var i dialyse, udviste en dosisafhængig og vedvarende stigning i hæmatokrit, når epoetin alfa blev administreret enten intravenøst eller subkutant. Der observeredes tilsvarende rater for stigning i hæmatokrit, når epoetin alfa blev administreret enten intravenøst eller subkutant. Endvidere blev det påvist, at epoetin alfa doser på 75-150 IE/kg ugentligt opretholder hæmatokritniveauer på 36-38 % i op til seks måneder.

I 2 studier med forlænget interval mellem doserne af epoetin alfa (3 gange ugentligt, 1 gang ugentligt, 1 gang hver 2. uge og 1 gang hver 4. uge) opretholdt nogle af patienterne, med længere intervaller mellem doserne, ikke et tilstrækkeligt hæmoglobinniveau og opfyldte kriteriet for seponering pga. for lavt hæmoglobin i henhold til protokollen (0 % i gruppen der blev behandlet 1 gang ugentligt, 3,7 % i gruppen der blev behandlet 1 gang hver 2. uge og 3,3 % i gruppe der blev behandlet 1 gang hver 4. uge).

Et randomiseret, prospektivt studie (CHOIR) evaluerede 1.432 anæmiske patienter med kronisk nyresvigt, der ikke var i dialyse. Patienterne blev randomiseret til epoetin alfa-behandling, der tilstræbte vedligeholdelse af en hæmoglobinværdi på 13,5 g/dl (højere end den anbefalede hæmoglobinkoncentration) eller 11,3 g/dl. Der indtraf en større kardiovaskulær hændelse (død, myokardieinfarkt, apopleksi eller indlæggelse pga. hjerteinsufficiens) blandt 125 (18 %) af de 715 patienter i gruppen med højere hæmoglobinværdier sammenlignet med 97 (14 %) blandt de 717 patienter i gruppen med lavere hæmoglobinværdier (hazard ratio [HR] 1,3; 95 % CI: 1,0; 1,7, p = 0,03).

Der er blevet udført samlede post-hoc-analyser af kliniske studier med ESA'er hos patienter med kronisk nyreinsufficiens (i dialyse, ikke i dialyse, hos patienter med og uden diabetes). Der observeredes en tendens i retning af forøgede risikoestimer for mortalitet uanset årsag, for kardiovaskulære og for cerebrovaskulære hændelser ved højere kumulative ESA-doser uafhængigt af diabetes- eller dialysestatus (se pkt. 4.2 og pkt. 4.4).

Behandling af patienter med kemoterapi-induceret anæmi

Epoetin alfa er blevet undersøgt i kliniske studier hos voksne anæmiske cancerpatienter med lymfoide og solide tumorer og hos patienter i behandling med forskellige kemoterapiregimer, herunder platin og ikke-platinholdige regimer. Disse studier viste, at epoetin alfa administreret 3 gange ugentligt og én gang ugentligt, øger hæmoglobin og nedsætter behovet for transfusioner efter den første måneds behandling hos anæmiske cancerpatienter. I nogle studier blev den dobbeltblindede fase efterfulgt af en åben fase, hvor alle patienter fik epoetin alfa, og der blev observeret vedligeholdelse af virkningen.

Tilgængelige data tyder på, at patienter med hæmatologiske maligniteter og solide tumorer responderer ækvivalent på behandling med epoetin alfa, og at patienter med eller uden tumorinfiltration af knoglemarven responderer i samme grad på behandling med epoetin alfa. Sammenlignelig intensitet af kemoterapi i grupperne, der fik epoetin alfa og placebo i kemoterapietudier blev påvist ved et sammenligneligt areal under neutrofil-tid-kurven hos patienter behandlet med epoetin alfa og patienter behandlet med placebo, samt en tilsvarende andel af patienter i grupper, der fik epoetin alfa og i placebobehandlede grupper, hvis absolutte neutrofil-faldt til under 1.000 og 500 celler/ μ l.

I et prospektivt, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie med 375 anæmiske patienter med forskellige non-myeloide maligniteter, der var i behandling med ikke-platinbaseret kemoterapi, sås en signifikant reduktion af anæmi-relaterede følger (f.eks træthed, nedsat energi og nedsat aktivitetsniveau) målt ved hjælp af følgende redskaber og skalaer: Den generelle skala i *Functional Assessment of Cancer Therapy-Anaemia* (FACT-An), FACT-An træthedsskalaen og *Cancer Linear Analogue Scale* (CLAS). To andre mindre, randomiserede, placebokontrollerede studier viste ingen signifikant forbedring i livskvalitetsparametre på henholdsvis EORTC-QLQ-C30- og CLAS-skalaen.

Overlevelse og tumorprogression er undersøgt i fem store kontrollerede studier med i alt 2.833 patienter, hvoraf fire var dobbeltblindede placebokontrollerede studier og et var et åbent studie. Studierne rekrutterede enten patienter, der var i behandling med kemoterapi (to studier) eller anvendte patientpopulationer, for hvilke ESA'er ikke var indiceret: anæmi hos cancerpatienter, der ikke fik kemoterapi, og patienter med hoved- og halscancer, der fik strålebehandling. Den tilstræbte hæmoglobinkoncentration i to studier var > 13 g/dl (8,1 mmol/l), og i de resterende tre studier var den 12-14 g/dl (7,5 til 8,7 mmol/l). I det åbne studie var der ingen forskel i den samlede overlevelse mellem patienter behandlet med rekombinant humant erythropoietin og kontrolgruppen. I de fire placebokontrollerede studier var *hazard ratio* for samlet overlevelse mellem 1,25 og 2,47 til fordel for kontrolgruppen. Disse studier viste en konsekvent uforklarlig statistisk signifikant overdødelighed hos patienter, der havde anæmi i forbindelse med forskellige almindelige cancerformer, og som fik rekombinant humant erythropoietin sammenlignet med kontrolgruppen. Den samlede overlevelse i studierne kunne ikke fyldestgørende forklares ved forskellene i hyppigheden af trombose og relaterede komplikationer mellem de patienter, der fik rekombinant humant erythropoietin og de patienter, der var i kontrolgruppen.

Der er også udført en analyse af patientdata fra mere end 13.900 cancerpatienter (kemoterapi, strålebehandling, kemoterapi+strålebehandling eller ingen behandling), i 53 kontrollerede, kliniske studier med flere epoetiner. En metaanalyse af data for samlet overlevelse gav et *Hazard Ratio* (HR) punktestimat på 1,06 til fordel for kontrolgruppen (95 % CI: 1,00; 1,12; 53 studier og 13.933 patienter), og for de cancerpatienter, der fik kemoterapi, var HR for samlet overlevelse 1,04 (95% CI: 0,97, 1,11; 38 studier og 10.441 patienter). Desuden viser metaanalyserne konsekvent en signifikant øget relativ risiko for tromboemboliske hændelser hos cancerpatienter, der fik rekombinant human erythropoietin (se afsnit 4.4).

Der blev udført et randomiseret, åbent multicenterstudie med 2.098 anæmiske kvinder med metastatisk brystcancer, som fik førstelinje eller andenlinje kemoterapi. Dette var et non-inferioritetsstudie designet til at udelukke en 15 % stigning i risikoen for tumorprogression eller død med epoetin alfa plus standardbehandling sammenlignet med standardbehandling alene. Ved klinisk data *cutoff* var median progressionsfri overlevelse baseret på investigators vurdering af sygdomsprogressionen 7,4 måneder i hver gruppe (HR 1,09, 95 % CI: 0,99, 1,20), hvilket indikerer, at studiets mål ikke blev opfyldt. Signifikant færre patienter fik erytocytransfusioner i epoetin alfa plus standardbehandlingsgruppen (5,8 % mod 11,4 %); men der var signifikant flere patienter, der havde trombotiske vaskulære hændelser i epoetin alfa plus standardbehandlingsgruppen (2,8 % versus 1,4 %). Ved den afsluttende analyse var der indberettet 1.653 dødsfald. Median samlet overlevelse i gruppen, der blev behandlet med epoetin alfa plus standardbehandling var 17,8 måneder sammenlignet med 18 måneder i gruppen, der alene fik standardbehandling (HR 1,07, 95 % CI: 0,97, 1,18). Mediantid til progression baseret på investigators vurdering af sygdomsprogression var 7,5 måneder i gruppen, der blev behandlet med epoetin alfa plus standardbehandling og 7,5 måneder i gruppen, der alene fik standardbehandling (HR 1,099, 95 % CI: 0,998, 1,210). Mediantid til progression baseret på IRC vurderet sygdomsprogression var 8,0 måneder i gruppen, der blev behandlet med epoetin alfa plus standardbehandling og 8,3 måneder i gruppen, der alene fik standardbehandling (HR 1,033, 95 % CI: 0,924, 1,156).

Autologt prædonationsprogram

Virningen af epoetin alfa til at fremme autolog bloddonation hos patienter med lave hæmatokritværdier (≤ 39 % og ingen underliggende anæmi pga. jernmangel) som skulle gennemgå en planlagt større ortopædisk operation, blev evalueret i et dobbeltblindet, placebokontrolleret studie med 204 patienter og i et enkeltblindet placebokontrolleret studie med 55 patienter.

I det dobbeltblindede studie fik patienterne epoetin alfa 600 IE/kg eller placebo intravenøst én gang dagligt hver 3. til 4. dag i løbet af 3 uger (i alt 6 doser). I gennemsnit var de patienter, der fik epoetin alfa i stand til at deponere signifikant flere enheder blod (4,5 enheder) end placebobehandlede patienter (3,0 enheder).

I det enkeltblindede studie fik patienterne epoetin alfa 300 IE/kg eller 600 IE/kg eller placebo intravenøst én gang dagligt hver 3. til 4. dag i 3 uger (i alt 6 doser). De patienter, der fik epoetin alfa, var også i stand til at deponere signifikant flere enheder blod (epoetin alfa 300 IE/kg = 4,4 enheder, epoetin alfa 600 IE/kg = 4,7 enheder) end patienter i placebogruppen (2,9 enheder).

Behandling med epoetin alfa nedsatte risikoen for eksponering for allogent blod med 50 % sammenlignet med patienter, der ikke fik epoetin alfa.

Større, elektiv ortopædkirurgisk operation

Virksomheden af epoetin alfa (300 IE/kg eller 100 IE/kg) på eksponeringen for allogen blodtransfusion blev evalueret i et placebokontrolleret, dobbeltblindet klinisk studie hos voksne patienter uden jernmangel, som var planlagt til en større elektiv ortopædisk hofte- eller knæoperation. Epoetin alfa blev administreret subkutant i 10 dage før operationen, på operationsdagen og i fire dage efter operationen. Patienterne blev inddelt efter deres hæmoglobinværdi ved baseline (≤ 10 g/dl, > 10 til ≤ 13 g/dl og > 13 g/dl).

Epoetin alfa 300 IE/kg nedsatte signifikant risikoen for allogen transfusion hos patienter med hæmoglobin inden behandlingen på > 10 til ≤ 13 g/dl. 16 % af de der fik epoetin alfa 300 IE/kg, 23 % af de der fik epoetin alfa 100 IE/kg og 45 % af placebobehandlede patienter fik brug for transfusion.

I et åbent parallelgruppestudie af voksne forsøgspersoner uden jernmangel med hæmoglobin før behandling på ≥ 10 til ≤ 13 g/dl og som skulle gennemgå en planlagt større ortopædisk hofte- eller knæoperation, blev epoetin alfa 300 IE/kg subkutant dagligt i 10 dage før operationen, på operationsdagen og i fire dage efter operationen sammenlignet med epoetin alfa 600 IE/kg subkutant ugentligt i 3 uger før operationen og på operationsdagen.

Fra før behandlingen til før operationen var den gennemsnitlige stigning i hæmoglobin i gruppen, der fik 600 IE/kg ugentligt (1,44 g/dl), dobbelt så stor som den, der blev observeret i gruppen, der fik 300 IE/kg dagligt (0,73 g/dl). Middelværdierne for hæmoglobin var omtrent de samme i de to behandlingsgrupper under hele perioden efter operationen.

Det erythropoietiske respons, der blev observeret i begge behandlingsgrupper, resulterede i sammenlignelige transfusionsrater (16 % i gruppen der fik 600 IE/kg ugentligt og 20 % i gruppen, der fik 300 IE/kg dagligt).

Behandling af voksne patienter med lav- eller intermediær-1-risiko MDS

I et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, multicenterstudie evalueredes virkningen og sikkerheden af epoetin alfa hos voksne anæmiske patienter med lav- eller intermediær-1-risiko MDS.

Patienterne stratificeredes efter serumniveau af erythropoetin (sEPO) og tidligere transfusionsstatus ved screening. De vigtigste baselinekarakteristika for stratummet < 200 mE/ml er anført nedenfor.

Baselinekarakteristika for patienter med sEPO < 200 mE/ml ved screening		
	Randomiseret	
	Epoetin alfa	Placebo
Total (N) ^b	85 ^a	45
sEPO ved screening < 200 mE/ml (N)	71	39
Hæmoglobin (g/l)		
N	71	39
Middelværdi	92,1 (8,57)	92,1 (8,51)
Median	94,0	96,0
Område	(71, 109)	(69, 105)
95 % CI for middelværdi	(90,1, 94,1)	(89,3, 94,9)
Tidligere transfusioner		
N	71	39
Ja	31 (43,7 %)	17 (43,6 %)
≤ 2 RBC enheder	16 (51,6 %)	9 (52,9 %)
> 2 og ≤ 4 RBC enheder	14 (45,2 %)	8 (47,1 %)
> 4 RBC enheder	1 (3,2 %)	0
Ingen	40 (56,3 %)	22 (56,4 %)

^a en patient havde ikke sEPO data

^b i stratummet ≥ 200 mE/ml var der 13 patienter i epoetin alfa-gruppen og 6 patienter i placebogruppen

Erythroidrespons blev defineret ud fra kriterierne fastlagt af International Working Group (IWG) i 2006 som en hæmoglobinstigning på $\geq 1,5$ g/dl fra baseline eller en reduktion af transfunderede RBC enheder med et absolut antal på mindst 4 enheder hver 8. uge, sammenlignet med de 8 uger før baseline, og en responsvarighed på mindst 8 uger.

I løbet af de første 24 uger af studiet demonstrerede 27/85 (31,8 %) af patienterne i epoetin alfa-gruppen erythroidrespons sammenlignet med 2/45 (4,4 %) af patienterne i placebogruppen ($p < 0,001$). Alle de responderende patienter var i stratummet med sEPO < 200 mE/ml under screening. I det pågældende stratum demonstrerede 20/40 (50 %) patienter uden tidligere transfusioner erythroid respons i løbet af de første 24 uger, sammenlignet med 7/31 (22,6 %) patienter med tidligere transfusioner (to patienter med tidligere transfusion nåede det primære endepunkt på grundlag af reduktion af transfunderede RBC enheder med et absolut antal på mindst 4 enheder hver 8. uge, sammenlignet med de 8 uger før baseline).

Mediantiden fra baseline til den første transfusion var statistisk signifikant længere i epoetin alfa-gruppen sammenlignet med placebo (49 vs. 37 dage; $p = 0,046$). Efter 4 ugers behandling øgedes tiden til første transfusion yderligere i epoetin alfa-gruppen (142 vs. 50 dage, $p = 0,007$). Procentdelen af patienter, som fik transfusion i epoetin alfa-gruppen, faldt fra 51,8 % i de 8 uger før baseline til 24,7 % mellem uge 16 og 24 sammenlignet med placebogruppen, som havde en stigning i transfusionsraten fra 48,9 % til 54,1 % over de samme tidsperioder.

Pædiatrisk population

Kronisk nyresvigt

Epoetin alfa blev evalueret i et åbent, ikke randomiseret klinisk studie på 52 uger med åbent dosisinterval hos pædiatriske patienter med kronisk nyresvigt, der var i hæmodialyse. Medianalder for patienterne i studiet var 11,6 år (interval fra 0,5-20,1 år).

Epoetin alfa 75 IE/kg blev administreret intravenøst fordelt på 2 eller 3 doser efter dialysen og blev titreret med 75 IE/kg/uge med 4 ugers interval (op til maksimalt 300 IE/kg/uge) for at opnå en stigning i hæmoglobin på 1 g/dl/måned. Den ønskede koncentration af hæmoglobin var 9,6-11,2 g/dl. 81 % af patienterne opnåede hæmoglobinkoncentrationsniveauet. Den mediane tid til målniveauet var 11 uger, og den mediane dosis ved målniveauet var 150 IE/kg/uge. Blandt dem, der nåede målniveauet, gjorde 90 % af patienterne det ved hjælp af 3 ugentlige doser.

Efter 52 uger fortsatte 57 % af patienterne i studiet, hvor de fik en median dosis på 200 IE/kg/uge.

Kliniske data med subkutan administration hos børn er begrænsede. I 5 små, åbne, ikke-kontrollerede studier (antal af patienter spændte fra 9-22, total N = 72) blev Epoetin alfa administreret subkutan hos børn med startdoser på 100 IE/kg/uge til 150 IE/kg/uge med mulighed for at øge dosis op til 300 IE/kg/uge. I disse studier var de fleste patienter prædialysepatienter (N = 44), 27 patienter var i peritonealdialyse og 2 fik hæmodialyse. Patienterne var i alderen fra 4 måneder til 17 år. Samlet set har disse studier metodemæssige begrænsninger, men behandlingen var forbundet med positive tendenser mod højere hæmoglobinniveauer. Der blev ikke indberettet nogen uventede bivirkninger (se pkt. 4.2).

Kemoterapi-induceret anæmi

Epoetin alfa 600 IE/kg (administreret intravenøst eller subkutan en gang ugentligt) er blevet evalueret i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret 16-ugers studie og i et randomiseret, kontrolleret, åbent studie over 20-uger med anæmiske, pædiatriske patienter, som fik myelosuppressiv kemoterapi til behandlingen af forskellige non-myeloide maligniteter.

I studiet over 16 uger (n = 222) var der hos patienter, som blev behandlet med epoetin alfa, ingen statistisk signifikant virkning på patientindberettede eller forældreindberettede resultater af Paediatric Quality of Life Inventory eller Cancer Module i forhold til placebo (primært effektendepunkt). Desuden var der ingen statistisk forskel i andelen af patienter, der havde brug for transfusioner af pakkede erythrocytter mellem epoetin alfa-gruppen og placebo-gruppen.

I studiet over 20 uger (n = 225) blev der ikke observeret nogen signifikant forskel i det primære effektendepunkt, dvs. andelen af patienter, der havde brug for transfusion af erythrocytter efter dag 28 (62 % af epoetin alfa-patienter kontra 69 % af patienterne i standardbehandling).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter subkutan injektion af erythropoietin nås maksimal serumkoncentration 12-18 timer efter indgift. Der forekom ingen akkumulering efter subkutan administration af gentagne doser på 600 IE/kg om ugen.

Den absolutte biotilgængelighed af subkutan injicerbart erythropoietin er ca. 20 % hos raske forsøgspersoner.

Fordeling

Det gennemsnitlige fordelingsvolumen var 49,3 ml/kg efter intravenøse doser på 50 og 100 IE/kg hos raske forsøgspersoner. Efter intravenøs administration af erythropoietin til forsøgspersoner med kronisk nyresvigt var fordelingsvolumenet henholdsvis i intervallet 57-107 ml/kg efter en enkelt dosis (12 IE/kg) og 42-64 ml/kg efter gentagne doser (48-192 IE/kg). Fordelingsvolumenet er således lidt større end plasmavolumenet.

Elimination

Efter intravenøs administration af gentagne doser epoetin alfa er halveringstiden ca. 4 timer hos raske forsøgspersoner. Efter subkutan administration estimeres halveringstiden til at være ca. 24 timer hos raske forsøgspersoner.

Middelværdierne for CL/F ved regimer på 150 IE/kg 3 gange ugentligt og 40 000 IE en gang ugentligt hos raske forsøgspersoner var henholdsvis 31,2 og 12,6 ml/time/kg. Middelværdierne for CL/F ved regimer på 150 IE/kg 3 gange ugentligt og 40 000 IE en gang ugentligt hos anæmiske forsøgspersoner med cancer var henholdsvis 45,8 og 11,3 ml/time/kg. Hos de fleste anæmiske forsøgspersoner med cancer, der fik serier med kemoterapi, var CL/F lavere efter subkutane doser på 40 000 IE en gang ugentligt og 150 IE/kg 3 gange ugentligt sammenlignet med værdierne hos raske forsøgspersoner.

Linearitet/non-linearitet

Hos raske forsøgspersoner observeredes en dosisproportional stigning i serumkoncentrationen af epoetin efter intravenøs administration af 150 og 300 IE/kg 3 gange ugentligt. Subkutan administration

af en enkelt dosis epoetin alfa på 300-2400 IE/kg resulterede i et lineært forhold mellem gennemsnitlig C_{\max} og dosis og mellem gennemsnitlig AUC og dosis. Hos raske forsøgs-personer sås et omvendt forhold mellem tilsyneladende clearance og dosis.

I studier, der undersøgte en udvidelse af dosisintervallet (40 000 IE en gang om ugen og 80 000, 100 000 og 120 000 IE hver anden uge), observeredes et lineært, men ikke dosis-proportionalt forhold mellem gennemsnitlig C_{\max} og dosis og mellem gennemsnitlig AUC og dosis ved *steady state*.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Erythropoietiner udviser en dosisrelateret virkning på hæmatologiske parametre uafhængigt af administrationsvejen.

Pædiatrisk population

Der er rapporteret en halveringstid på ca. 6,2-8,7 timer hos pædiatriske forsøgspersoner med kronisk nyresvigt efter intravenøs administration af gentagne doser erythropoietiner. Erythropoietiners farmakokinetiske profil hos børn og unge synes at svare til profilen hos voksne.

Farmakokinetiske data hos neonatale patienter er begrænsede.

Et studie med 7 præmature neonatale patienter med meget lav fødselsvægt og 10 raske voksne, som fik intravenøs erythropoietin, tydede på, at fordelingsvolumenet var omtrent 1,5 til 2 gange højere hos de præmature neonatale patienter end hos de raske voksne, og at clearance var omtrent 3 gange højere hos præmature neonatale patienter end hos raske voksne.

Nedsat nyrefunktion

Hos patienter med kronisk nyresvigt er halveringstiden af intravenøst administreret erythropoietin lettere forlænget, med ca. 5 timer, i forhold til hos raske forsøgspersoner.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I toksikologiske studier med gentagne doser hos hunde og rotter, men ikke aber, var behandlingen med epoetin alfa forbundet med subklinisk knoglemarvsfibrose. Knoglemarvsfibrose er en kendt komplikation ved kronisk nyresvigt hos mennesker og kan muligvis relateres til sekundær hyperparatyroidisme eller ukendte faktorer. Forekomsten af knoglemarvsfibrose blev ikke forøget i et studie af hæmodialysepatienter behandlet med epoetin alfa i 3 år, sammenlignet med en tilsvarende kontrolgruppe af dialysepatienter, som ikke blev behandlet med epoetin alfa).

Epoetin alfa inducerer ikke bakteriel genmutation (Ames Test), kromosomafvigelse i pattedyrsceller, mikrokjernelegemer hos mus eller genmutation ved HGPRT-locus.

Der er ikke udført langtids-karcinogenicitetsstudier. Modstridende rapporter i litteraturen, baseret på *in vitro*-resultater fra humane tumorprøver tyder på, at erythropoietiner kan spille en rolle som tumorproliferatorer. Det er usikkert, om dette har klinisk betydning.

I cellekulturer fra humane knoglemarvsceller stimulerer epoetin alfa specifikt erythropoiese uden påvirkninger af leukopoiese. Cytotoksiske virkninger af epoetin alfa på knoglemarvsceller kunne ikke påvises.

Dyrestudier har påvist, at epoetin alfa nedsætter føtal legemsvægt, forsinker ossifikation og øger fosterdødeligheden, når det gives i ugentlige doser på ca. 20 gange den anbefalede ugentlige, humane dosis. Disse ændringer udlægges som sekundære til nedsat vægtstigning hos moderdyret, og relevansen for mennesker er ukendt på grund af de terapeutiske dosisniveauer.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Dinatriumphosphatdihydrat
Natriumdihydrogenphosphatdihydrat
Natriumchlorid
Calciumchloriddihydrat
Polysorbat 20
Glycin
Leucin
Isoleucin
Treonin
Glutaminsyre
Phenylalanin
Vand til injektionsvæsker
Natriumhydroxid (til justering af pH)
Saltsyre (til justering af pH)

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

30 måneder

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C). Dette temperaturinterval skal overholdes nøje indtil administration til patienten.

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Ved ambulant behandling kan lægemidlet tages ud af køleskabet uden at sættes tilbage og opbevares ved temperature op til 25 °C i maksimalt 3 dage. Hvis lægemidlet ikke er blevet brugt ved udgangen af denne periode, skal det bortskaffes.

Må ikke fryses eller omrystes.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Silapo 1 000 IE/0,3 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

0,3 ml injektionsvæske, opløsning i fyldte injektionssprøjter (Type I glas) med fast stål injektionskanyle med eller uden nålebeskyttelse og stempelprop med PTFE-belægning. Hver pakning indeholder 1 eller 6 fyldte injektionssprøjter.

Silapo 2 000 IE/0,6 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

0,6 ml injektionsvæske, opløsning i fyldte injektionssprøjter (Type I glas) med fast stål injektionskanyle med eller uden nålebeskyttelse og stempelprop med PTFE-belægning. Hver pakning indeholder 1 eller 6 fyldte injektionssprøjter.

Silapo 3 000 IE/0,9 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

0,9 ml injektionsvæske, opløsning i fyldte injektionssprøjter (Type I glas) med fast stål injektionskanyle med eller uden nålebeskyttelse og stempelprop med PTFE-belægning. Hver pakning indeholder 1 eller 6 fyldte injektionssprøjter.

Silapo 4 000 IE/0,4 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

0,4 ml injektionsvæske, opløsning i fyldte injektionssprøjter (Type I glas) med fast stål injektionskanyle med eller uden nålebeskyttelse og stempelprop med PTFE-belægning. Hver pakning indeholder 1 eller 6 fyldte injektionssprøjter.

Silapo 5 000 IE/0,5 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

0,5 ml injektionsvæske, opløsning i fyldte injektionssprøjter (Type I glas) med fast stål injektionskanyle med eller uden nålebeskyttelse og stempelprop med PTFE-belægning. Hver pakning indeholder 1 eller 6 fyldte injektionssprøjter.

Silapo 6 000 IE/0,6 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

0,6 ml injektionsvæske, opløsning i fyldte injektionssprøjter (Type I glas) med fast stål injektionskanyle med eller uden nålebeskyttelse og stempelprop med PTFE-belægning. Hver pakning indeholder 1 eller 6 fyldte injektionssprøjter.

Silapo 8 000 IE/0,8 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

0,8 ml injektionsvæske, opløsning i fyldte injektionssprøjter (Type I glas) med fast stål injektionskanyle med eller uden nålebeskyttelse og stempelprop med PTFE-belægning. Hver pakning indeholder 1 eller 6 fyldte injektionssprøjter.

Silapo 10 000 IE/1 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

1 ml injektionsvæske, opløsning i fyldte injektionssprøjter (Type I glas) med fast stål injektionskanyle med eller uden nålebeskyttelse og stempelprop med PTFE-belægning. Hver pakning indeholder 1 eller 6 fyldte injektionssprøjter.

Silapo 20 000 IE/0,5 ml injektionsvæske, opløsning i efyldt injektionssprøjte

0,5 ml injektionsvæske, opløsning i fyldte injektionssprøjter (Type I glas) med fast stål injektionskanyle med eller uden nålebeskyttelse og stempelprop med PTFE-belægning. Hver pakning indeholder 1, 4 eller 6 fyldte injektionssprøjter.

Silapo 30 000 IE/0,75 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

0,75 ml injektionsvæske, opløsning i fyldte injektionssprøjter (Type I glas) med fast stål injektionskanyle med eller uden nålebeskyttelse og stempelprop med PTFE-belægning. Hver pakning indeholder 1, 4 eller 6 fyldte injektionssprøjter.

Silapo 40 000 IE/1 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

1 ml injektionsvæske, opløsning i fyldte injektionssprøjter (Type I glas) med fast stål injektionskanyle med eller uden nålebeskyttelse og stempelprop med PTFE-belægning. Hver pakning indeholder 1, 4 eller 6 fyldte injektionssprøjter.

Begge pakningsstørrelser er ikke nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Silapo må ikke anvendes og skal bortskaffes

- hvis forseglingen er brudt
- hvis væsken er farvet, eller der ses flydende partikler i den
- hvis der er sivet væske ud af den fyldte sprøjte, eller der er synlig kondens indeni den forseglede blisterpakning
- hvis du ved eller tror, den utilsigtet har været nedfrosset
- hvis der har været køleskabssvigt.

Dette lægemiddel er kun til engangsbrug. Tag kun en dosis Silapo fra hver sprøjte.

Må ikke rystes.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Silapo 1 000 IE/0,3 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

EU/1/07/432/001 [1 fyldt injektionssprøjte]
EU/1/07/432/002 [6 fyldte injektionssprøjter]
EU/1/07/432/023 [1 fyldt injektionssprøjte med nålebeskyttelse]
EU/1/07/432/024 [6 fyldte injektionssprøjter med nålebeskyttelse]

Silapo 2 000 IE/0,6 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

EU/1/07/432/003 [1 fyldt injektionssprøjte]
EU/1/07/432/004 [6 fyldte injektionssprøjter]
EU/1/07/432/025 [1 fyldt injektionssprøjte med nålebeskyttelse]
EU/1/07/432/026 [6 fyldte injektionssprøjter med nålebeskyttelse]

Silapo 3 000 IE/0,9 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

EU/1/07/432/005 [1 fyldt injektionssprøjte]
EU/1/07/432/006 [6 fyldte injektionssprøjter]
EU/1/07/432/027 [1 fyldt injektionssprøjte med nålebeskyttelse]
EU/1/07/432/028 [6 fyldte injektionssprøjter med nålebeskyttelse]

Silapo 4 000 IE/0,4 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

EU/1/07/432/007 [1 fyldt injektionssprøjte]
EU/1/07/432/008 [6 fyldte injektionssprøjter]
EU/1/07/432/029 [1 fyldt injektionssprøjte med nålebeskyttelse]
EU/1/07/432/030 [6 fyldte injektionssprøjter med nålebeskyttelse]

Silapo 5 000 IE/0,5 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

EU/1/07/432/009 [1 fyldt injektionssprøjte]
EU/1/07/432/010 [6 fyldte injektionssprøjter]
EU/1/07/432/031 [1 fyldt injektionssprøjte med nålebeskyttelse]
EU/1/07/432/032 [6 fyldte injektionssprøjter med nålebeskyttelse]

Silapo 6 000 IE/0,6 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

EU/1/07/432/011 [1 fyldt injektionssprøjte]
EU/1/07/432/012 [6 fyldte injektionssprøjter]
EU/1/07/432/012 [1 fyldt injektionssprøjte med nålebeskyttelse]
EU/1/07/432/033 [6 fyldte injektionssprøjter med nålebeskyttelse]

Silapo 8 000 IE/0,8 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

EU/1/07/432/013 [1 fyldt injektionssprøjte]
EU/1/07/432/014 [6 fyldte injektionssprøjter]
EU/1/07/432/035 [1 fyldt injektionssprøjte med nålebeskyttelse]
EU/1/07/432/036 [6 fyldte injektionssprøjter med nålebeskyttelse]

Silapo 10 000 IE/1 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

EU/1/07/432/015 [1 fyldt injektionssprøjte]

EU/1/07/432/016 [6 fyldte injektionssprøjter]

EU/1/07/432/037 [1 fyldt injektionssprøjte med nålebeskyttelse]

EU/1/07/432/038 [6 fyldte injektionssprøjter med nålebeskyttelse]

Silapo 20 000 IE/0,5 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

EU/1/07/432/017 [1 fyldt injektionssprøjte]

EU/1/07/432/020 [4 fyldte injektionssprøjter]

EU/1/07/432/039 [1 fyldt injektionssprøjte med nålebeskyttelse]

EU/1/07/432/040 [4 fyldte injektionssprøjter med nålebeskyttelse]

EU/1/07/432/045 [6 fyldte injektionssprøjter med nålebeskyttelse]

Silapo 30 000 IE/0,75 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

EU/1/07/432/018 [1 fyldt injektionssprøjte]

EU/1/07/432/021 [4 fyldte injektionssprøjter]

EU/1/07/432/041 [1 fyldt injektionssprøjte med nålebeskyttelse]

EU/1/07/432/042 [4 fyldte injektionssprøjter med nålebeskyttelse]

EU/1/07/432/046 [6 fyldte injektionssprøjter med nålebeskyttelse]

Silapo 40 000 IE/1 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

EU/1/07/432/019 [1 fyldt injektionssprøjte]

EU/1/07/432/022 [4 fyldte injektionssprøjter]

EU/1/07/432/043 [1 fyldt injektionssprøjte med nålebeskyttelse]

EU/1/07/432/044 [4 fyldte injektionssprøjter med nålebeskyttelse]

EU/1/07/432/047 [6 fyldte injektionssprøjter med nålebeskyttelse]

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 18. december 2007

Dato for seneste fornyelse: 20. december 2012

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

Norbitec GmbH
Pinnauallee 4
D-25436 Uetersen
Tyskland

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé; pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Silapo 1 000 IE/0,3 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
epoetin zeta

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 fyldt injektionssprøjte indeholder 1 000 IE epoetin zeta

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Dinatriumfosfat-dihydrat, natriumdihydrogenfosfat-dihydrat, natriumchlorid, calciumklorid-dihydrat, polysorbat 20, glycin, leucin, isoleucin, threonin, glutaminsyre, phenylalanin, vand til injektioner, natriumhydroxid (til justering af pH-værdien), saltsyre (til justering af pH-værdien).

Indeholder phenylalanin. Yderligere oplysninger findes på indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte.

1 fyldt injektionssprøjte uden nålebeskyttelse indeholder 0,3 ml injektionsvæske, opløsning
6 fyldte injektionssprøjter uden nålebeskyttelse indeholder 0,3 ml injektionsvæske, opløsning
1 fyldt injektionssprøjte med nålebeskyttelse indeholder 0,3 ml injektionsvæske, opløsning
6 fyldte injektionssprøjter med nålebeskyttelse indeholder 0,3 ml injektionsvæske, opløsning

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intravenøs eller subkutan anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.
Må ikke rystes.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C). Må ikke fryses.
Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/07/432/001 [1 fyldt injektionssprøjte]
EU/1/07/432/002 [6 fyldte injektionssprøjter]
EU/1/07/432/023 [1 fyldt injektionssprøjte med nålebeskyttelse]
EU/1/07/432/024 [6 fyldte injektionssprøjter med nålebeskyttelse]

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Silapo 1 000 IE

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

SPRØJTE-ETIKETTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Silapo 1 000 IE Injektionsvæske
epoetin zeta
i.v./s.c. anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

1 000 IE/0,3 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Silapo 2 000 IE/0,6 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
epoetin zeta

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 fyldt injektionssprøjte indeholder 2 000 IE epoetin zeta

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Dinatriumfosfat-dihydrat, natriumdihydrogenfosfat-dihydrat, natriumchlorid, calciumklorid-dihydrat, polysorbat 20, glycin, leucin, isoleucin, threonin, glutaminsyre, phenylalanin, vand til injektioner, natriumhydroxid (til justering af pH-værdien), saltsyre (til justering af pH-værdien).

Indeholder phenylalanin. Yderligere oplysninger findes på indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte.

1 fyldt injektionssprøjte uden nålebeskyttelse indeholder 0,6 ml injektionsvæske, opløsning
6 fyldte injektionssprøjter uden nålebeskyttelse indeholder 0,6 ml injektionsvæske, opløsning
1 fyldt injektionssprøjte med nålebeskyttelse indeholder 0,6 ml injektionsvæske, opløsning
6 fyldte injektionssprøjter med nålebeskyttelse indeholder 0,6 ml injektionsvæske, opløsning

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intravenøs eller subkutan anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.
Må ikke rystes.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C). Må ikke fryses.
Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/07/432/003 [1 fyldt injektionssprøjte]
EU/1/07/432/004 [6 fyldte injektionssprøjter]
EU/1/07/432/025 [1 fyldt injektionssprøjte med nålebeskyttelse]
EU/1/07/432/026 [6 fyldte injektionssprøjter med nålebeskyttelse]

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Silapo 2 000 IE

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

SPRØJTE-ETIKETTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Silapo 2 000 IE Injektionsvæske
epoetin zeta
i.v./s.c. anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

2 000 IE/0,6 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Silapo 3 000 IE/0,9 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
epoetin zeta

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 fyldt injektionssprøjte indeholder 3 000 IE epoetin zeta

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Dinatriumfosfat-dihydrat, natriumdihydrogenfosfat-dihydrat, natriumchlorid, calciumklorid-dihydrat, polysorbat 20, glycin, leucin, isoleucin, threonin, glutaminsyre, phenylalanin, vand til injektioner, natriumhydroxid (til justering af pH-værdien), saltsyre (til justering af pH-værdien).

Indeholder phenylalanin. Yderligere oplysninger findes på indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte.

1 fyldt injektionssprøjte uden nålebeskyttelse indeholder 0,9 ml injektionsvæske, opløsning
6 fyldte injektionssprøjter uden nålebeskyttelse indeholder 0,9 ml injektionsvæske, opløsning
1 fyldt injektionssprøjte med nålebeskyttelse indeholder 0,9 ml injektionsvæske, opløsning
6 fyldte injektionssprøjter med nålebeskyttelse indeholder 0,9 ml injektionsvæske, opløsning

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intravenøs eller subkutan anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.
Må ikke rystes.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C). Må ikke fryses.
Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/07/432/005 [1 fyldt injektionssprøjte]
EU/1/07/432/006 [6 fyldte injektionssprøjter]
EU/1/07/432/027 [1 fyldt injektionssprøjte med nålebeskyttelse]
EU/1/07/432/028 [6 fyldte injektionssprøjter med nålebeskyttelse]

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Silapo 3 000 IE

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

SPRØJTE-ETIKETTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Silapo 3 000 IE Injektionsvæske
epoetin zeta
i.v./s.c. anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

3 000 IE/0,9 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Silapo 4 000 IE/0,4 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
epoetin zeta

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 fyldt injektionssprøjte indeholder 4 000 IE epoetin zeta

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Dinatriumfosfat-dihydrat, natriumdihydrogenfosfat-dihydrat, natriumchlorid, calciumklorid-dihydrat, polysorbat 20, glycin, leucin, isoleucin, threonin, glutaminsyre, phenylalanin, vand til injektioner, natriumhydroxid (til justering af pH-værdien), saltsyre (til justering af pH-værdien).

Indeholder phenylalanin. Yderligere oplysninger findes på indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte.

1 fyldt injektionssprøjte uden nålebeskyttelse indeholder 0,4 ml injektionsvæske, opløsning
6 fyldte injektionssprøjter uden nålebeskyttelse indeholder 0,4 ml injektionsvæske, opløsning
1 fyldt injektionssprøjte med nålebeskyttelse indeholder 0,4 ml injektionsvæske, opløsning
6 fyldte injektionssprøjter med nålebeskyttelse indeholder 0,4 ml injektionsvæske, opløsning

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intravenøs eller subkutan anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.
Må ikke rystes.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C). Må ikke fryses.
Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/07/432/007 [1 fyldt injektionssprøjte]
EU/1/07/432/008 [6 fyldte injektionssprøjter]
EU/1/07/432/029 [1 fyldt injektionssprøjte med nålebeskyttelse]
EU/1/07/432/030 [6 fyldte injektionssprøjter med nålebeskyttelse]

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Silapo 4 000 IE

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

SPRØJTE-ETIKETTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Silapo 4 000 IE Injektionsvæske
epoetin zeta
i.v./s.c. anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

4 000 IE/0,4 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Silapo 5 000 IE/0,5 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
epoetin zeta

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 fyldt injektionssprøjte indeholder 5 000 IE epoetin zeta

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Dinatriumfosfat-dihydrat, natriumdihydrogenfosfat-dihydrat, natriumchlorid, calciumklorid-dihydrat, polysorbat 20, glycin, leucin, isoleucin, threonin, glutaminsyre, phenylalanin, vand til injektioner, natriumhydroxid (til justering af pH-værdien), saltsyre (til justering af pH-værdien).

Indeholder phenylalanin. Yderligere oplysninger findes på indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte.

1 fyldt injektionssprøjte uden nålebeskyttelse indeholder 0,5 ml injektionsvæske, opløsning
6 fyldte injektionssprøjter uden nålebeskyttelse indeholder 0,5 ml injektionsvæske, opløsning
1 fyldt injektionssprøjte med nålebeskyttelse indeholder 0,5 ml injektionsvæske, opløsning
6 fyldte injektionssprøjter med nålebeskyttelse indeholder 0,5 ml injektionsvæske, opløsning

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intravenøs eller subkutan anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.
Må ikke rystes.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C). Må ikke fryses.
Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/07/432/009 [1 fyldt injektionssprøjte]
EU/1/07/432/010 [6 fyldte injektionssprøjter]
EU/1/07/432/031 [1 fyldt injektionssprøjte med nålebeskyttelse]
EU/1/07/432/032 [6 fyldte injektionssprøjter med nålebeskyttelse]

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Silapo 5 000 IE

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

SPRØJTE-ETIKETTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Silapo 5 000 IE Injektionsvæske
epoetin zeta
i.v./s.c. anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

5 000 IE/0,5 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Silapo 6 000 IE/0,6 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
epoetin zeta

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 fyldt injektionssprøjte indeholder 6 000 IE epoetin zeta

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Dinatriumfosfat-dihydrat, natriumdihydrogenfosfat-dihydrat, natriumchlorid, calciumklorid-dihydrat, polysorbat 20, glycin, leucin, isoleucin, threonin, glutaminsyre, phenylalanin, vand til injektioner, natriumhydroxid (til justering af pH-værdien), saltsyre (til justering af pH-værdien).

Indeholder phenylalanin. Yderligere oplysninger findes på indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte.

1 fyldt injektionssprøjte uden nålebeskyttelse indeholder 0,6 ml injektionsvæske, opløsning
6 fyldte injektionssprøjter uden nålebeskyttelse indeholder 0,6 ml injektionsvæske, opløsning
1 fyldt injektionssprøjte med nålebeskyttelse indeholder 0,6 ml injektionsvæske, opløsning
6 fyldte injektionssprøjter med nålebeskyttelse indeholder 0,6 ml injektionsvæske, opløsning

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intravenøs eller subkutan anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.
Må ikke rystes.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C). Må ikke fryses.
Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/07/432/011 [1 fyldt injektionssprøjte]
EU/1/07/432/012 [6 fyldte injektionssprøjter]
EU/1/07/432/033 [1 fyldt injektionssprøjte med nålebeskyttelse]
EU/1/07/432/034 [6 fyldte injektionssprøjter med nålebeskyttelse]

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Silapo 6 000 IE

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

SPRØJTE-ETIKETTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Silapo 6 000 IE Injektionsvæske
epoetin zeta
i.v./s.c. anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

6 000 IE/0,6 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Silapo 8 000 IE/0,8 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
epoetin zeta

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 fyldt injektionssprøjte indeholder 8 000 IE epoetin zeta

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Dinatriumfosfat-dihydrat, natriumdihydrogenfosfat-dihydrat, natriumchlorid, calciumklorid-dihydrat, polysorbat 20, glycin, leucin, isoleucin, threonin, glutaminsyre, phenylalanin, vand til injektioner, natriumhydroxid (til justering af pH-værdien), saltsyre (til justering af pH-værdien).

Indeholder phenylalanin. Yderligere oplysninger findes på indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte.

1 fyldt injektionssprøjte uden nålebeskyttelse indeholder 0,8 ml injektionsvæske, opløsning
6 fyldte injektionssprøjter uden nålebeskyttelse indeholder 0,8 ml injektionsvæske, opløsning
1 fyldt injektionssprøjte med nålebeskyttelse indeholder 0,8 ml injektionsvæske, opløsning
6 fyldte injektionssprøjter med nålebeskyttelse indeholder 0,8 ml injektionsvæske, opløsning

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intravenøs eller subkutan anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.
Må ikke rystes.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C). Må ikke fryses.
Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/07/432/013 [1 fyldt injektionssprøjte]
EU/1/07/432/014 [6 fyldte injektionssprøjter]
EU/1/07/432/035 [1 fyldt injektionssprøjte med nålebeskyttelse]
EU/1/07/432/036 [6 fyldte injektionssprøjter med nålebeskyttelse]

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Silapo 8 000 IE

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

SPRØJTE-ETIKETTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Silapo 8 000 IE Injektionsvæske
epoetin zeta
i.v./s.c. anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

8 000 IE/0,8 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Silapo 10 000 IE/1 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
epoetin zeta

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 fyldt injektionssprøjte indeholder 10 000 IE epoetin zeta

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Dinatriumfosfat-dihydrat, natriumdihydrogenfosfat-dihydrat, natriumchlorid, calciumklorid-dihydrat, polysorbat 20, glycin, leucin, isoleucin, threonin, glutaminsyre, phenylalanin, vand til injektioner, natriumhydroxid (til justering af pH-værdien), saltsyre (til justering af pH-værdien).

Indeholder phenylalanin. Yderligere oplysninger findes på indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte.

1 fyldt injektionssprøjte uden nålebeskyttelse indeholder 1 ml injektionsvæske, opløsning
6 fyldte injektionssprøjter uden nålebeskyttelse indeholder 1 ml injektionsvæske, opløsning
1 fyldt injektionssprøjte med nålebeskyttelse indeholder 1 ml injektionsvæske, opløsning
6 fyldte injektionssprøjter med nålebeskyttelse indeholder 1 ml injektionsvæske, opløsning

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intravenøs eller subkutan anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.
Må ikke rystes.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C). Må ikke fryses.
Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/07/432/015 [1 fyldt injektionssprøjte]
EU/1/07/432/016 [6 fyldte injektionssprøjter]
EU/1/07/432/037 [1 fyldt injektionssprøjte med nålebeskyttelse]
EU/1/07/432/038 [6 fyldte injektionssprøjter med nålebeskyttelse]

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Silapo 10 000 IE

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

SPRØJTE-ETIKETTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Silapo 10 000 IE Injektionsvæske
epoetin zeta
i.v./s.c. anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

10 000 IE/1 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Silapo 20 000 IE/0,5 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
epoetin zeta

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 fyldt injektionssprøjte indeholder 20 000 U epoetin zeta

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Dinatriumfosfat-dihydrat, natriumdihydrogenfosfat-dihydrat, natriumchlorid, kalciumklorid-dihydrat, polysorbat 20, glycin, leucin, isoleucin, threonin, glutaminsyre, phenylalanin, vand til injektioner, natriumhydroxid (til justering af pH-værdien), saltsyre (til justering af pH-værdien).

Indeholder phenylalanin. Yderligere oplysninger findes på indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte.

1 fyldt injektionssprøjte uden nålebeskyttelse indeholder 0,5 ml injektionsvæske, opløsning
4 fyldte injektionssprøjter uden nålebeskyttelse indeholder 0,5 ml injektionsvæske, opløsning
1 fyldt injektionssprøjte med nålebeskyttelse indeholder 0,5 ml injektionsvæske, opløsning
4 fyldte injektionssprøjter med nålebeskyttelse indeholder 0,5 ml injektionsvæske, opløsning
6 fyldte injektionssprøjter med nålebeskyttelse indeholder 0,5 ml injektionsvæske, opløsning

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intravenøs eller subkutan anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.
Må ikke rystes.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C). Må ikke fryses.
Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/07/432/017 [1 fyldt injektionssprøjte]
EU/1/07/432/020 [4 fyldte injektionssprøjter]
EU/1/07/432/039 [1 fyldt injektionssprøjte med nålebeskyttelse]
EU/1/07/432/040 [4 fyldte injektionssprøjter med nålebeskyttelse]
EU/1/07/432/045 [6 fyldte injektionssprøjter med nålebeskyttelse]

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Silapo 20 000 IE

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

SPRØJTE-ETIKETTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Silapo 20 000 IE Injektionsvæske
epoetin zeta
i.v./s.c. anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

20 000 IE/0,5 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Silapo 30 000 IE/0,75 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
epoetin zeta

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 fyldt injektionssprøjte indeholder 30 000 IE epoetin zeta

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Dinatriumfosfat-dihydrat, natriumdihydrogenfosfat-dihydrat, natriumchlorid, calciumklorid-dihydrat, polysorbat 20, glycin, leucin, isoleucin, threonin, glutaminsyre, phenylalanin, vand til injektioner, natriumhydroxid (til justering af pH-værdien), saltsyre (til justering af pH-værdien).

Indeholder phenylalanin. Yderligere oplysninger findes på indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte.

1 fyldt injektionssprøjte uden nålebeskyttelse indeholder 0,75 ml injektionsvæske, opløsning
4 fyldte injektionssprøjter uden nålebeskyttelse indeholder 0,75 ml injektionsvæske, opløsning
1 fyldt injektionssprøjte med nålebeskyttelse indeholder 0,75 ml injektionsvæske, opløsning
4 fyldte injektionssprøjter med nålebeskyttelse indeholder 0,75 ml injektionsvæske, opløsning
6 fyldte injektionssprøjter med nålebeskyttelse indeholder 0,75 ml injektionsvæske, opløsning

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intravenøs eller subkutan anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.
Må ikke rystes.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C). Må ikke fryses.
Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/07/432/018 [1 fyldt injektionssprøjte]
EU/1/07/432/021 [4 fyldte injektionssprøjter]
EU/1/07/432/041 [1 fyldt injektionssprøjte med nålebeskyttelse]
EU/1/07/432/042 [4 fyldte injektionssprøjter med nålebeskyttelse]
EU/1/07/432/046 [6 fyldte injektionssprøjter med nålebeskyttelse]

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Silapo 30 000 IE

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

SPRØJTE-ETIKETTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Silapo 30 000 IE Injektionsvæske
epoetin zeta
i.v./s.c. anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

30 000 IE/0,75 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Silapo 40 000 IE/1 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
epoetin zeta

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 fyldt injektionssprøjte indeholder 40 000 IE epoetin zeta

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Dinatriumfosfat-dihydrat, natriumdihydrogenfosfat-dihydrat, natriumchlorid, calciumklorid-dihydrat, polysorbat 20, glycin, leucin, isoleucin, threonin, glutaminsyre, phenylalanin, vand til injektioner, natriumhydroxid (til justering af pH-værdien), saltsyre (til justering af pH-værdien).

Indeholder phenylalanin. Yderligere oplysninger findes på indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte.

1 fyldt injektionssprøjte uden nålebeskyttelse indeholder 1 ml injektionsvæske, opløsning
4 fyldte injektionssprøjter uden nålebeskyttelse indeholder 1 ml injektionsvæske, opløsning
1 fyldt injektionssprøjte med nålebeskyttelse indeholder 1 ml injektionsvæske, opløsning
4 fyldte injektionssprøjter med nålebeskyttelse indeholder 1 ml injektionsvæske, opløsning
6 fyldte injektionssprøjter med nålebeskyttelse indeholder 1 ml injektionsvæske, opløsning

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intravenøs eller subkutan anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.
Må ikke rystes.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C). Må ikke fryses.
Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/07/432/019 [1 fyldt injektionssprøjte]
EU/1/07/432/022 [4 fyldte injektionssprøjter]
EU/1/07/432/043 [1 fyldt injektionssprøjte med nålebeskyttelse]
EU/1/07/432/044 [4 fyldte injektionssprøjter med nålebeskyttelse]
EU/1/07/432/047 [6 fyldte injektionssprøjter med nålebeskyttelse]

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Silapo 40 000 IE

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

SPRØJTE-ETIKETTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Silapo 40 000 IE Injektionsvæske
epoetin zeta
i.v./s.c. anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

40 000 IE/1 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Silapo 1 000 IE/0,3 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Silapo 2 000 IE/0,6 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Silapo 3 000 IE/0,9 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Silapo 4 000 IE/0,4 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Silapo 5 000 IE/0,5 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Silapo 6 000 IE/0,6 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Silapo 8 000 IE/0,8 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Silapo 10 000 IE/1 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Silapo 20 000 IE/0,5 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Silapo 30 000 IE/0,75 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Silapo 40 000 IE/1 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

epoetin zeta

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge medicinen, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Silapo til dig personligt. Lad derfor være med at give Silapo til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Silapo
3. Sådan skal du bruge Silapo
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Silapo indeholder det aktive stof epoetin zeta – et protein, som stimulerer knoglemarven til at danne flere røde blodlegemer, der indeholder hæmoglobin (et stof, som transporterer ilt). Epoetin zeta er en kopi af det naturligt forekommende protein erythropoietin (e-ry-tro-po-e-tin) og virker på samme måde.

- **Silapo anvendes til at behandle symptomgivende blodmangel forårsaget af nyresygdom**
 - hos børn i hæmodialyse.
 - hos voksne i hæmodialyse eller peritoneal dialyse.
 - hos voksne, der lider af svær blodmangel, og som endnu ikke er i dialyse.

Hvis du har en nyresygdom, mangler du muligvis røde blodlegemer, hvis dine nyrer ikke danner nok erythropoietin (nødvendigt for at kunne danne røde blodlegemer). Silapo er ordineret for at stimulere din knoglemarv til at danne flere røde blodlegemer.

- **Silapo bruges til at behandle blodmangel hos voksne, som behandles med kemoterapi for faste tumorer**, ondartet tumor i lymfekirtel (malignt lymfom) eller multipelt myelom (knoglemarvskræft), som kan have brug for blodtransfusion. Silapo kan nedsætte behovet for en blodtransfusion hos disse patienter.

- **Silapo bruges hos voksne med moderat blodmangel, som donerer noget af deres blod før en operation** for at kunne få deres eget blod tilbage under eller efter operationen. Lægerne kan udtage mere blod fra disse personer, fordi Silapo stimulerer dannelsen af røde blodlegemer.
- **Silapo bruges til voksne med moderat blodmangel, som skal gennemgå en større ortopædisk operation** (f.eks. udskiftning af hofte eller knæ) til at nedsætte risikoen for, at det kan være nødvendigt med blodtransfusion.
- **Silapo bruges til at behandle blodmangel hos voksne med en knoglemarvssygdom, der giver alvorlige problemer med dannelsen af blodlegemer (myelodysplastisk syndrom).** Silapo kan nedsætte behovet for blodtransfusion.

2. Det skal De vide, før De begynder at bruge Silapo

Brug ikke Silapo:

- **hvis du er allergisk** over for epoetin zeta eller et af de øvrige indholdsstoffer i Silapo (anført i pkt. 6.1)
- **hvis du har fået diagnosen erythroblastopeni** (knoglemarven kan ikke danne nok røde blodlegemer) efter tidligere behandling med et lægemiddel, der stimulerer dannelsen af røde blodlegemer (herunder Silapo). Se afsnit 4.
- **hvis du har forhøjet blodtryk**, som ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med medicin.
- for at stimulere dannelsen af røde blodlegemer (så lægen kan tappe mere blod fra dig), **hvis du ikke kan få transfusion med dit eget blod under eller efter en operation.**
- **hvis du skal have foretaget en større planlagt ortopædisk operation** (f.eks. en hofte- eller knæoperation), og du:
 - har en alvorlig hjertesygdom
 - har alvorlige vene- eller arterielidelser
 - har haft et hjerteanfald eller et slagtilfælde for nyligt
 - ikke kan tage blodfortyndende medicin.

Silapo er muligvis ikke egnet til dig. Drøft det med din læge. Visse personer har behov for at tage medicin, der nedsætter risikoen for blodpropper, mens de bruger Silapo. **Hvis du ikke kan tage lægemidler, der forebygger blodpropper, må du ikke tage Silapo.**

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekpersonalet eller sygeplejersken, før du tager Silapo.

Silapo og andre produkter, der stimulerer dannelsen af røde blodlegemer, kan øge risikoen for at udvikle blodpropper hos alle patienter. Risikoen kan være højere, hvis du har andre risikofaktorer for at få blodpropper (*f.eks. hvis du tidligere har haft en blodprop, er overvægtig, har diabetes, har en hjertesygdom eller er sengeliggende i længere tid på grund af en operation eller sygdom*). Fortæl din læge, hvis noget af dette gælder for dig. I samråd med lægen kan du finde frem til, om Silapo er velegnet til dig.

Tal med lægen, hvis noget af følgende gælder for dig. Det er muligt, at du alligevel kan bruge Silapo, men drøft det med din læge først:

- **Hvis du ved, at du lider af** eller har lidt af:
 - **højt blodtryk**
 - **epileptiske anfald eller kramper**
 - **leversygdomme**
 - **blodmangel af andre årsager**
 - **porfyri (en sjælden blodsygdom)**

- **Hvis du lider af kronisk nyresvigt**, og især hvis du ikke reagerer godt på Silapo, vil din læge kontrollere din dosis af Silapo. Det skyldes, at gentagne forhøjelser af dosis, hvis du ikke reagerer på behandlingen, kan øge risikoen for problemer med hjertet eller blodkarrene. Dette kan føre til forhøjet risiko for hjerteanfald, slagtilfælde og død.
- **Hvis du er kræftpatient**, skal du være opmærksom på, at lægemidler, der stimulerer dannelsen af røde blodlegemer (som Silapo), kan virke som en vækstfaktor og derfor teoretisk set kan påvirke, hvordan din kræft udvikler sig. **Alt efter din situation kan en blodtransfusion være at foretrække. Drøft dette med din læge.**
- **Hvis du er kræftpatient**, skal du være opmærksom på, at brugen af Silapo kan være forbundet med kortere overlevelse og større dødelighed hos patienter med hoved- og halskræft samt patienter med metastatisk brystkræft, som får kemoterapi.
- **Alvorlige hudreaktioner**, herunder Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN), er blevet rapporteret i forbindelse med epoetinbehandling.

SJS/TEN kan i begyndelsen vise sig som rødlige, målskivelignende pletter eller runde områder, ofte med blærer centralt på kroppen. Der kan også opstå sår i mund, hals, næse og på kønsorganer og i øjne (røde hævede øjne). Disse alvorlige hududslæt kommer ofte efter feber og/eller influenzalignende symptomer. Udslættet kan udvikle sig til udbredt afskalning af huden og livstruende komplikationer.

Hvis du udvikler et alvorligt udslæt eller får andre af disse hudsymptomer, skal du stoppe med at bruge Silapo og straks kontakte din læge eller søge lægehjælp.

Vær ekstra forsigtig med at tage anden medicin, som stimulerer dannelsen af røde blodlegemer: Silapo tilhører en gruppe medicin, som stimulerer dannelsen af røde blodlegemer på samme måde som det humane protein erythropoietin. Sundhedspersonalet vil altid registrere det nøjagtige navn på det lægemiddel, som du anvender.

Hvis du får et andet produkt fra denne gruppe end Silapo, skal du tale med din læge eller apotekspersonalet, før du bruger det.

Brug af anden medicin sammen med Silapo

Fortæl lægen eller apotekspersonalet det, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

Hvis du tager et lægemiddel der hedder ciclosporin (bruges f.eks. efter en nyretransplantation), kan lægen bestille blodprøver for at kontrollere niveauet af ciclosporin, mens du tager Silapo.

Jerntilskud og andre blodstimulerende stoffer kan øge virkningen af Silapo. Din læge afgør, om du kan tage dem.

Hvis du er på hospitalet, lægeklinik eller hos egen læge, skal du fortælle, at du er i behandling med Silapo. Det kan have betydning for behandlingen eller prøveresultater.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Det er vigtigt at fortælle din læge, hvis noget af nedenstående gælder for dig. Du vil fortsat måske kunne tage Silapo, men drøft det med din læge først.

- Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Der foreligger ingen studier til vurdering af Silapos potentielle virkning på fertiliteten hos mænd eller kvinder.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Der er ikke foretaget studier af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Silapo indeholder phenylalanin

Dette lægemiddel indeholder op til 0.5 mg phenylalanin i hver dosisenhed. Phenylalanin kan være skadeligt, hvis De har phenylketonuri (PKU, Føllings sygdom), en sjælden genetisk lidelse, hvor phenylalanin ophobes, fordi kroppen ikke kan fjerne det ordentligt.

Silapo indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natrium-frit.

3. Sådan skal du bruge Silapo

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

Din læge har taget blodprøver og besluttet, at du har behov for Silapo.

Silapo kan gives som en indsprøjtning:

- **enten** i en vene eller i en slange, der går ind i en vene (intravenøst),
- **eller** under huden (subkutant).

Din læge afgør, hvordan Silapo skal indsprøjtes. Normalt får du indsprøjtningerne af en læge, en sygeplejerske eller en anden sundhedsperson. Alt efter hvorfor du har brug for behandling med Silapo, kan du efterfølgende lære, hvordan du selv kan sprøjte det ind under huden: se *Sådan indsprøjter du selv Silapo ved hjælp af en fyldt sprøjte*.

Silapo må ikke bruges:

- efter udløbsdatoen på etiketten og den ydre æske
- hvis du ved eller tror, at det ved et uheld har været nedfrosset eller
- hvis køleskabet ikke har fungeret ordentligt.

Den dosis Silapo, du får, er baseret på din vægt i kilo. Årsagen til din blodmangel har også betydning, når din læge fastsætter den korrekte dosis.

Lægen vil kontrollere dit blodtryk regelmæssigt, mens du får Silapo.

Personer med en nyresygdom

- Din læge vil holde dit hæmoglobinniveau på mellem 10 og 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l), da et højere hæmoglobinniveau kan øge risikoen for blodpropper og dødsfald. Hos børn skal hæmoglobinniveauet holdes mellem 9,5 og 11 g/dl.
- **Den anbefalede startdosis** af Silapo til voksne og børn er 50 internationale enheder (IE) pr. kilogram (/kg) legemsvægt, indgivet 3 gange om ugen.
- Patienter i peritonealdialyse kan få Silapo 2 gange om ugen.
- Hos voksne og børn gives Silapo som en indsprøjtning enten i en vene (intravenøst) eller i en slange, der fører ind i en vene. Hvis denne adgangsvej (via en vene eller slange) ikke er umiddelbart tilgængeligt, kan lægen beslutte, at Silapo skal indsprøjtes under huden (subkutant). Dette gælder også for patienter i dialyse og patienter, der endnu ikke er i dialyse.
- Din læge vil bestille blodprøver regelmæssigt for at se, hvordan din blodmangel påvirkes, og lægen vil muligvis justere dosis, i reglen ikke oftere end hver 4. uge. En stigning i hæmoglobin på mere end 2 g/dl over en 4 ugers periode skal undgås.
- Når din blodmangel er korrigeret, fortsætter lægen med at kontrollere dit blod regelmæssigt. Din dosis af Silapo og hvor ofte det skal gives, kan justeres yderligere for at fastholde virkningen af behandlingen. Din læge vil anvende den laveste dosis, som effektivt kan kontrollere dine symptomer på blodmangel.

- Hvis du ikke reagerer tilstrækkeligt på Silapo, vil din læge kontrollere dosis og informere dig, hvis du har brug for at ændre dosis af Silapo.
- Hvis du får dette lægemiddel med længere intervaller (over en uge mellem mellem doserne), vil du muligvis ikke kunne opretholde et tilstrækkeligt hæmoglobinniveau, og du kan få behov for at øge din dosis af Silapo eller få lægemidlet hyppigere.
- Du får måske et jerntilskud før og under behandlingen med Silapo, for at gøre behandlingen mere effektiv.
- Hvis du får dialysebehandling, når du påbegynder behandlingen med Silapo, er det muligt at din dialysebehandling skal justeres. Det afgør din læge.

Voksne i kemoterapi

- Din læge kan påbegynde behandling med Silapo, hvis dit hæmoglobin er 10 g/dl eller derunder.
- Din læge vil opretholde dit hæmoglobinniveau på mellem 10 og 12 g/dl, da et højere hæmoglobinniveau kan øge risikoen for blodpropper og dødsfald.
- Startdosen er **enten** 150 IE pr. kilogram legemsvægt 3 gange om ugen **eller** 450 IE pr. kilogram legemsvægt 1 gang om ugen.
- Silapo gives som en indsprøjtning under huden.
- Din læge bestiller blodprøver og vil eventuelt justere dosis, alt efter hvordan din blodmangel reagerer på behandlingen med Silapo.
- Du får måske et jerntilskud før og under behandlingen med Silapo, for at gøre behandlingen mere effektiv.
- Du fortsætter normalt behandlingen med Silapo i 1 måned efter afslutningen af kemoterapien.

Voksne , som donerer blod til sig selv

- Den anbefalede dosis er 600 IE pr. kilogram legemsvægt 2 gange om ugen
- Silapo gives som en indsprøjtning i en vene umiddelbart efter, du har doneret blod, 3 uger forud for din operation.
- Du får måske et jerntilskud før og under behandlingen med Silapo, for at gøre behandlingen mere effektiv.

Voksne, som skal have foretaget en større ortopædisk operation

- Den anbefalede dosis er 600 IE pr. kilogram legemsvægt 1 gang om ugen.
- Silapo gives som indsprøjtning under huden hver uge i 3 uger før operationen og på operationsdagen.
- Hvis der er et medicinsk behov for at afkorte tiden til din operation, vil du få en daglig dosis på 300 IE/kilogram i op til 10 dage før operationen, på operationsdagen og de første 4 dage umiddelbart efter operationen.
- Hvis blodprøver viser, at dit hæmoglobintal er for højt før operationen, stoppes behandlingen.
- Du får måske et jerntilskud før og under behandlingen med Silapo, for at gøre behandlingen mere effektiv.

Voksne med myelodysplastisk syndrom

- Din læge kan indlede behandling med Silapo, hvis dit hæmoglobin er 10 g/dl eller lavere. Målet med behandlingen er at holde dit hæmoglobinniveau på mellem 10 og 12 g/dl, da et højere hæmoglobinniveau kan øge risikoen for blodpropper og dødsfald.
- Silapo gives som en indsprøjtning under huden.
- Startdosis er 450 IE pr. kilogram legemsvægt en gang om ugen.
- Din læge bestiller blodprøver og vil måske justere dosis, afhængigt af hvordan din blodmangel reagerer på behandling med Silapo.

Vejledning i, hvordan du kan give dig selv indsprøjtninger med Silapo

Når behandlingen starter, indsprøjtes Silapo normalt af en læge eller en sygeplejerske. Senere kan lægen foreslå, at du selv eller din omsorgsperson lærer, hvordan man indsprøjter Silapo under huden (*subkutant*).

- **Forsøg ikke selv at indsprøjte, medmindre du er blevet undervist i det af en læge eller sygeplejerske.**

- **Brug altid Silapo nøjagtigt efter lægens eller sygeplejerskens anvisning.**
- **Brug kun Silapo, hvis det har været opbevaret korrekt – se afsnit 5, Opbevaring.**
- **Inden du bruger Silapo, skal du lade sprøjten opnå stuetemperatur. Det tager sædvanligvis mellem 15-30 minutter.**

Tag kun én dosis Silapo fra hver sprøjte.

Hvis Silapo indsprøjtes under huden (subkutant), er den indsprøjtede mængde normalt ikke mere en milliliter (1 ml) i én enkelt indsprøjtning.

Silapo indgives alene og må ikke blandes med andre injektionsvæsker.

Ryst ikke sprøjterne med Silapo. Langvarig, voldsom rysten kan beskadige præparatet. Hvis præparatet er blevet rystet voldsomt, må du ikke bruge det.

Sådan indsprøjter du selv Silapo ved hjælp af en fyldt sprøjte

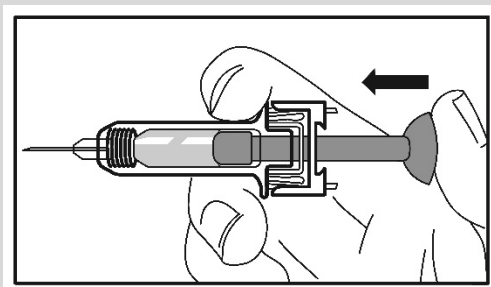
- Tag en sprøjte ud af køleskabet. Væsken skal opnå stuetemperatur. Fjern ikke sprøjtes nålebeskyttelseshætte, mens stuetemperatur opnås.
- Kontrollér sprøjten for at sikre, at det er den rigtige dosis, at udløbsdatoen ikke er overskredet, at sprøjten ikke er beskadiget, og at væsken er klar og ikke frossen.
- Vælg et injektionssted. Gode steder er den øverste del af låret og på maven, men ikke nær navlen. Vælg et nyt sted fra dag til dag.
- Vask hænder. Brug en antiseptisk serviet på injektionsstedet for at desinficere det.
- Hold den fyldte sprøjte på cylinderen med nålebeskyttelseshætten pegende opad.
- Hold ikke ved stempelhovedet, stemplet eller ved nålebeskyttelseshætten.
- Træk ikke på noget tidspunkt stemplet tilbage.
- Fjern ikke nålebeskyttelseshætten fra den fyldte sprøjte, før du er klar til at indsprøjte Silapo.
- Tag beskyttelsen af sprøjten ved at holde på cylinderen og forsigtig trække hætten af uden at vride den. Tryk ikke på stemplet, rør ikke ved nålen og ryst ikke sprøjten.
- Klem en hudfold mellem tommel- og pegefingre. Pres ikke.
- Tryk nålen helt ind. Din læge eller sygeplejerske har vist dig, hvordan det skal gøres.
- Tryk stemplet så langt ind som muligt med tommelfingeren for at indsprøjte hele væskemængden. Tryk langsomt og jævnt og hold hudfolden klemt sammen.
- Når stemplet er trykket så langt ind, som det kan komme, tages nålen ud, og hudfolden slippes.
- Når nålen trækkes ud af huden, kan det bløde lidt på injektionsstedet. Dette er normalt. Du kan presse en antiseptisk serviet på injektionsstedet i et par sekunder efter injektionen.
- Kassér den brugte sprøjte i en kanylebeholder. Forsøg ikke at sætte nålebeskyttelseshætten på igen.
- Læg aldrig brugte sprøjter i dit normale husholdningsaffald.

Sådan indsprøjter du selv Silapo ved hjælp af en fyldt sprøjte med nålebeskytter

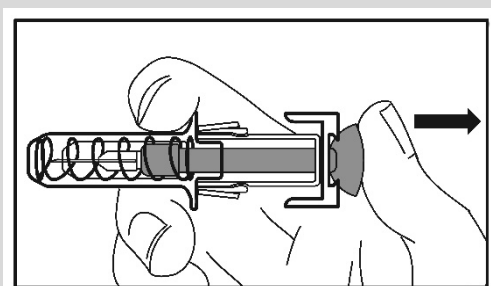
Den fyldte sprøjte kan være forsynet med en nålebeskyttelse, som skal forhindre stikskader.

- Tag en sprøjte ud af køleskabet. Væsken skal opnå stuetemperatur. Fjern ikke sprøjtes nålebeskyttelseshætte, mens stuetemperatur opnås.
- Kontrollér sprøjten for at sikre, at det er den rigtige dosis, at udløbsdatoen ikke er overskredet, at sprøjten ikke er beskadiget, og at væsken er klar og ikke frossen.
- Vælg et injektionssted. Gode steder er den øverste del af låret og på maven, men ikke nær navlen. Vælg et nyt sted fra dag til dag.
- Vask hænder. Brug en antiseptisk serviet på injektionsstedet for at desinficere det.
- Hold den fyldte sprøjte på cylinderen med nålebeskyttelseshætten pegende opad.
- Hold ikke ved stempelhovedet, stemplet eller ved nålebeskyttelseshætten.
- Træk ikke på noget tidspunkt stemplet tilbage.
- Fjern ikke nålebeskyttelseshætten fra den fyldte sprøjte, før du er klar til at indsprøjte Silapo.
- Tag beskyttelsen af sprøjten ved at holde på cylinderen og forsigtig trække hætten af uden at vride den. Tryk ikke på stemplet, rør ikke ved nålen og ryst ikke sprøjten.
- Klem en hudfold mellem tommel- og pegefingre. Pres ikke.

- Tryk nålen helt ind. Din læge eller sygeplejerske har vist dig, hvordan det skal gøres.
- Tryk stemplet så langt ind som muligt med tommelfingeren for at indsprøjte hele væskemængden. Nålebeskyttelsen aktiveres IKKE, medmindre HELE dosis er givet.



- Når stemplet er trykket så langt ind, som det kan komme, tages nålen ud, og hudfolden slippes.
- Fjern nålen fra huden. Slip derefter stemplet og lad sprøjten bevæge sig, indtil hele nålen er beskyttet og låst fast.



- Når nålen trækkes ud af huden, kan det bløde lidt på injektionsstedet. Dette er normalt. Du kan presse en antiseptisk serviet på injektionsstedet i et par sekunder efter injektionen.
- Kassér den brugte sprøjte i en kanylebeholder. Forsøg ikke at sætte nålebeskyttelseshætten på igen.
- Læg aldrig brugte sprøjter i dit normale husholdningsaffald.

Hvis du har brugt for meget Silapo

Du skal straks underrette lægen eller sygeplejersken, hvis du mener, at der er indsprøjet for meget Silapo. Det er ikke sandsynligt, at du får bivirkninger på grund af overdosering med Silapo.

Hvis du har glemt at bruge Silapo

Foretag den næste indsprøjtning, så snart du husker det. Hvis der er mindre end en dag til den næste indsprøjtning, skal du ignorere den glemte indsprøjtning, og fortsætte efter den normale plan. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du har hepatitis C og får interferon og ribavirin

Du skal tale med din læge om dette, fordi en kombination af Silapo med interferon og ribavirin har medført manglende virkning, og i sjældne tilfælde har udviklet sig til en alvorlig form for blodmangel med umodne røde blodlegemer (PRCA-*pure red cell aplasia*). Silapo er ikke godkendt til behandling af blodmangel, der er forbundet med hepatitis C.

Spørg lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Fortæl det omgående til din læge eller sygeplejerske, hvis du får nogle af de bivirkninger, som er nævnt i listen herunder.

Alvorligt hududslæt, herunder Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse, er blevet rapporteret i forbindelse med epoetinbehandling. Det kan vise sig som rødlige, målskivelignende pletter eller runde områder, ofte med centrale blærer på kroppen, hudafskalning samt sår i mund, hals, næse og på kønsorganer og øjne, og det kan komme efter feber eller influenzalignende symptomer. Stop med at bruge Silapo, hvis du udvikler disse symptomer, og kontakt straks din læge eller søg lægehjælp. Se også pkt. 2.

Meget almindelige: Forekommer hos flere end 1 ud af 10 patienter.

- **Diarre**
- **Kvalme**
- **Opkastning**
- **Feber**
- **Tilstoppede luftveje**, såsom tilstoppet næse og ondt i halsen, er blevet rapporteret hos patienter med nyresygdom, der endnu ikke er i dialyse.

Almindelige: Forekommer hos op til 1 ud af 10 patienter.

- **Blodtrykstigning. Hovedpine**, især pludselig, stikkende, migrænelignende hovedpine, **forvirring eller krampeanfald** kan være tegn på en pludselig stigning i blodtrykket. Dette kræver øjeblikkelig behandling. Øget blodtryk kan kræve behandling med medicin (eller justering af medicin, som du allerede tager for højt blodtryk).
- **Blodpropper**, herunder blodprop i lungerne eller i en blodåre i benet, som kræver akut behandling. Du kan få brystsmerte, åndenød, smertefuld hævelse og rødme, sædvanligvis i benene som symptom.
- **Hoste**
- **Hududslæt, som kan stamme fra en overfølsomhedsreaktion.**
- **Knogle- eller muskelsmerter.**
- **Influenzalignende symptomer**, f.eks hovedpine, ledsmerter, mæthed, kulderystelser, træthed og svimmelhed. Disse kan være mere almindelige ved starten af behandlingen. Hvis du har disse symptomer under en intravenøs injektion, kan en langsommere indgift af injektionen hjælpe med at undgå dem i fremtiden.
- **Rødme, svie og smerte på injektionsstedet**
- **Hævede ankler, fødder eller fingre**
- **Smerter i arm eller ben.**

Ikke almindelige: Forekommer hos op til 1 ud af 100 patienter.

- **Unormalt højt indhold af kalium i blodet**, som kan give unormal hjerterytme (dette er en meget almindelig bivirkning hos dialysepatienter).
- **Krampeanfald**
- **Tilstoppet næse eller luftveje**
- **Overfølsomhedsreaktioner**
- **Nældefeber.**

Sjældne: Forekommer hos op til 1 ud af 1.000 patienter.

- **Symptomer på *Pure Red Cell Aplasia* (PRCA)**

PRCA betyder, at knoglemarven ikke er i stand til at producere nok røde blodlegemer. PRCA kan føre til **pludselig og alvorlig blodmangel. Symptomerne er;**

- **usædvanlig træthed,**
- **svimmelhed,**
- **åndenød.**

PRCA er blevet indberettet i meget sjældne tilfælde efter behandling i månedsvis eller årevis med Silapo og andre produkter, som stimulerer produktionen af røde blodlegemer.

- Der kan forekomme en stigning i niveauet af små blodlegemer (kaldet blodplader), som normalt medvirker til dannelsen af en blodprop, især ved behandlingsstart. din læge kontrollerer dette.

- Alvorlig allergisk reaktion, herunder:
 - Hævelser i ansigt, læberne, munden, tungen eller halsen.
 - Synkebesvær eller vejrtrækningsbesvær.
 - Kløende udslæt/nældefeber.
- Problemer med blodet, som kan give anledning til smerter, mørkfarvning af urinen eller øget hudfølsomhed over for sollys (porfyri).

Hvis du får hæmodialyse:

- Der kan dannes **blodpropper** (tromboser) i din dialyse-shunt. Det forekommer hyppigere, hvis du har lavt blodtryk, eller hvis du har komplikationer med fistlen.
- Der kan også dannes **blodpropper** i dit hæmodialysesystem. Din læge vil måske øge din heparindosis under dialysen.

Fortæl det straks til lægen eller sygeplejersken, hvis du bliver opmærksom på nogen af disse bivirkninger, eller hvis du bemærker andre bivirkninger, mens du får behandling med Silapo.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på pakningen og etiketten efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Du kan godt tage Silapo ud af køleskabet og opbevare det ved stuetemperatur (op til 25 °C) i højst 3 dage. Når først en sprøjte er taget ud af køleskabet og har opnået stuetemperatur (op til 25 °C), skal den enten bruges i løbet af 3 dage eller bortskaffes.

Må ikke fryses eller rystes.

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Brug ikke dette lægemiddel, hvis du kan se, at forseglingen er brudt, at væsken er farvet, eller at der flydende partikler i den. Hvis du kan se noget af dette, skal lægemidlet bortskaffes.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Silapo indeholder:

- Aktivt stof: epoetin zeta (fremstillet ved hjælp af rekombinant DNA-teknologi i CHO-cellelinie).

Silapo 1 000 IE/0,3 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

1 fyldt injektionssprøjte med 0,3 ml injektionsvæske, opløsning indeholder 1 000 internationale enheder (IE) epoetin zeta (rekombinant humant erythropoietin). Opløsningen indeholder 3 333 IE epoetin zeta pr. ml.

Silapo 2 000 IE/0,6 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

1 fyldt injektionssprøjte med 0,6 ml injektionsvæske, opløsning indeholder 2 000 internationale enheder (IE) epoetin zeta (rekombinant humant erythropoietin). Opløsningen indeholder 3 333 IE epoetin zeta pr. ml.

Silapo 3 000 IE/0,9 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

1 fyldt injektionssprøjte med 0,9 ml injektionsvæske, opløsning indeholder 3 000 internationale enheder (IE) epoetin zeta (rekombinant humant erythropoietin). Opløsningen indeholder 3 333 IE epoetin zeta pr. ml.

Silapo 4 000 IE/0,4 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

1 fyldt injektionssprøjte med 0,4 ml injektionsvæske, opløsning indeholder 4 000 internationale enheder (IE) epoetin zeta (rekombinant humant erythropoietin). Opløsningen indeholder 10 000 IE epoetin zeta pr. ml.

Silapo 5 000 IE/0,5 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

1 fyldt injektionssprøjte med 0,5 ml injektionsvæske, opløsning indeholder 5 000 internationale enheder (IE) epoetin zeta (rekombinant humant erythropoietin). Opløsningen indeholder 10 000 IE Epoetin zeta pr. ml.

Silapo 6 000 IE/0,6 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

1 fyldt injektionssprøjte med 0,6 ml injektionsvæske, opløsning indeholder 6 000 internationale enheder (IE) epoetin zeta (rekombinant humant erythropoietin). Opløsningen indeholder 10 000 IE epoetin zeta pr. ml.

Silapo 8 000 IE/0,8 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

1 fyldt injektionssprøjte med 0,8 ml injektionsvæske, opløsning indeholder 8 000 internationale enheder (IE) epoetin zeta (rekombinant humant erythropoietin). Opløsningen indeholder 10 000 IE epoetin zeta pr. ml.

Silapo 10 000 IE/1 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

1 fyldt injektionssprøjte med 1 ml injektionsvæske, opløsning indeholder 10 000 internationale enheder (IE) epoetin zeta (rekombinant humant erythropoietin). Opløsningen indeholder 10 000 IE epoetin zeta pr. ml.

Silapo 20 000 IE/0,5 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

1 fyldt injektionssprøjte med 0,5 ml injektionsvæske, opløsning indeholder 20 000 internationale enheder (IE) epoetin zeta (rekombinant humant erythropoietin). Opløsningen indeholder 40 000 IE epoetin zeta pr. ml.

Silapo 30 000 IE/0,75 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

1 fyldt injektionssprøjte med 0,75 ml injektionsvæske, opløsning indeholder 30 000 internationale enheder (IE) epoetin zeta (rekombinant humant erythropoietin). Opløsningen indeholder 40 000 IE epoetin zeta pr. ml.

Silapo 40 000 IE/1 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

1 fyldt injektionssprøjte med 1 ml injektionsvæske, opløsning indeholder 40 000 internationale enheder (IE) epoetin zeta (rekombinant humant erythropoietin). Opløsningen indeholder 40 000 IE epoetin zeta pr. ml.

- Øvrige indholdsstoffer: dinatriumphosphatdihydrat, natriumdihydrogenphosphatdihydrat, natriumchlorid, calciumchloriddihydrat, polysorbat 20, glycin, leucin, isoleucin, treonin,

glutaminsyre, phenylalanin, vand til injektionsvæsker, natriumhydroxid (til justering af pH-værdien), saltsyre (til justering af pH-værdien).

Udseende og pakningstørrelse

Silapo foreligger som en klar og farveløs injektionsvæske i fyldt injektionssprøjter med fast injektionsnål.

De fyldt injektionssprøjte indeholder mellem 0,3 og 1 ml opløsning, afhængig af indholdet af epoetin zeta (se ”Silapo indeholder”).

Én pakning indeholder 1, 4 eller 6 fyldt injektionssprøjter med eller uden nålebeskyttelse.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om Silapo, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.

De kan finde yderligere oplysninger om Silapo på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>