

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Silapo 1 000 I.E./0,3 ml Injektionslösung in Fertigspritze
Silapo 2 000 I.E./0,6 ml Injektionslösung in Fertigspritze
Silapo 3 000 I.E./0,9 ml Injektionslösung in Fertigspritze
Silapo 4 000 I.E./0,4 ml Injektionslösung in Fertigspritze
Silapo 5 000 I.E./0,5 ml Injektionslösung in Fertigspritze
Silapo 6 000 I.E./0,6 ml Injektionslösung in Fertigspritze
Silapo 8 000 I.E./0,8 ml Injektionslösung in Fertigspritze
Silapo 10 000 I.E./1 ml Injektionslösung in Fertigspritze
Silapo 20 000 I.E./0,5 ml Injektionslösung in Fertigspritze
Silapo 30 000 I.E./0,75 ml Injektionslösung in Fertigspritze
Silapo 40 000 I.E./1 ml Injektionslösung in Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Silapo 1 000 I.E./0,3 ml Injektionslösung in Fertigspritze

1 Fertigspritze mit 0,3 ml Injektionslösung enthält 1 000 Internationale Einheiten (I.E.) Epoetin zeta* (rekombinantes humanes Erythropoetin). Die Lösung enthält 3 333 I.E. Epoetin zeta pro ml.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Fertigspritze enthält 0,15 mg Phenylalanin.

Silapo 2 000 I.E./0,6 ml Injektionslösung in Fertigspritze

1 Fertigspritze mit 0,6 ml Injektionslösung enthält 2 000 Internationale Einheiten (I.E.) Epoetin zeta* (rekombinantes humanes Erythropoetin). Die Lösung enthält 3 333 I.E. Epoetin zeta pro ml.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Fertigspritze enthält 0,30 mg Phenylalanin.

Silapo 3 000 I.E./0,9 ml Injektionslösung in Fertigspritze

1 Fertigspritze mit 0,9 ml Injektionslösung enthält 3 000 Internationale Einheiten (I.E.) Epoetin zeta* (rekombinantes humanes Erythropoetin). Die Lösung enthält 3 333 I.E. Epoetin zeta pro ml.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Fertigspritze enthält 0,45 mg Phenylalanin.

Silapo 4 000 I.E./0,4 ml Injektionslösung in Fertigspritze

1 Fertigspritze mit 0,4 ml Injektionslösung enthält 4 000 Internationale Einheiten (I.E.) Epoetin zeta* (rekombinantes humanes Erythropoetin). Die Lösung enthält 10 000 I.E. Epoetin zeta pro ml.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Fertigspritze enthält 0,20 mg Phenylalanin.

Silapo 5 000 I.E./0,5 ml Injektionslösung in Fertigspritze

1 Fertigspritze mit 0,5 ml Injektionslösung enthält 5 000 Internationale Einheiten (I.E.) Epoetin zeta* (rekombinantes humanes Erythropoetin). Die Lösung enthält 10 000 I.E. Epoetin zeta pro ml.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Fertigspritze enthält 0,25 mg Phenylalanin.

Silapo 6 000 I.E./0,6 ml Injektionslösung in Fertigspritze

1 Fertigspritze mit 0,6 ml Injektionslösung enthält 6 000 Internationale Einheiten (I.E.) Epoetin zeta* (rekombinantes humanes Erythropoetin). Die Lösung enthält 10 000 I.E. Epoetin zeta pro ml.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Fertigspritze enthält 0,30 mg Phenylalanin.

Silapo 8 000 I.E./0,8 ml Injektionslösung in Fertigspritze

1 Fertigspritze mit 0,8 ml Injektionslösung enthält 8 000 Internationale Einheiten (I.E.) Epoetin zeta* (rekombinantes humanes Erythropoetin). Die Lösung enthält 10 000 I.E. Epoetin zeta pro ml.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Fertigspritze enthält 0,40 mg Phenylalanin.

Silapo 10 000 I.E./1 ml Injektionslösung in Fertigspritze

1 Fertigspritze mit 1 ml Injektionslösung enthält 10 000 Internationale Einheiten (I.E.) Epoetin zeta* (rekombinantes humanes Erythropoetin). Die Lösung enthält 10 000 I.E. Epoetin zeta pro ml.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Fertigspritze enthält 0,50 mg Phenylalanin.

Silapo 20 000 I.E./0,5 ml Injektionslösung in Fertigspritze

1 Fertigspritze mit 0,5 ml Injektionslösung enthält 20 000 Internationale Einheiten (I.E.) Epoetin zeta* (rekombinantes humanes Erythropoetin). Die Lösung enthält 40 000 I.E. Epoetin zeta pro ml.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Fertigspritze enthält 0,25 mg Phenylalanin.

Silapo 30 000 I.E./0,75 ml Injektionslösung in Fertigspritze

1 Fertigspritze mit 0,75 ml Injektionslösung enthält 30 000 Internationale Einheiten (I.E.) Epoetin zeta* (rekombinantes humanes Erythropoetin). Die Lösung enthält 40 000 I.E. Epoetin zeta pro ml.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Fertigspritze enthält 0,38 mg Phenylalanin.

Silapo 40 000 I.E./1 ml Injektionslösung in Fertigspritze

1 Fertigspritze mit 1 ml Injektionslösung enthält 40 000 Internationale Einheiten (I.E.) Epoetin zeta* (rekombinantes humanes Erythropoetin). Die Lösung enthält 40 000 I.E. Epoetin zeta pro ml.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Fertigspritze enthält 0,50 mg Phenylalanin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

*Hergestellt durch rekombinante DNA-Technologie in einer Ovarialzelllinie des chinesischen Hamsters (CHO).

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung in Fertigspritze (Injektion).
Klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Silapo ist angezeigt zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz:

- bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 18 Jahren unter Hämodialysebehandlung und bei Erwachsenen unter Peritonealdialysebehandlung (siehe Abschnitt 4.4).
- bei Erwachsenen mit Niereninsuffizienz, die noch nicht dialysepflichtig sind, zur Behandlung einer schweren symptomatischen renalen Anämie (siehe Abschnitt 4.4).

Silapo ist angezeigt zur Behandlung der Anämie und zur Reduktion des Transfusionsbedarfs bei Erwachsenen mit soliden Tumoren, malignen Lymphomen oder multiplem Myelom, die eine Chemotherapie erhalten und bei denen auf Grund des Allgemeinzustandes (beispielsweise kardiovaskulärer Status, vorbestehende Anämie bei Beginn der Chemotherapie) ein Transfusionsrisiko besteht.

Silapo ist angezeigt zur Steigerung der autologen Blutgewinnung bei Erwachsenen im Rahmen eines Eigenblut-Spendeprogramms. Die Behandlung sollte nur bei Patienten mit mittelschwerer Anämie (Hämoglobinspiegel 10 – 13 g/dl [6,2 – 8,1 mmol/l], kein Eisenmangel) durchgeführt werden, falls blutgewinnende Maßnahmen nicht verfügbar oder unzureichend sind, bei geplanten größeren operativen Eingriffen, die einen großen Blutvolumenersatz fordern (4 oder mehr Einheiten Blut bei Frauen bzw. 5 oder mehr Einheiten Blut bei Männern).

Silapo ist angezeigt zur Reduktion des Bedarfs an Fremdbluttransfusionen bei Erwachsenen ohne Eisenmangel vor einem großen elektiven orthopädischen Eingriff mit hohem Risiko für Transfusionskomplikationen. Es sollte nur bei Patienten mit mittelschwerer Anämie (z. B. Hämoglobinspiegel von 10-13 g/dl oder 6,2 - 8,1 mmol/l) und einem erwarteten Blutverlust von 900-1 800 ml angewendet werden, die nicht an einem autologen Blutspendeprogramm teilnehmen können.

Silapo ist angezeigt zur Behandlung der symptomatischen Anämie (Hämoglobinspiegel ≤ 10 g/dl) bei Erwachsenen mit primären Niedrigrisiko Myelodysplastischen Syndromen (MDS) (niedrig oder intermediär-1) und niedrigen Erythropoetin-Serumspiegeln (< 200 mE/ml).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Einleitung der Behandlung mit Silapo muss unter der Aufsicht von Ärzten erfolgen, die Erfahrung mit der Behandlung von Patienten mit den oben aufgeführten Indikationen haben.

Dosierung

Andere Ursachen einer Anämie (Eisen-, Folsäure- oder Vitamin-B12-Mangel, Aluminiumintoxikation, Infektionen oder Entzündungen, Blutverlust, Hämolyse und Knochenmarkfibrose jeglicher Genese) müssen vor Beginn einer Behandlung mit Silapo sowie vor einer geplanten Dosiserhöhung abgeklärt und behandelt werden. Um ein optimales Ansprechen auf Silapo zu gewährleisten, müssen ausreichende Eisenreserven sichergestellt werden und falls notwendig muss eine Eisensubstitution erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Behandlung der symptomatischen Anämie bei Erwachsenen mit chronischer Niereninsuffizienz

Die Symptome und die Folgeerscheinungen der Anämie können abhängig von Alter, Geschlecht und Komorbiditäten variieren; eine ärztliche Bewertung des klinischen Krankheitsverlaufes und -zustandes bei jedem einzelnen Patienten ist notwendig.

Der empfohlene Zielwert der Hämoglobinkonzentration liegt zwischen 10 g/dl und 12 g/dl (6,2 und 7,5 mmol/l). Silapo soll angewendet werden, um den Hämoglobinwert auf nicht mehr als 12 g/dl (7,5 mmol/l) zu erhöhen. Ein Anstieg des Hämoglobins von mehr als 2 g/dl (1,25 mmol/l) über einen Zeitraum von 4 Wochen soll vermieden werden. Wenn dies auftritt, soll eine angemessene Dosisanpassung, wie angegeben, durchgeführt werden.

Aufgrund patientenindividueller Unterschiede können für einen Patienten gelegentlich individuelle Hämoglobinwerte ober- und unterhalb der gewünschten Hämoglobinkonzentration beobachtet werden. Dieser Variabilität in der Hämoglobinkonzentration soll durch Dosisanpassung unter

Berücksichtigung des Hämoglobinkonzentrationsbereiches von 10 g/dl (6,2 mmol/l) bis 12 g/dl (7,5 mmol/l) begegnet werden.

Ein anhaltender Hämoglobinspiegel von mehr als 12 g/dl (7,5 mmol/l) soll vermieden werden. Wenn das Hämoglobin um mehr als 2 g/dl (1,25 mmol/l) im Monat ansteigt oder das Hämoglobin anhaltend 12 g/dl (7,5 mmol/l) überschreitet, ist die Dosierung von Silapo um 25 % zu reduzieren. Überschreitet die Hämoglobinkonzentration 13 g/dl (8,1 mmol/l), ist die Therapie bis zu einem Absinken unter 12 g/dl (7,5 mmol/l) zu unterbrechen. Anschließend ist die Therapie mit Silapo mit einer Dosis von 25 % unter der vorherigen wieder aufzunehmen.

Die Patienten sollen engmaschig überwacht werden, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene wirksame Dosis von Silapo, die eine ausreichende Kontrolle der Anämie und der damit verbundenen Symptome ermöglicht, angewandt wird, dies unter Aufrechterhaltung einer Hämoglobinkonzentration unter oder bis zu 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Vorsicht ist geboten, wenn die Dosis der Erythropoese stimulierenden Wirkstoffe (ESA) bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz gesteigert wird. Bei Patienten mit einem schlechten Ansprechen des Hämoglobinwertes auf ESAs sollten alternative Gründe für das schlechte Ansprechen bedacht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Die Behandlung mit Silapo erfolgt in zwei Phasen – der Korrektur- und der Erhaltungsphase:

Erwachsene Hämodialysepatienten

Bei Hämodialysepatienten sollte, falls ein intravenöser Zugang leicht verfügbar ist, die Anwendung vorzugsweise intravenös erfolgen.

Korrekturphase

Die Anfangsdosis beträgt dreimal wöchentlich 50 I.E. pro kg Körpergewicht (KG).

Bei Bedarf ist die Dosis um 25 I.E./kg KG (dreimal pro Woche) zu reduzieren oder anzuheben, bis der gewünschte Zielbereich der Hämoglobinkonzentration zwischen 10 g/dl und 12 g/dl (6,2 und 7,5 mmol/l) erreicht wird (dies sollte in mindestens 4-wöchentlichen Abständen erfolgen).

Erhaltungsphase

Die empfohlene wöchentliche Gesamtdosis liegt zwischen 75 I.E./kg KG und 300 I.E./kg KG.

Es sollte eine geeignete Anpassung der Dosis vorgenommen werden, um die Hämoglobinwerte im gewünschten Bereich zwischen 10 g/dl und 12 g/dl (6,2 und 7,5 mmol/l) zu halten.

Patienten mit anfänglich sehr niedrigem Hb-Wert (< 6 g/dl oder < 3,75 mmol/l) benötigen möglicherweise höhere Erhaltungsdosen als Patienten, bei denen die anfängliche Anämie weniger schwer ausgeprägt ist (Hb > 8 g/dl oder > 5 mmol/l).

Noch nicht dialysepflichtige Erwachsene mit Niereninsuffizienz

In den Fällen, in denen ein intravenöser Zugang nicht leicht verfügbar ist, kann Silapo subkutan angewendet werden.

Korrekturphase

Anfangsdosis 50 I.E./kg KG dreimal pro Woche, falls notwendig mit einer Dosissteigerung von 25 I.E./kg KG (dreimal pro Woche), bis der gewünschte Zielwert erreicht ist (dieses sollte in Abständen von wenigstens 4 Wochen erfolgen).

Erhaltungsphase

Während der Erhaltungsphase kann Silapo dreimal pro Woche und im Fall einer subkutanen Anwendung auch einmal wöchentlich oder einmal alle zwei Wochen angewendet werden.

Es sollte eine geeignete Anpassung der Dosis und des Dosisintervalls vorgenommen werden, um die Hämoglobinwerte im gewünschten Bereich zwischen 10 g/dl und 12 g/dl (6,2 und 7,5 mmol/l) zu halten. Ein verlängertes Dosisintervall kann eine Erhöhung der Dosis erfordern.

Die maximale Dosis sollte 150 I.E./kg KG dreimal pro Woche, 240 I.E./kg KG (bis zu einem Maximum von 20 000 I.E.) einmal wöchentlich oder 480 I.E./kg KG (bis zu einem Maximum von 40 000 I.E.) einmal alle zwei Wochen nicht überschreiten.

Erwachsene Peritonealdialyse-Patienten

In den Fällen, in denen ein intravenöser Zugang nicht leicht verfügbar ist, kann Silapo subkutan angewendet werden.

Korrekturphase

Die Anfangsdosis beträgt 50 I.E./kg KG zweimal pro Woche.

Erhaltungsphase

Die empfohlene Erhaltungsdosis liegt zwischen 25 I.E./kg und 50 I.E./kg KG zweimal pro Woche, verteilt auf zwei gleich große Injektionen.

Es sollte eine geeignete Anpassung der Dosis vorgenommen werden, um die Hämoglobinwerte im gewünschten Bereich zwischen 10 g/dl und 12 g/dl (6,2 und 7,5 mmol/l) zu halten.

Behandlung von erwachsenen Patienten mit chemotherapiebedingter Anämie

Symptome und Folgeerscheinungen der Anämie können abhängig von Alter, Geschlecht und Gesamtkrankheitslast variieren; eine ärztliche Bewertung des klinischen Krankheitsverlaufes und -zustandes bei jedem einzelnen Patienten ist notwendig.

Silapo sollte Patienten mit Anämie (z. B. Hämoglobinkonzentration ≤ 10 g/dl [6,2 mmol/l]) gegeben werden.

Die Anfangsdosis beträgt 150 I.E./kg KG subkutan dreimal pro Woche.

Alternativ kann Silapo einmal wöchentlich subkutan mit einer initialen Dosierung von 450 I.E./kg KG gegeben werden.

Es sollte eine geeignete Anpassung der Dosis vorgenommen werden, um die Hämoglobinkonzentration im gewünschten Konzentrationsbereich zwischen 10 g/dl und 12 g/dl (6,2 und 7,5 mmol/l) zu halten.

Aufgrund patientenindividueller Unterschiede können für einen Patienten gelegentlich individuelle Hämoglobinkonzentrationen ober- und unterhalb des gewünschten Hämoglobinkonzentrationsbereiches beobachtet werden. Dieser Variabilität in der Hämoglobinkonzentration soll durch Dosisanpassung unter Berücksichtigung des gewünschten Hämoglobinkonzentrationsbereiches von 10 g/dl (6,2 mmol/l) bis 12 g/dl (7,5 mmol/l) begegnet werden. Eine anhaltende Hämoglobinkonzentration von mehr als 12 g/dl (7,5 mmol/l) soll vermieden werden; nachfolgend werden Richtlinien für eine geeignete Dosisanpassung beschrieben, wenn die Hämoglobinkonzentration 12 g/dl (7,5 mmol/l) überschreitet.

- Wenn nach 4 Behandlungswochen die Hämoglobinkonzentration um mindestens 1 g/dl (0,62 mmol/l) oder die Retikulozytenzahl um $\geq 40\ 000$ Zellen/ μ l gegenüber dem Ausgangswert angestiegen ist, sollte die Dosis von 150 I.E./kg KG dreimal pro Woche oder 450 I.E./kg KG einmal pro Woche beibehalten werden.
- Wenn der Anstieg der Hämoglobinkonzentration < 1 g/dl ($< 0,62$ mmol/l) bzw. der Anstieg der Retikulozytenzahl $< 40\ 000$ Zellen/ μ l gegenüber dem Ausgangswert beträgt, sollte die Dosis auf 300 I.E./kg KG dreimal pro Woche angehoben werden. Wenn nach weiteren 4 Behandlungswochen mit 300 I.E./kg KG dreimal pro Woche die Hämoglobinkonzentration um ≥ 1 g/dl ($\geq 0,62$ mmol/l) oder die Retikulozytenzahl um $\geq 40\ 000$ Zellen/ μ l angestiegen ist, sollte die Dosis von 300 I.E./kg KG dreimal pro Woche beibehalten werden.

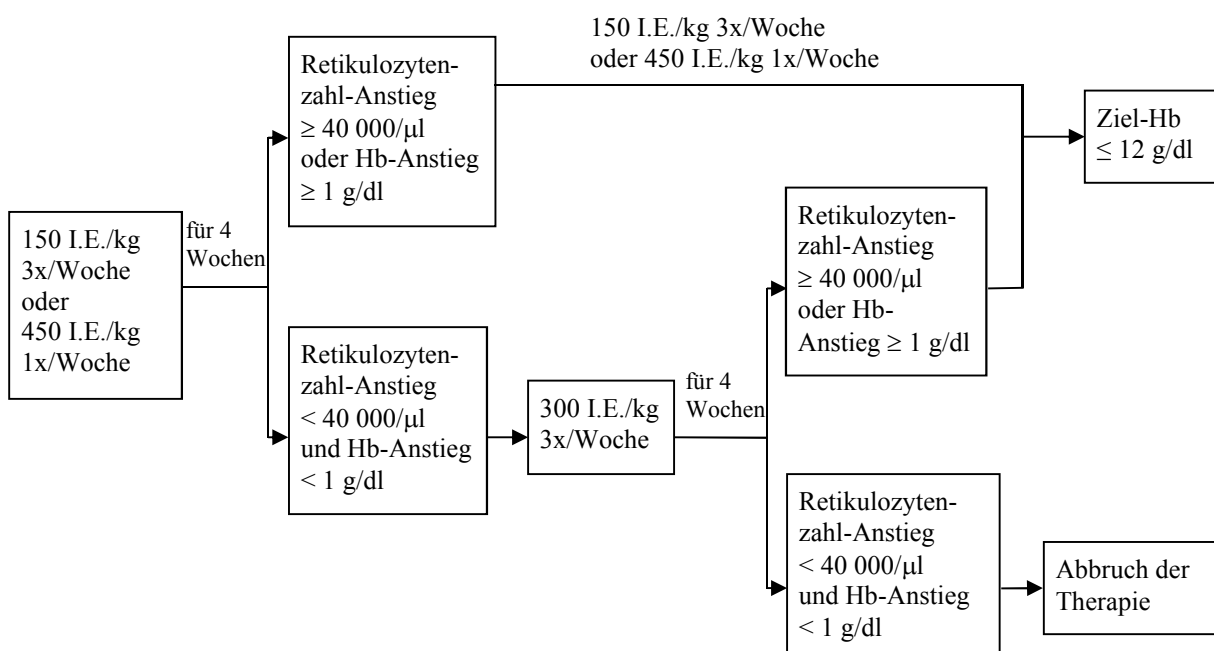
- Ist dagegen die Hämoglobinkonzentration um $< 1 \text{ g/dl}$ ($< 0,62 \text{ mmol/l}$) bzw. die Retikulozytenzahl um $< 40\,000 \text{ Zellen}/\mu\text{l}$ gegenüber dem Ausgangswert angestiegen, ist ein Ansprechen auf die Therapie unwahrscheinlich und die Behandlung sollte abgebrochen werden.

Dosisanpassung zur Erhaltung einer Hämoglobinkonzentration zwischen 10 g/dl und 12 g/dl (6,2 mmol/l und 7,5 mmol/l)

Steigt die Hämoglobinkonzentration um mehr als 2 g/dl (1,25 mmol/l) pro Monat oder überschreitet die Hämoglobinkonzentration den Wert von 12 g/dl (7,5 mmol/l), ist die Silapo-Dosis um ca. 25 bis 50 % zu reduzieren.

Steigt die Hämoglobinkonzentration auf mehr als 13 g/dl (8,1 mmol/l) an, wird die Therapie unterbrochen, bis der Wert wieder unter 12 g/dl (7,5 mmol/l) abfällt; danach wird die Behandlung mit Silapo in einer gegenüber der vorangehenden Dosierung um 25 % reduzierten Dosis wieder aufgenommen.

Die empfohlene Dosierung wird in folgendem Diagramm beschrieben*:



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

Die Patienten sollen engmaschig überwacht werden, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis der die Erythropoese stimulierenden Wirkstoffe (ESAs) verwendet wird, die eine ausreichende Kontrolle der Anämie und der damit verbundenen Symptome sicherstellt.

Nach Beendigung der Chemotherapie sollte die Behandlung mit Silapo einen Monat lang fortgesetzt werden.

Behandlung von erwachsenen Patienten, die an einem autologen Blutspendeprogramm teilnehmen

Patienten mit leichter Anämie (Hämatokrit 33 – 39 %), die einen Blutvolumenersatz ≥ 4 Einheiten Blut benötigen, sollten über einen Zeitraum von 3 Wochen vor der Operation mit Silapo in einer Dosierung von 600 I.E./kg KG zweimal pro Woche intravenös behandelt werden. Silapo ist nach Beendigung der Eigenblutspende anzuwenden.

Behandlung von erwachsenen Patienten, bei denen ein großer elektiver orthopädischer Eingriff geplant ist

Die empfohlene Dosierung beträgt 600 I.E./kg KG Silapo, die einmal wöchentlich über drei Wochen (Tag -21, -14 und -7) vor dem operativen Eingriff und am Tag des Eingriffs subkutan gegeben werden.

Falls medizinisch indiziert, kann die präoperative Zeit auf weniger als drei Wochen verkürzt werden. Hierbei sollte Silapo in einer Dosierung von 300 I.E./kg KG jeweils täglich an 10 aufeinanderfolgenden Tagen vor dem Eingriff, am Tag der Operation sowie 4 Tage unmittelbar danach subkutan gegeben werden.

Wenn der Hämoglobinspiegel präoperativ einen Wert von ≥ 15 g/dl (9,38 mmol/l) erreicht, sollte die Gabe von Silapo beendet und keine weitere Dosis mehr gegeben werden.

Behandlung erwachsener Patienten mit Niedrigrisiko-MDS (niedrig oder intermediär-1)

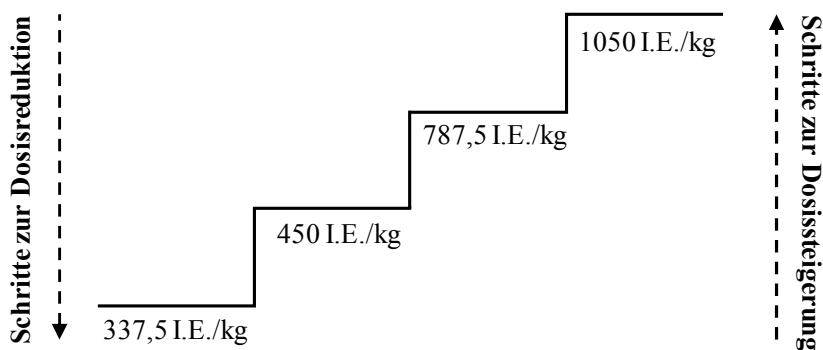
Silapo sollte Patienten mit symptomatischer Anämie (z. B. Hämoglobinkonzentration ≤ 10 g/dl [6,2 mmol/l]) gegeben werden.

Die empfohlene Anfangsdosis von Silapo beträgt 450 I.E./kg KG (maximale Gesamtdosis von 40 000 I.E.), die einmal wöchentlich mit einem Abstand von mindestens 5 Tagen zwischen den Dosen subkutan gegeben werden.

Geeignete Dosisanpassungen sollten vorgenommen werden, um die Hämoglobinkonzentrationen im Zielbereich zwischen 10 g/dl und 12 g/dl (6,2 und 7,5 mmol/l) zu halten. Es wird empfohlen, das initiale erythroide Ansprechen 8 bis 12 Wochen nach Beginn der Behandlung zu beurteilen. Eine Erhöhung oder Reduktion der Dosis sollte jeweils um einen Dosisschritt erfolgen (siehe Diagramm unten). Eine Hämoglobinkonzentration von mehr als 12 g/dl (7,5 mmol/l) sollte vermieden werden.

Dosissteigerung: Die Dosis sollte maximal 1.050 I.E./kg KG (Gesamtdosis 80 000 I.E.) wöchentlich nicht überschreiten. Falls der Patient nicht mehr anspricht oder die Hämoglobinkonzentration nach einer Dosisreduktion um ≥ 1 g/dl abfällt, sollte die Dosis um einen Dosisschritt angehoben werden. Zwischen den Dosissteigerungen sollte ein Abstand von mindestens 4 Wochen liegen.

Dosisunterbrechung und Dosisreduktion: Die Gabe von Silapo sollte unterbrochen werden, wenn die Hämoglobinkonzentration 12 g/dl (7,5 mmol/l) übersteigt. Sobald die Hämoglobinkonzentration auf < 11 g/dl gefallen ist, kann die Gabe mit der gleichen Dosis oder um einen Dosisschritt darunter liegenden Dosis je nach ärztlicher Beurteilung wieder aufgenommen werden. Bei einem raschen Anstieg der Hämoglobinkonzentration (> 2 g/dl über 4 Wochen) sollte die Senkung der Dosis um einen Dosisschritt in Betracht gezogen werden.



Symptome und Folgeerscheinungen der Anämie können abhängig von Alter, Geschlecht und Komorbiditäten variieren; eine ärztliche Bewertung des klinischen Krankheitsverlaufes und -zustandes bei jedem einzelnen Patienten ist notwendig.

Kinder und Jugendliche

Behandlung der symptomatischen Anämie bei dialysepflichtigen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Die Symptome und die Folgeerscheinungen der Anämie können abhängig von Alter, Geschlecht und Komorbiditäten variieren; eine ärztliche Bewertung des klinischen Krankheitsverlaufes und -zustandes bei jedem einzelnen Patienten ist notwendig.

Bei Kindern und Jugendlichen liegt der empfohlene Bereich der Hämoglobinkonzentration zwischen 9,5 g/dl und 11 g/dl (5,9 und 6,8 mmol/l). Silapo soll angewendet werden, um den Hämoglobinwert auf nicht mehr als 11 g/dl (6,8 mmol/l) zu erhöhen. Ein Anstieg des Hämoglobins um mehr als 2 g/dl (1,25 mmol/l) über einen Zeitraum von 4 Wochen soll vermieden werden. Wenn dies auftritt, soll eine angemessene Dosisanpassung, wie angegeben, durchgeführt werden.

Die Patienten sollen engmaschig überwacht werden, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Silapo, die eine ausreichende Kontrolle der Anämie und der damit verbundenen Symptome ermöglicht, angewandt wird.

Die Behandlung mit Silapo erfolgt in zwei Phasen – der Korrektur- und der Erhaltungsphase: Bei Kindern und Jugendlichen unter Hämodialyse, bei denen ein intravenöser Zugang leicht verfügbar ist, sollte die Anwendung vorzugsweise intravenös erfolgen.

Korrekturphase

Die Anfangsdosis beträgt dreimal wöchentlich intravenös 50 I.E./kg KG.

Bei Bedarf ist die Dosis um 25 I.E./kg KG (dreimal pro Woche) zu reduzieren oder anzuheben, bis der gewünschte Zielbereich der Hämoglobinkonzentration zwischen 9,5 g/dl und 11 g/dl (5,9 und 6,8 mmol/l) erreicht wird (dies sollte in mindestens 4-wöchentlichen Abständen erfolgen).

Erhaltungsphase

Es sollte eine geeignete Anpassung der Dosis vorgenommen werden, um die Hämoglobinwerte im gewünschten Bereich zwischen 9,5 g/dl und 11 g/dl (5,9 und 6,8 mmol/l) zu halten.

Im Allgemeinen benötigen Kinder unter 30 kg Körpergewicht höhere Erhaltungsdosen als Kinder über 30 kg und Erwachsene. In klinischen Prüfungen wurden nach sechsmonatiger Behandlung die folgenden Erhaltungsdosen festgestellt:

Körpergewicht (kg)	Dosis (I.E./kg KG, gegeben 3-mal pro Woche)	
	Mittelwert	Übliche Erhaltungsdosis
< 10	100	75-150
10-30	75	60-150
> 30	33	30-100

Kinder und Jugendliche mit anfänglich sehr niedrigem Hämoglobin-Wert (< 6,8 g/dl oder < 4,25 mmol/l) benötigen möglicherweise höhere Erhaltungsdosen als Patienten mit initial höherem Hämoglobin-Wert (> 6,8 g/dl oder > 4,25 mmol/l).

Anämie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz vor Initiierung einer Dialyse oder unter Peritonealdialyse

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Silapo bei anämischen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz vor Initiierung einer Dialyse oder unter Peritonealdialyse ist nicht erwiesen. Die derzeit verfügbaren Daten für die subkutane Anwendung von Epoetin alfa in dieser Population sind in Abschnitt 5.1 beschrieben, jedoch kann keine Empfehlung zur Dosierung gegeben werden.

Behandlung von pädiatrischen Patienten mit chemotherapieinduzierter Anämie

Sicherheit und Wirksamkeit von Silapo bei Kindern und Jugendlichen, die eine Chemotherapie erhalten, ist nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.1).

Behandlung von kinderchirurgischen Patienten, die an einem autologen Blutspendeprogramm teilnehmen

Sicherheit und Wirksamkeit von Silapo bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Behandlung pädiatrischer Patienten, bei denen ein großer elektiver orthopädischer Eingriff vorgesehen ist

Sicherheit und Wirksamkeit von Silapo bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Vorsichtsmaßnahmen vor/bei der Handhabung bzw. vor/während der Anwendung des Arzneimittels:

Vor dem Gebrauch die Silapo Fertigspritze auf Raumtemperatur erwärmen lassen.
Dies dauert gewöhnlich 15 bis 30 Minuten.

Behandlung der symptomatischen Anämie bei Erwachsenen mit chronischer Niereninsuffizienz

Bei Patienten, bei denen ein intravenöser Zugang routinemäßig verfügbar ist (Hämodialysepatienten), sollte die Anwendung von Silapo vorzugsweise intravenös erfolgen.

Steht ein intravenöser Zugang nicht unmittelbar zur Verfügung (noch nicht dialysepflichtige Patienten sowie Peritonealdialyse-Patienten), kann Silapo als subkutane Injektion angewendet werden.

Behandlung von erwachsenen Patienten mit chemotherapieinduzierter Anämie

Silapo sollte als subkutane Injektion gegeben werden.

Behandlung erwachsener Patienten, die an einem autologen Blutspendeprogramm teilnehmen

Silapo sollte intravenös gegeben werden.

Behandlung erwachsener Patienten, bei denen ein großer elektiver orthopädischer Eingriff vorgesehen ist

Silapo sollte als subkutane Injektion gegeben werden.

Behandlung erwachsener Patienten mit Niedrigrisiko-MDS (niedrig oder intermediär-1)

Silapo sollte als subkutane Injektion gegeben werden.

Behandlung der symptomatischen Anämie bei pädiatrischen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialysebehandlung

Bei pädiatrischen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, bei denen ein intravenöser Zugang routinemäßig verfügbar ist (Hämodialysepatienten), sollte die Anwendung von Silapo vorzugsweise intravenös erfolgen.

Intravenöse Gabe

Über mindestens 1 bis 5 Minuten in Abhängigkeit von der Gesamtdosis geben.

Bei Hämodialysepatienten kann die Injektion während der Dialyse als Bolusinjektion über einen venösen Port in der Dialyselinie erfolgen. Alternativ kann die Injektion nach der Dialyse in den Schlauch der Shuntpunktionsnadel erfolgen. Anschließend mit 10 ml physiologischer Kochsalzlösung nachspülen, um sicherzustellen, dass das Präparat vollständig in den Kreislauf gelangt (siehe Abschnitt Dosierung, ***Erwachsene Hämodialysepatienten***).

Eine langsamere Gabe ist bei Patienten vorzuziehen, die auf die Behandlung mit grippeähnlichen Symptomen reagieren (siehe Abschnitt 4.8).

Silapo darf nicht als eine intravenöse Infusion oder zusammen mit anderen Arzneimittellösungen gegeben werden (Weitere Informationen finden Sie in Abschnitt 6.6).

Subkutane Injektion

Ein maximales Volumen von 1 ml pro Injektionsstelle sollte im Allgemeinen nicht überschritten werden. Größere Injektionsvolumina sollten auf mehrere Injektionsstellen verteilt werden.

Die Injektionen sollten entweder in den Oberschenkel oder in die vordere Bauchwand gegeben werden.

In den Situationen, in denen der behandelnde Arzt feststellt, dass ein Patient oder eine Pflegekraft Silapo sicher und effektiv selbst subkutan anwenden kann, sollte eine Einweisung über die richtige Dosierung und Anwendung stattfinden.

Wie bei jedem injizierbaren Produkt ist zu prüfen, dass weder Schwebepartikel in der Lösung noch Farbveränderungen vorhanden sind.

Eine „Anleitung zur Selbstinjektion von Silapo“ finden Sie in Abschnitt 3 der Packungsbeilage.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Patienten, die unter der Behandlung mit irgendeinem Erythropoetin an einer Erythroblastopenie (*Pure Red Cell-Aplasia*, PRCA) erkranken, dürfen kein Silapo oder ein anderes Erythropoetin erhalten (siehe Abschnitt 4.4: Erythroblastopenie).

Unkontrollierte Hypertonie.

Alle Gegenanzeigen, die bei einem autologen Blutspendeprogramm beachtet werden müssen, sind bei einer supplementierenden Behandlung mit Silapo ebenfalls zu berücksichtigen.

Bei Patienten, die für einen elektiven orthopädischen Eingriff vorgesehen sind, und die nicht an einem autologen Blutspendeprogramm teilnehmen können, ist die Anwendung von Silapo bei folgenden Vor-, Begleit- oder Grunderkrankungen kontraindiziert: schwere Koronar-, periphere Gefäß-, Karotid- oder Hirngefäßkrankheit, einschließlich Patienten mit kürzlichem Myokardinfarkt oder zerebrovaskulärem Ereignis.

Chirurgische Patienten, bei denen keine adäquate Thromboseprophylaxe durchgeführt werden kann.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Bei allen Patienten, die Silapo erhalten, sollte der Blutdruck engmaschig überwacht und gegebenenfalls behandelt werden. Silapo sollte mit Vorsicht angewendet werden bei unbehandeltem, unzureichend behandeltem oder schlecht einstellbarem Bluthochdruck. Eine zusätzliche oder verstärkte antihypertensive Therapie kann notwendig sein. Ist der Blutdruck nicht kontrollierbar, sollte die Behandlung mit Silapo beendet werden.

Hypertensive Krisen mit Enzephalopathie und Krampfanfällen, die unverzüglicher ärztlicher Hilfe und einer intensivmedizinischen Betreuung bedurften, traten unter der Behandlung mit Epoetin alfa auch bei Patienten auf, die zuvor einen normalen oder niedrigen Blutdruck aufwiesen. Als mögliches Warnsignal sollten insbesondere plötzlich einsetzende, stechende, migräneartige Kopfschmerzen beachtet werden (siehe Abschnitt 4.8).

Silapo sollte bei Patienten mit Epilepsie, Krampfanfällen in der Vorgeschichte oder Allgemeinerkrankungen, die mit einer erhöhten Krampfneigung einhergehen, wie z. B. ZNS-Infektionen und Hirnmetastasen, vorsichtig angewendet werden.

Silapo ist bei Patienten mit chronischer Leberinsuffizienz mit Vorsicht anzuwenden. Die Sicherheit von Silapo ist bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen bisher nicht erwiesen.

Eine erhöhte Inzidenz von thrombovaskulären Ereignissen (TVEs) wurde bei Patienten beobachtet, die mit ESAs behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8). Dazu gehören venöse und arterielle Thrombosen und Embolien (darunter einige mit tödlichem Ausgang) wie z. B. tiefe Venenthrombose,

Lungenembolie, Netzhautthrombose und Myokardinfarkt. Darüber hinaus wurde über zerebrovaskuläre Ereignisse (einschließlich Hirninfarkt, Hirnblutung und transitorische ischämische Attacken) berichtet.

Das berichtete Risiko für diese TVEs sollte sorgfältig gegen den Nutzen einer Behandlung mit Silapo abgewogen werden; dies gilt insbesondere für Patienten mit vorbestehenden Risikofaktoren für TVEs wie Adipositas und anamnestisch bekannte TVEs (z. B. tiefe Venenthrombose, Lungenembolie oder zerebrovaskulärer Insult).

Bei allen Patienten ist der Hämoglobinspiegel engmaschig zu überwachen, da potentiell ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse und tödliche Verläufe besteht, wenn Patienten behandelt wurden, deren Hämoglobinkonzentration über dem Konzentrationsbereich liegt, für den das Produkt indiziert ist.

Während der Behandlung mit Silapo kann es innerhalb des Normbereiches zu einem leichten dosisabhängigen Anstieg der Thrombozytenzahl kommen. Dieser ist bei fortgesetzter Behandlung rückläufig. Zusätzlich wurde über Thrombozythämie über dem normalen Bereich hinaus berichtet. Es wird empfohlen, die Thrombozytenzahl während der ersten 8 Wochen der Behandlung regelmäßig zu überwachen.

Alle anderen Ursachen einer Anämie (Eisen-, Folsäure- oder Vitamin-B12-Mangel, Aluminiumintoxikation, Infektionen oder Entzündungen, Blutverlust, Hämolyse oder Knochenmarkfibrose jeglicher Genese) müssen vor Beginn einer Behandlung mit Silapo sowie vor einer geplanten Dosiserhöhung abgeklärt und behandelt werden. In den meisten Fällen gehen gleichzeitig mit der Zunahme des gepackten Zellvolumens die Ferritinwerte im Serum zurück. Um ein optimales Ansprechen auf Silapo zu gewährleisten, müssen ausreichende Eisenreserven sichergestellt werden und falls notwendig, eine Eisensubstitution erfolgen (siehe Abschnitt 4.2):

- Für Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, deren Serumferritinwerte unter 100 ng/ml liegen, wird eine orale Eisen-II-Substitution empfohlen (entsprechend einer Dosierung von 200 bis 300 mg elementares Eisen/Tag für Erwachsene und 100 bis 200 mg/Tag für Kinder und Jugendliche).
- Für Tumorpatienten wird eine orale Eisen-II-Substitution (entsprechend einer Dosierung von 200 bis 300 mg elementares Eisen/Tag) empfohlen, wenn die Transferrin-Sättigung unter 20 % liegt.
- Für Patienten in einem autologen Blutspendeprogramm sollte mit der oralen Eisen-II-Substitution (entsprechend einer Dosierung von 200 mg elementares Eisen/Tag) bereits einige Wochen vor der Eigenblutspende begonnen werden, um vor der Einleitung der Behandlung mit Silapo sowie in deren weiterem Verlauf ausreichend hohe Eisenreserven zu gewährleisten.
- Patienten, bei denen ein großer, elektiver orthopädischer Eingriff geplant ist, sollten während der gesamten Dauer der Behandlung mit Silapo eine orale Eisen-II-Substitution (entsprechend einer Dosierung von 200 mg elementares Eisen/Tag) erhalten. Wenn möglich, sollte mit der Eisensubstitution bereits vor Einleitung der Behandlung mit Silapo begonnen werden, um adäquate Eisenreserven zu gewährleisten.

Sehr selten wurde die Entwicklung oder Exazerbation einer Porphyrie bei mit Epoetin alfa behandelten Patienten beobachtet. Silapo sollte bei Patienten mit Porphyrie mit Vorsicht angewendet werden.

Es wurde über schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen (SCARs), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxisch epidermaler Nekrolyse (TEN), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, im Zusammenhang mit Epoetin-Behandlungen berichtet. Schwerere Fälle wurden im Zusammenhang mit langwirkenden Epoetinen beobachtet.

Zum Zeitpunkt der Verschreibung sollten die Patienten auf die Anzeichen und Symptome hingewiesen und engmaschig im Hinblick auf Hautreaktionen überwacht werden. Wenn Anzeichen und Symptome, die auf diese Reaktionen hinweisen, auftreten, sollte die Behandlung mit Silapo unverzüglich beendet und eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden.

Wenn ein Patient aufgrund der Anwendung von Silapo eine schwere Hautreaktion, wie SJS oder TEN, entwickelt, darf bei dem Patienten die Behandlung mit Silapo zu keinem Zeitpunkt erneut begonnen werden.

Um die Rückverfolgbarkeit von Erythropoese-stimulierenden Substanzen (ESAs) zu verbessern, sollten der Handelsname und die Chargennummer des angewendeten ESAs deutlich in die Patientenakte eingetragen (oder festgelegt) werden.

Patienten sollen nur unter geeigneter Überwachung von einer ESA auf ein anderes umgestellt werden.

Erythroblastopenie (PRCA)

Über das Auftreten einer Antikörper-vermittelten Erythroblastopenie (PRCA) wurde nach monate- bis jahrelanger Behandlung mit Epoetinen berichtet. Ebenfalls traten Fälle bei Patienten mit Hepatitis C auf, die mit Interferon und Ribavirin behandelt wurden, während ESAs begleitend eingesetzt wurden. Silapo ist für die Behandlung einer Anämie, die mit Hepatitis C assoziiert ist, nicht zugelassen.

Bei Patienten mit plötzlichem Wirkverlust, definiert als Verminderung der Hämoglobinwerte (1 – 2 g/dl pro Monat) mit erhöhtem Bedarf an Transfusionen, sollte der Retikulozytenwert bestimmt und die üblichen Ursachen für ein Nichtansprechen (z. B. Eisen-, Folsäure- oder Vitamin-B12-Mangel, Aluminiumintoxikation, Infektionen oder Entzündungen, Blutverlust, Hämolyse und Knochenmarkfibrose jeglicher Genese) abgeklärt werden.

Bei einer paradoxen Verminderung der Hämoglobinwerte und der Entwicklung einer schweren Anämie, die mit einem erniedrigten Retikulozytenwert einhergeht, sollte die Behandlung mit Silapo sofort abgesetzt und die Anti-Erythropoetin-Antikörper bestimmt werden. Eine Untersuchung des Knochenmarks zur Diagnose einer PRCA sollte ebenfalls erwogen werden.

Aufgrund des Risikos einer Kreuzreaktion sollte keine andere ESA-Therapie begonnen werden.

Behandlung der symptomatischen Anämie bei Erwachsenen und Kindern mit chronischer Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, die mit Silapo behandelt werden, sollten regelmäßige Hämoglobin-Bestimmungen durchgeführt werden, bis ein stabiler Hämoglobin-Wert erreicht wird. Dieser soll danach in regelmäßigen Abständen überprüft werden.

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz sollte der Hämoglobinanstieg ungefähr 1 g/dl (0,62 mmol/l) pro Monat betragen und 2 g/dl (1,25 mmol/l) pro Monat nicht überschreiten, um das Risiko der Zunahme eines Bluthochdrucks zu minimieren.

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz sollte die Hämoglobin-Erhaltungskonzentration den oberen Grenzwert des in Abschnitt 4.2 angegebenen Bereichs der Hämoglobinkonzentration nicht überschreiten. In klinischen Studien wurde ein erhöhtes Risiko hinsichtlich Tod und schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse beobachtet, wenn ESAs angewendet wurden, um eine Hämoglobinkonzentration von mehr als 12 g/dl (7,5 mmol/l) zu erreichen.

Kontrollierte klinische Studien haben keinen signifikanten Nutzen gezeigt, der der Anwendung von Epoetinen zuzuschreiben ist, wenn die Hämoglobinkonzentration über den Wert erhöht ist, der für die Kontrolle der Anämie symptomatisch und zur Vermeidung von Bluttransfusionen notwendig ist.

Vorsicht ist geboten, wenn die Silapo-Dosis bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz gesteigert wird, da hohe kumulierte Epoetin-Dosen mit einem gesteigerten Mortalitätsrisiko, schwerwiegenden kardiovaskulären und zerebrovaskulären Ereignissen assoziiert sein können. Bei Patienten, die ein schlechtes Ansprechen des Hämoglobinwertes auf Epoetin zeigen, sollten alternative Gründe für das schlechte Ansprechen bedacht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, denen Silapo subkutan gegeben wird, sollten regelmäßige Kontrollen hinsichtlich eines Wirkverlustes, definiert als ein Nicht- oder vermindertes

Ansprechen auf eine Behandlung mit Silapo bei Patienten, die zuvor auf eine solche Therapie angesprochen haben, durchgeführt werden. Dies zeigt sich durch eine anhaltende Verminderung der Hämoglobinwerte trotz Steigerung der Silapo-Dosis (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Anwendung von Silapo in längeren Dosierungsintervallen (länger als einmal wöchentlich) können bei einigen Patienten möglicherweise keine ausreichenden Hämoglobinwerte aufrechterhalten werden (siehe Abschnitt 5.1), so dass eine Erhöhung der Silapo-Dosis erforderlich werden kann. Die Hämoglobinwerte sind regelmäßig zu kontrollieren.

Shuntthrombosen sind insbesondere bei Hämodialysepatienten aufgetreten, die eine Tendenz zur Hypotonie aufweisen oder deren arteriovenöse Fisteln Komplikationen aufweisen (z. B. Stenosen, Aneurysmen, etc.). Eine frühzeitige Shuntkorrektur und Thromboseprophylaxe durch die Gabe von z.B. Acetylsalicylsäure wird bei diesen Patienten empfohlen.

In Einzelfällen wurde über Hyperkaliämie berichtet, jedoch konnte ein Kausalzusammenhang nicht festgestellt werden. Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz sollten die Serumelektrolyte überwacht werden. Bei erhöhtem oder ansteigendem Kaliumwert sollte zusätzlich zu einer geeigneten Behandlung der Hyperkaliämie erwogen werden, die Silapo-Therapie bis zur Normalisierung der Kaliumwerte zu unterbrechen.

Aufgrund des Anstiegs des Hämatokrits im Rahmen der Silapo-Behandlung ist häufig eine Erhöhung der Heparin-Dosis während der Dialyse notwendig. Ein Verschluss des Dialysesystems ist bei nicht optimaler Heparinisierung möglich.

Nach zurzeit vorliegenden Erkenntnissen wird durch die Behandlung der Anämie mit Silapo bei Erwachsenen mit Niereninsuffizienz, die noch nicht dialysepflichtig sind, das Fortschreiten der Niereninsuffizienz nicht beschleunigt.

Behandlung von Patienten mit chemotherapieinduzierter Anämie

Bei Tumorpatienten, die mit Silapo behandelt werden, sollten regelmäßig Hämoglobin-Bestimmungen durchgeführt werden, bis ein stabiler Hämoglobin-Wert erreicht ist. Dieser soll danach in regelmäßigen Abständen überprüft werden.

Epoetine sind Wachstumsfaktoren, die primär die Bildung von Erythrozyten anregen. Erythropoetinrezeptoren können auf der Oberfläche verschiedener Tumorzellen exprimiert werden. Wie bei allen Wachstumsfaktoren gibt es Bedenken, dass Epoetine das Wachstum von Tumoren anregen könnten.

Eine Bedeutung von ESAs bei der Tumorprogression oder bei einer verkürzten progressionsfreien Überlebenszeit kann nicht ausgeschlossen werden. In kontrollierten klinischen Studien war die Anwendung von Epoetin alfa und anderen ESAs mit einer verkürzten Zeit bis zur Tumorprogression oder mit einer verkürzten Gesamtüberlebenszeit verbunden:

- eine verkürzte Zeit bis zur Tumorprogression bei Patienten mit fortgeschrittenen Kopf-Halstumoren, die eine Strahlentherapie erhielten und bei denen eine Hämoglobinkonzentration über 14 g/dl (8,7 mmol/l) angestrebt wurde.
- eine verkürzte Gesamtüberlebenszeit und erhöhte Zahl an Todesfällen, zurückzuführen auf eine Tumorprogression nach 4 Monaten, bei Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs, die eine Chemotherapie erhielten und bei denen Hämoglobinwerte von 12 bis 14 g/dl (7,5 bis 8,7 mmol/l) angestrebt wurden.
- ein erhöhtes Sterberisiko bei Patienten mit einer aktiven malignen Erkrankung, die weder eine Chemo- noch eine Strahlentherapie erhielten und bei denen eine Hämoglobinkonzentration von 12 g/dl (7,5 mmol/l) angestrebt wurde. ESAs sind für die Anwendung in dieser Patientenpopulation nicht indiziert.
- in einer Primär-Analyse wurde in der Epoetin-alfa plus SOC (*standard of care*)-Gruppe eine 9 %ige Erhöhung des Risikos für PD (*documented progressive disease*) oder Tod beobachtet und ein um 15 % erhöhtes Risiko, welches bei Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs, die eine

Chemotherapie erhielten und bei denen eine Hämoglobinkonzentration zwischen 10 und 12 g/dl (6,2 und 7,5 mmol/l) angestrebt wurde, statistisch nicht ausgeschlossen werden kann.

In Anbetracht des oben Genannten sollten in manchen klinischen Situationen Bluttransfusionen die bevorzugte Behandlung für das Management einer Anämie bei Tumorpatienten sein. Die Entscheidung für die Gabe einer rekombinanten Erythropoetin-Behandlung sollte auf einer Nutzen-Risiko-Bewertung unter Einbeziehung des jeweiligen Patienten erfolgen, welche den speziellen klinischen Kontext berücksichtigen sollte. Faktoren, die bei dieser Beurteilung berücksichtigt werden sollten, sollten die Art des Tumors und sein Stadium, das Ausmaß der Anämie, die Lebenserwartung, die Umgebung, in der der Patient behandelt wird, und die Präferenz des Patienten einschließen (siehe Abschnitt 5.1).

Bei Tumorpatienten unter Chemotherapie, die möglicherweise transfundiert werden müssen, sollte für die Beurteilung der Therapieeffizienz von Silapo eine 2- bis 3-wöchige Verzögerung zwischen ESA-Gabe und der Erythropoetin-Antwort berücksichtigt werden.

Patienten, die präoperativ an einem autologen Blutspendeprogramm teilnehmen

Alle speziellen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen, die mit einem autologen Blutspendeprogramm assoziiert sind, insbesondere routinemäßiger Volumenersatz, sollten berücksichtigt werden.

Patienten, bei denen ein großer elektiver orthopädischer Eingriff vorgesehen ist

Fremdblutsparende Maßnahmen sollten bei operativen Eingriffen immer zum Einsatz kommen.

Patienten, die sich einem elektiven orthopädischen Eingriff unterziehen, haben ein erhöhtes Risiko für thrombotische und vaskuläre Erkrankungen, besonders bei einer zugrundeliegenden kardiovaskulären Erkrankung. Daher sollte insbesondere bei diesen Patienten eine angemessene Thromboseprophylaxe erfolgen. Zusätzlich sollten spezielle Vorsichtsmaßnahmen bei Patienten mit Disposition für tiefe Venenthrombosen ergriffen werden. Des Weiteren kann bei Patienten mit einem Ausgangshämoglobinwert von > 13 g/dl ($> 8,1$ mmol/l) nicht ausgeschlossen werden, dass eine Silapo-Behandlung mit einem erhöhten Risiko postoperativer Thrombose-/Gefäßereignisse einhergeht. Silapo sollte daher nicht bei Patienten mit einem Ausgangshämoglobinwert von > 13 g/dl ($> 8,1$ mmol/l) eingesetzt werden.

Dieses Arzneimittel enthält bis zu 0,5 mg Phenylalanin pro Dosiereinheit. Phenylalanin kann schädlich sein für Patienten mit Phenylketonurie, einer seltenen angeborenen Erkrankung, bei der sich Phenylalanin anreichert, weil der Körper es nicht ausreichend abbauen kann.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosiereinheit, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es gibt keine Hinweise, dass die Behandlung mit Erythropoetin Einfluss auf die Verstoffwechslung anderer Arzneimittel hat.

Arzneimittel mit Erythropoese-hemmender Wirkung können das Ansprechen auf Silapo vermindern.

Da Ciclosporin an Erythrozyten gebunden wird, besteht potenziell die Möglichkeit einer Wechselwirkung. Wird Silapo zusammen mit Ciclosporin angewendet, sollten die Blutspiegel von Ciclosporin kontrolliert und die Ciclosporindosis dem steigenden Hämatokrit angepasst werden.

Aus *in vitro*-Untersuchungen an Tumorgeweben ergeben sich keine Hinweise auf eine Wechselwirkung zwischen Silapo und G-CSF oder GM-CSF bezüglich hämatologischer Differenzierung oder Proliferation.

Bei erwachsenen Frauen mit metastasiertem Brustkrebs hatte die gleichzeitige subkutane Gabe von 40 000 I.E./ml Epoetin alfa und 6 mg/kg KG Trastuzumab keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Trastuzumab.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur begrenzt Daten zur Anwendung von Epoetin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Demzufolge darf Silapo in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen gegenüber dem möglichen Risiko für den Fötus überwiegt. Die Anwendung von Silapo wird bei Schwangeren, die an einem autologen Blutspendeprogramm teilnehmen, nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob exogenes Epoetin zeta in die Muttermilch ausgeschieden wird. Silapo sollte mit Vorsicht bei stillenden Frauen angewendet werden. Eine Entscheidung ob das Stillen fortgeführt/unterbrochen oder die Therapie mit Silapo fortgeführt/unterbrochen werden sollte, sollte unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Therapie für die Frau getroffen werden.

Die Anwendung von Silapo wird bei stillenden Frauen, die an einem autologen Blutspendeprogramm teilnehmen, nicht empfohlen.

Fertilität

Zu potentiellen Auswirkungen von Silapo auf die Fertilität von Männern oder Frauen wurden keine Studien durchgeführt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen wurden keine Studien durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigste Nebenwirkung während der Therapie mit Epoetin alfa ist ein dosisabhängiger Blutdruckanstieg bzw. die Verschlechterung einer bereits bestehenden Hypertonie. Eine Überwachung des Blutdrucks, insbesondere bei Therapiebeginn, sollte durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die häufigsten in klinischen Studien mit Epoetin alfa beobachteten Nebenwirkungen waren Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Fieber und Kopfschmerzen. Grippeähnliche Symptome können insbesondere zu Beginn der Behandlung auftreten.

In Studien mit verlängerten Dosisintervallen bei erwachsenen Patienten mit noch nicht dialysepflichtiger Niereninsuffizienz wurde über eine Kongestion der Atemwege berichtet; diese umfasste eine Kongestion der oberen Atemwege und der Nase sowie eine Nasopharyngitis.

Bei mit ESAs behandelten Patienten wurde eine erhöhte Inzidenz thrombovaskulärer Ereignisse (TVEs) beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Von insgesamt 3 417 Probanden in 25 randomisierten, placebo- oder Standardtherapie-kontrollierten Doppelblindstudien wurden 2 094 mit Anämie in die Beurteilung des allgemeinen Sicherheitsprofils von Epoetin alfa einbezogen. Dabei handelte es sich um 228 Epoetin-alfa-behandelte Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (CRF) aus 4 Studien zu dieser Erkrankung (2 Studien mit noch nicht dialysepflichtigen Patienten [n = 131 behandelte CRF-Patienten] und 2 Studien mit Patienten unter

Dialyse [n = 97 behandelte CRF-Patienten]), 1 404 behandelte Tumorpatienten aus 16 Studien zu chemotherapieinduzierter Anämie, 147 behandelte Patienten aus 2 Studien zur autologen Blutspende, 213 behandelte Patienten aus 1 Studie im perioperativen Setting sowie 102 behandelte Patienten in 2 Studien zu MDS. Nebenwirkungen, die von den im Rahmen dieser Studien mit Epoetin alfa behandelten Patienten mit einer Häufigkeit von $\geq 1\%$ angegeben wurden, werden in der nachfolgenden Tabelle aufgelistet.

Die Häufigkeitsangaben sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

MedDRA-Systemorganklasse	Nebenwirkung (Ebene der bevorzugten Bezeichnung)	Häufigkeit
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Erythroblastopenie ³ , Thrombozythämie	Selten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hyperkaliämie ¹	Gelegentlich
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit ³	Gelegentlich
	Anaphylaktische Reaktion ³	Selten
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Häufig
	Krampfanfälle	Gelegentlich
Gefäßerkrankungen	Hypertonie, venöse und arterielle Thrombosen ²	Häufig
	Hypertensive Krise ³	Nicht bekannt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten	Häufig
	Kongestion der Atemwege	Gelegentliche
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen	Sehr häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ausschlag	Häufig
	Urtikaria ³	Gelegentlich
	Angioneurotisches Ödem ³	Nicht bekannt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Arthralgie, Knochenschmerzen, Myalgie, Schmerzen in den Extremitäten	Häufig
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	Akute Porphyrie ³	Selten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber	Sehr häufig
	Schüttelfrost, grippeähnliche Symptome, Reaktion an der Injektionsstelle, periphere Ödeme	Häufig
	Arzneimittel unwirksam ³	Nicht bekannt
Untersuchungen	Erythropoetin-Antikörper positiv	Selten

¹ Häufig unter Dialyse

² Einschließlich arterieller und venöser sowie tödlicher und nicht-tödlicher Ereignisse wie z. B. tiefe Venenthrombosen, Lungenembolien, Netzhautthrombosen, arterielle Thrombosen (einschließlich Myokardinfarkte), zerebrovaskuläre Insulte (einschließlich Hirninfarkte und Hirnblutungen), transitorische ischämische Attacken, Shuntthrombosen (auch an den Dialysegeräten) sowie Thrombosen in arteriovenösen Shunt-Aneurysmen

³ Nähere Beschreibung im folgenden Abschnitt und/oder in Abschnitt 4.4.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Über Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hautausschlag (einschließlich Urtikaria), anaphylaktische Reaktionen und angioneurotische Ödeme wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Es wurde über schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen (SCARs), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxisch epidermaler Nekrolyse (TEN), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, im Zusammenhang mit Epoetin-Behandlungen berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Hypertensive Krisen mit Enzephalopathie und Krampfanfällen, die unverzüglicher ärztlicher Hilfe und einer intensivmedizinischen Betreuung bedurften, traten unter der Behandlung mit Epoetin alfa auch bei Patienten auf, die zuvor einen normalen oder niedrigen Blutdruck aufwiesen. Als mögliches Warnsignal sind insbesondere plötzlich einsetzende, stechende, migräneartige Kopfschmerzen zu beachten (siehe Abschnitt 4.4).

Sehr selten (< 1/10 000 Fälle pro Patientenjahr) wurde nach monate- bis jahrelanger Behandlung mit Epoetinen eine Antikörper-vermittelte Erythroblastopenie beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). Es wurden mehr Fälle im Zusammenhang mit der subkutanen Anwendung (s.c.) berichtet, als mit der intravenösen Anwendung (i.v.).

Behandlung erwachsener Patienten mit Niedrigrisiko-MDS (niedrig oder intermediär-1)

In der randomisierten, Placebo-kontrollierten, multizentrischen Doppelblindstudie entwickelten 4 Patienten (4,7 %) TVEs (plötzlicher Tod, ischämischer Schlaganfall, Embolie und Phlebitis). Alle TVEs traten in der mit Epoetin alfa behandelten Gruppe in den ersten 24 Wochen der Studie auf. Bei drei Fällen wurde ein TVE bestätigt, während im verbleibenden Fall (plötzlicher Tod) das thromboembolische Ereignis nicht bestätigt wurde. Zwei Patienten wiesen signifikante Risikofaktoren auf (Vorhofflimmern, Herzinsuffizienz und Thrombophlebitis).

Kinder und Jugendliche mit chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialyse

Von Kindern und Jugendlichen mit chronischer Niereninsuffizienz unter Dialyse liegen nur in begrenztem Umfang im Rahmen klinischer Studien erhobene oder nach der Zulassung gewonnene Daten vor. Speziell in diesen Altersgruppen auftretende Nebenwirkungen, die in der obigen Tabelle nicht angeführt oder mit der zugrundeliegenden Erkrankung nicht übereinstimmend sind, wurden bei dieser Patientengruppe nicht berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die therapeutische Breite von Erythropoetin ist sehr groß. Überdosierung von Erythropoetin kann zu Wirkungen führen, die die pharmakologischen Effekte des Hormons noch weiter verstärken können. Bei exzessiv hohen Hämoglobinkonzentrationen kann eine Phlebotomie durchgeführt werden. Zusätzliche supportive Maßnahmen sollten nach Bedarf durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Antianämika, Erythropoetin
ATC-Code: B03XA01

Silapo ist ein biologisch / biotechnologisch hergestelltes Arzneimittel, das im Wesentlichen einem bereits zugelassenen Arzneimittel gleicht. Ausführliche Informationen sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Wirkmechanismus

Erythropoetin (EPO) ist ein Glycoprotein-Hormon, das primär in der Niere als Reaktion auf eine Hypoxie gebildet wird und als zentraler Regulator der Erythrozytenneubildung fungiert. EPO ist an allen Phasen der Erythropoese beteiligt, wobei es seine Hauptwirkung auf der Ebene der Erythrozyten-Vorläuferzellen entfaltet. Nach der Bindung von EPO an seinen Rezeptor auf der Zellmembran aktiviert es Signaltransduktionswege, die ihrerseits die Apoptose modifizieren und die Erythrozytenproliferation stimulieren. Rekombinantes humanes EPO (Epoetin zeta), das in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters exprimiert wird, weist eine mit dem menschlichen renalen EPO identische Sequenz von 165 Aminosäuren auf; mittels funktioneller Untersuchungsmethoden lassen sich die beiden Moleküle nicht voneinander unterscheiden. Das apparente Molekulargewicht von Erythropoetin beträgt 32 000 bis 40 000 Dalton.

Erythropoetin ist ein Wachstumsfaktor, das hauptsächlich die Bildung von Erythrozyten stimuliert. Erythropoetin-Rezeptoren können auf der Oberfläche verschiedener Tumorzellen exprimiert werden.

Pharmakodynamische Wirkungen

Gesunde Probanden

Nach Einzeldosen von Epoetin alfa (20 000 bis 160 000 I.E. subkutan) zeigte sich hinsichtlich der untersuchten pharmakodynamischen Marker (Retikulozyten, Erythrozyten und Hämoglobinwerte) ein dosisabhängiges Ansprechen. Der prozentuale Retikulozytenanteil wies hierbei ein klares Konzentrations-Zeit-Profil im Hinblick auf den Spitzenwert und den Abfall auf den Ausgangswert auf. Für die Erythrozyten- und Hämoglobinwerte wurde ein weniger klar akzentuiertes Profil beobachtet. Im Allgemeinen stiegen alle pharmakodynamischen Marker linear mit steigender Dosis an und erreichten bei den höchsten Dosen auch ein maximales Ansprechen.

In weiteren pharmakodynamischen Studien wurde die Gabe von einmal wöchentlich 40 000 I.E. mit der von dreimal wöchentlich 150 I.E./kg KG verglichen. Ungeachtet bestimmter Unterschiede in den Konzentrations-Zeit-Kurven war das pharmakodynamische Ansprechen (gemessen am prozentualen Anteil der Retikulozyten, des Hämoglobins und an der Gesamtzahl der Erythrozyten) unter beiden Dosierungen ähnlich. Ergänzende Studien verglichen die jeweils subkutane Gabe von einmal wöchentlich 40 000 I.E. Epoetin alfa mit der von zweiwöchentlich 80 000 bis 120 000 I.E. Auf Grundlage der Ergebnisse dieser pharmakodynamischen Studien mit gesunden Probanden scheint die einmal wöchentliche Gabe von 40 000 I.E. im Hinblick auf die Erythropoese wirksamer zu sein als die Gabe alle zwei Wochen, auch wenn bei wöchentlicher und zweiwöchentlicher Gabe eine ähnliche Retikulozytenproduktion beobachtet wurde.

Chronische Niereninsuffizienz

Für Epoetin alfa konnte eine Stimulation der Erythropoese bei anämischen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz nachgewiesen werden; dies betraf sowohl Dialysepatienten als auch noch nicht dialysepflichtige Patienten. Der erste Anhalt für ein Ansprechen ist ein Anstieg der Retikulozyten innerhalb von 10 Tagen, gefolgt von einem Anstieg der Erythrozytenzahl, des Hämoglobin- und des Hämatokritwertes, der gewöhnlich innerhalb von 2 bis 6 Wochen eintritt. Das Ansprechen des Hämoglobinwertes variiert interindividuell und kann durch bestehende Eisenreserven und Begleiterkrankungen beeinflusst werden.

Chemotherapieinduzierte Anämie

Die dreimal wöchentliche oder einmal wöchentliche Gabe von Epoetin alfa bewirkte bei anämischen Tumorpatienten unter Chemotherapie nach dem ersten Monat der Behandlung einen Anstieg des Hämoglobins und eine Reduktion des Transfusionsbedarfs.

In einer Studie wurden die Gabe von dreimal wöchentlich 150 I.E./kg KG und die von einmal wöchentlich 40 000 I.E. bei gesunden Probanden und anämischen Tumorpatienten miteinander verglichen. Die Zeitprofile der Veränderungen des prozentualen Anteils der Retikulozyten, des Hämoglobin- und des Erythrozytenwertes waren unter beiden Dosierungen bei den Gesunden wie auch bei den anämischen Tumorpatienten ähnlich. Die AUCs der entsprechenden pharmakodynamischen Parameter stimmten unter dreimal wöchentlich 150 I.E./kg KG und einmal

wöchentlich 40 000 I.E. bei den gesunden Probanden und den anämischen Tumorpatienten ebenfalls überein.

Erwachsene, die an einem autologen Blutspendeprogramm teilnahmen

Epoetin alfa erwies sich als wirksam sowohl im Hinblick auf die Neubildung von Erythrozyten zugunsten der Eigenblutgewinnung als auch bezüglich der Begrenzung des Hämoglobinabfalls bei Patienten vor einem geplanten großen elektiven Eingriff, bei denen eine bedarfsgerechte Eigenblutspende nicht zu erwarten war. Die stärksten Effekte wurden bei Patienten mit niedrigem Hämoglobinwert (≤ 13 g/dl; 8,1 mmol/l) beobachtet.

Behandlung von erwachsenen Patienten vor einem großen elektiven orthopädischen Eingriff

Bei Patienten mit einem geplanten großen elektiven orthopädischen Eingriff und einem Ausgangs-Hämoglobinwert von > 10 bis ≤ 13 g/dl konnte gezeigt werden, dass Epoetin alfa das Risiko für eine Fremdbluttransfusion reduziert und die Erholung der Erythropoese fördert (höhere Hämoglobin- und Hämatokritwerte und gesteigerte Retikulozytenzahl).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Chronische Niereninsuffizienz

Epoetin alfa wurde in klinischen Studien an anämischen Erwachsenen mit chronischer Niereninsuffizienz (sowohl unter Hämodialyse als auch bei nicht dialysepflichtigen Patienten) bezüglich der Behandlung einer Anämie und der Erhaltung des Hämatokrits innerhalb eines Zielbereiches von 30 bis 36 % untersucht.

In klinischen Studien reagierten ca. 95 % der Patienten auf eine Anfangsdosis von dreimal wöchentlich 50 bis 150 I.E./kg KG mit einem klinisch signifikanten Anstieg des Hämatokrits. Nach etwa zwei Behandlungsmonaten benötigten praktisch alle Patienten keine weiteren Transfusionen. Nach dem Erreichen des Zielhämatokrits wurde die Erhaltungsdosis für jeden Patienten individuell ermittelt.

In den drei größten klinischen Studien mit erwachsenen Hämodialysepatienten betrug die für eine Stabilisierung des Hämatokrits zwischen 30 und 36 % erforderliche mediane Erhaltungsdosis ca. 75 I.E./kg KG dreimal wöchentlich.

In einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten multizentrischen Studie zur Lebensqualität von Hämodialysepatienten konnte gegenüber der Placebo-Gruppe bei den mit Epoetin alfa behandelten Patienten nach sechsmonatiger Behandlung eine klinisch und statistisch signifikante Verbesserung im Hinblick auf Erschöpfung, körperliche Beschwerden, persönliche Beziehungen und Depression (Kidney Disease Questionnaire) nachgewiesen werden. Die Patienten in der mit Epoetin alfa behandelten Gruppe nahmen zudem an einer offenen Verlängerungsstudie teil, in der eine Verbesserung der Lebensqualität über einen Zeitraum von weiteren 12 Monaten nachgewiesen werden konnte.

Erwachsene Patienten mit noch nicht dialysepflichtiger Niereninsuffizienz

In klinischen Studien mit noch nicht dialysepflichtigen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, die mit Epoetin alfa behandelt wurden, betrug die durchschnittliche Behandlungsdauer knapp 5 Monate. Diese Patienten sprachen auf die Behandlung mit Epoetin alfa ähnlich an wie die Dialysepatienten. Die noch nicht dialysepflichtigen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz zeigten einen dosisabhängigen und anhaltenden Hämatokrit-Anstieg, sowohl bei intravenöser als auch bei subkutaner Gabe von Epoetin alfa. Beide Applikationsarten von Epoetin alfa führten zu einem ähnlichen Anstieg des Hämatokritwertes. Darüber hinaus konnten mit Epoetin-alfa-Dosen von 75 bis 150 I.E./kg/Woche über einen Zeitraum von bis zu 6 Monaten Hämatokritwerte von 36 bis 38 % aufrechterhalten werden.

In zwei Studien zu erweiterten Dosisintervallen von Epoetin alfa (dreimal pro Woche, einmal pro Woche, einmal alle 2 Wochen sowie einmal alle 4 Wochen) konnten bei einigen Patienten mit längeren Dosisintervallen keine adäquaten Hämoglobinwerte aufrechterhalten werden, so dass die

diesbezüglich im Studienprotokoll definierten Abbruchkriterien erreicht wurden (0 % in den Gruppen mit einmal wöchentlicher Gabe, 3,7 % in den Gruppen mit zweiwöchentlicher Gabe und 3,3 % in den Gruppen mit vierwöchentlicher Gabe).

In einer randomisierten prospektiven Studie (CHOIR) wurden 1.432 anämische, nicht dialysepflichtige Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz untersucht. Die Patienten erhielten eine Behandlung mit Epoetin alfa, mit der der Hämoglobinwert dauerhaft auf 13,5 g/dl (oberhalb der empfohlenen Hämoglobinkonzentration) oder auf 11,3 g/dl eingestellt werden sollte. Ein schwerwiegendes kardiovaskuläres Ereignis (Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz) trat bei 125 (18 %) der 715 Patienten in der Gruppe mit dem höheren Hämoglobinwert gegenüber 97 (14 %) der 717 Patienten in der Gruppe mit dem niedrigeren Hämoglobinwert auf (Hazard Ratio [HR] 1,3, 95 % KI: 1,0; 1,7, p = 0,03).

Gepoolte post-hoc Analysen klinischer Studien mit ESAs sind bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (dialysepflichtige, nicht-dialysepflichtige, diabetische und nicht-diabetische Patienten) durchgeführt worden. Eine Tendenz zu erhöhtem Risiko beurteilt für Mortalität aller Ursachen, kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse, die mit höheren kumulierten ESA-Dosen assoziiert sind, wurde unabhängig vom Diabetes- oder Dialysestatus beobachtet (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Behandlung von Patienten mit chemotherapieinduzierter Anämie

Epoetin alfa wurde auch in klinischen Studien mit erwachsenen anämischen Tumorpatienten mit lymphatischen und soliden Tumoren sowie mit Patienten unter verschiedenen Chemotherapie-Regimen inkl. Platin-haltiger und nicht-Platin-haltiger Therapien untersucht. In diesen Studien konnte nachgewiesen werden, dass Epoetin alfa sowohl bei dreimal als auch bei einmal wöchentlicher Gabe nach einmonatiger Therapie bei anämischen Tumorpatienten den Hämoglobinwert erhöhte und den Transfusionsbedarf reduzierte. In einigen Studien schloss sich an die Doppelblindphase eine offene Phase an, in der alle Patienten Epoetin alfa erhielten und eine Aufrechterhaltung der Wirkung beobachtet wurde.

Die verfügbaren Daten deuten darauf hin, dass Patienten mit hämatologischen Neoplasien ebenso auf die Behandlung mit Epoetin alfa ansprechen wie Patienten mit soliden Tumoren; ebenso sprechen Patienten mit oder ohne Infiltration des Knochenmarks vergleichbar auf eine Epoetin-alfa-Therapie an. Die Vergleichbarkeit zwischen den Epoetin-alfa- und den Placebo-Gruppen im Hinblick auf die Intensität der Chemotherapie konnte in den Chemotherapiestudien anhand einer vergleichbaren Neutrophilen-AUC bei den mit Epoetin alfa und den mit Placebo behandelten Patienten nachgewiesen werden; auch war der Anteil der Patienten, bei denen die absolute Neutrophilenzahl auf unter 500 bis 1 000 Zellen/ μ l abfiel, in den mit Epoetin alfa und den mit Placebo behandelten Gruppen ähnlich.

In einer prospektiven, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie, die an 375 anämischen Patienten mit verschiedenen nicht-myeloischen Tumoren mit Nicht-Platinhaltiger Chemotherapie durchgeführt wurde, zeigte sich eine signifikante Reduktion der anämiebedingten Folgeerscheinungen (beispielsweise Fatigue/Erschöpfung, verminderte Leistungsfähigkeit und Aktivitätseinschränkung). Diese Folgeerscheinungen wurden mit folgenden Instrumenten und Skalen ermittelt: *Functional Assessment of Cancer Therapy Anemia (FACT-An) General Scale*, *FACT-An Fatigue Scale* und *Cancer Linear Analogue Scale (CLAS)*. Zwei weitere, kleinere, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studien konnten keine signifikante Verbesserung der mit EORTC-QLQ-C30 Scale oder CLAS ermittelten Lebensqualität zeigen.

In fünf großen kontrollierten Studien, die insgesamt 2.833 Patienten einschlossen, wurden das Überleben und die Tumorprogression untersucht. Vier dieser fünf Studien waren doppelblind, Placebo-kontrolliert, eine Studie war offen. In diesen Studien wurden einerseits Patienten rekrutiert, die mit Chemotherapie behandelt wurden (zwei Studien), andererseits Patientenpopulationen, bei denen ESAs nicht indiziert sind:

Patienten mit Tumoranämie, die keine Chemotherapie erhalten, und Patienten mit Kopf- und Halstumoren, die eine Radiotherapie erhalten. Bei zwei Studien betrug die Zielhämoglobinkonzentration > 13 g/dl (8,1 mmol/l), in den verbleibenden 3 Studien betrug diese

12 bis 14 g/dl (7,5 bis 8,7 mmol/l). In der offenen Studie gab es keinen Unterschied im Gesamtüberleben zwischen Patienten, die mit humanen rekombinanten Erythropoetinen behandelt wurden und der Kontrollgruppe. In den vier Placebo-kontrollierten Studien betrug die Hazard-Ratio für das Gesamtüberleben zwischen 1,25 und 2,47 zugunsten des Kontrollarms.

Diese Studien zeigten eine konsistente, nicht erklärbare, statistisch signifikante Erhöhung der Sterblichkeit im Vergleich zum Kontrollarm bei Patienten, die zur Behandlung ihrer Anämie, aufgrund unterschiedlicher, häufig auftretender Tumore, rekombinantes humanes Erythropoetin erhielten. Das Resultat bezüglich der Gesamtüberlebenszeit in diesen Studien ließ sich nicht allein durch die unterschiedliche Thromboseinzidenz und den damit verbundenen Komplikationen zwischen der Kontrollgruppe und der mit ESAs behandelten Gruppe erklären.

Zudem wurde eine patientenbasierte Analyse mit mehr als 13.900 Tumorpatienten (Chemo-, Radio-, Chemoradio- oder keine Therapie) durchgeführt, die an 53 kontrollierten klinischen Studien mit verschiedenen Epoetinen teilnahmen. Die Meta-Analyse der Daten des Gesamtüberlebens ergab einen Schätzwert für die Hazard Ratio von 1,06 zugunsten der Kontrollgruppe (95 % KI: 1,00, 1,12; 53 Studien und 13.933 Patienten) und 1,04 für die Krebspatientengruppe, die eine Chemotherapie erhielten (95 % KI: 0,97, 1,11; 38 Studien und 10.441 Patienten). Die Meta-Analyse zeigte ferner ein signifikant erhöhtes relatives Risiko für thromboembolische Ereignisse bei Krebspatienten, die rekombinante humane Erythropoetine erhielten (siehe Abschnitt 4.4).

Es wurde eine randomisierte, offene, multizentrische Studie mit 2.098 anämischen Frauen mit metastasiertem Brustkrebs durchgeführt, die eine Erstlinien- oder Zweitlinien-Chemotherapie erhielten. Dies war eine Nicht-Unterlegenheits-Studie, die dazu bestimmt war, ein um 15 % erhöhtes Risiko für eine Tumorprogression oder Tod durch Epoetin alfa plus SOC im Vergleich zu SOC alleine auszuschließen. Zum Zeitpunkt des klinischen Daten-Cut-off betrug das mediane progressionsfreie Überleben (PFS, *progression free survival*) je nach Beurteilung der Erkrankungsprogression durch den Prüfarzt 7,4 Monate in jedem Arm (HR 1,09; 95 % KI: 0,99; 1,20) und zeigte, dass das Studienziel nicht erreicht wurde. Im Epoetin alfa plus SOC-Arm erhielten signifikant weniger Patientinnen Erythrozyten-Transfusionen (5,8 % im Vergleich zu 11,4 %); allerdings hatten signifikant mehr Patientinnen im Epoetin alfa plus SOC-Arm thrombotische vaskuläre Ereignisse (2,8 % im Vergleich zu 1,4 %). Zum Zeitpunkt der abschließenden Analyse wurden 1.653 Todesfälle gemeldet. Das mediane Gesamtüberleben in der Epoetin alfa plus SOC-Gruppe betrug 17,8 Monate im Vergleich zu 18,0 Monaten in der Gruppe mit SOC allein (HR 1,07; 95 % KI: 0,97; 1,18). Die mediane Zeit bis zur Progression (TTP, *time to progression*) betrug, basierend auf der durch den Prüfarzt bestimmten Erkrankungsprogression (PD, *progressive disease*), in der Epoetin alfa plus SOC-Gruppe 7,5 Monate und in der Gruppe mit SOC alleine 7,5 Monate (HR 1,099; 95 % KI: 0,998; 1,210). Die mediane Zeit bis zur Progression (TTP) betrug, basierend auf der durch einen unabhängigen Untersuchungsausschuss (IRC, *Independent Review Committee*) bestimmten Erkrankungsprogression (PD), in der Epoetin alfa plus SOC-Gruppe 8,0 Monate und in der Gruppe mit SOC alleine 8,3 Monate (HR 1,033; 95 % KI: 0,924; 1,156).

Autologes Blutspendeprogramm

Die Wirkung von Epoetin alfa zur Erleichterung von Eigenblutspenden wurde bei Patienten mit niedrigem Hämatokrit (≤ 39 %, keine Eisenmangelanämie), bei denen eine große orthopädische Operation geplant war, im Rahmen einer Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie mit 204 Patienten sowie in einer einfach verblindeten, Placebo-kontrollierten Studie mit 55 Patienten untersucht.

In der Doppelblindstudie erhielten die Patienten über einen Zeitraum von 3 Wochen im Abstand von 3 bis 4 Tagen jeweils einmal täglich 600 I.E./kg KG Epoetin alfa oder Placebo intravenös (insgesamt 6 Dosen). Im Durchschnitt konnten die mit Epoetin alfa behandelten Patienten signifikant mehr Einheiten Eigenblut spenden (4,5 Einheiten) als die mit Placebo behandelten Patienten (3,0 Einheiten).

In der einfach verblindeten Studie erhielten die Patienten über einen Zeitraum von 3 Wochen im Abstand von 3 bis 4 Tagen jeweils einmal täglich entweder 300 I.E./kg KG oder 600 I.E./kg KG Epoetin alfa oder Placebo intravenös (insgesamt 6 Dosen). Die mit Epoetin alfa behandelten Patienten konnten hier ebenfalls signifikant mehr Einheiten Eigenblut spenden (Epoetin alfa 300 I.E./kg =

4,4 Einheiten; Epoetin alfa 600 I.E./kg = 4,7 Einheiten) als die mit Placebo behandelten Patienten (2,9 Einheiten).

Die Behandlung mit Epoetin alfa reduzierte im Vergleich zu den Patienten, die kein Epoetin alfa erhielten, das Risiko für eine Fremdblutexposition um 50 %.

Große elektive orthopädische Eingriffe

Der Einfluss von Epoetin alfa (300 I.E./kg KG oder 100 I.E./kg KG) auf den Bedarf an Fremdbluttransfusionen wurde im Rahmen einer placebokontrollierten klinischen Doppelblindstudie bei erwachsenen Patienten ohne Eisenmangel untersucht, bei denen eine große, elektive orthopädische Hüft- oder Knieoperation geplant war. Epoetin alfa wurde über einen Zeitraum von 10 Tagen präoperativ, am OP-Tag sowie über weitere vier Tage postoperativ jeweils subkutan gegeben. Die Patienten wurden nach ihrem Ausgangshämoglobin stratifiziert (≤ 10 g/dl, > 10 bis ≤ 13 g/dl und > 13 g/dl).

Epoetin alfa 300 I.E./kg KG reduzierte das Risiko für eine Fremdbluttransfusion bei den Patienten mit einem Ausgangshämoglobin von > 10 bis ≤ 13 g/dl signifikant. Sechzehn Prozent der mit Epoetin alfa 300 I.E./kg KG behandelten Patienten, 23 % der mit Epoetin alfa 100 I.E./kg KG behandelten Patienten und 45 % der mit Placebo behandelten Patienten benötigten eine Transfusion.

In einer offenen Parallelgruppen-Studie mit erwachsenen Patienten ohne Eisenmangel, die einen Ausgangshämoglobinwert von ≥ 10 bis ≤ 13 g/dl aufwiesen und bei denen eine große, elektive orthopädische Hüft- oder Knieoperation geplant war, wurden die beiden folgenden Dosierungsschemata miteinander verglichen: Epoetin alfa 300 I.E./kg KG subkutan täglich über einen Zeitraum von 10 Tagen präoperativ, am OP-Tag sowie über weitere vier Tage postoperativ vs. Epoetin alfa 600 I.E./kg KG subkutan einmal wöchentlich über einen Zeitraum von 3 Wochen präoperativ sowie am OP-Tag.

Vom Beginn der Behandlung bis zum Beginn der OP war der mittlere Hämoglobinanstieg in der Gruppe mit 600 I.E./kg KG wöchentlich (1,44 g/dl) doppelt so hoch wie der in der Gruppe mit 300 I.E./kg KG täglich (0,73 g/dl) beobachtete Wert. Die mittleren Hämoglobinwerte waren während der gesamten postoperativen Phase in beiden Behandlungsgruppen ähnlich.

Das in den beiden Behandlungsgruppen beobachtete erythropoetische Ansprechen führte zu ähnlichen Transfusionsraten (16 % in der Gruppe mit 600 I.E./kg KG wöchentlich und 20 % in der Gruppe mit 300 I.E./kg KG täglich).

Behandlung von erwachsenen Patienten mit Niedrigrisiko-MDS (niedrig oder intermediär-1)

In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten, multizentrischen Doppelblindstudie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Epoetin alfa bei erwachsenen anämischen Patienten mit Niedrigrisiko-MDS (niedrig oder intermediär-1) untersucht.

Die Patienten wurden nach ihrem Erythropoetin-Serum (sEPO)-Spiegel und nach ihrem bisherigen Transfusionsstatus zum Zeitpunkt der Voruntersuchung stratifiziert. Die wesentlichen Basismerkmale vor Therapiebeginn des < 200 mE/ml-Stratums werden in der folgenden Tabelle gezeigt.

Basismerkmale für Patienten mit sEPO < 200 mE/ml zum Zeitpunkt der Voruntersuchung		
	Randomisiert	
	Epoetin alfa	Placebo
Gesamt (N) ^b	85 ^a	45
Screening sEPO < 200 mE/ml (N)	71	39
Hämoglobin (g/l)		
N	71	39
Mittelwert	92,1 (8,57)	92,1 (8,51)
Medianwert	94,0	96,0
Bereich	(71, 109)	(69, 105)
95 %-KI für den Mittelwert	(90,1, 94,1)	(89,3, 94,9)
Vorhergehende Transfusionen		
N	71	39
Ja	31 (43,7 %)	17 (43,6 %)
≤ 2 Einheiten EK	16 (51,6 %)	9 (52,9 %)
> 2 und ≤ 4 Einheiten EK	14 (45,2 %)	8 (47,1 %)
> 4 Einheiten EK	1 (3,2 %)	0
Nein	40 (56,3 %)	22 (56,4 %)
^a Für einen Teilnehmer lagen keine sEPO-Daten vor.		
^b Im ≥ 200 mE/ml-Stratum waren 13 Patienten in der Epoetin alfa-Gruppe und 6 Teilnehmer in der Placebo-Gruppe.		

Das erythroide Ansprechen wurde gemäß den Kriterien der International Working Group (IWG) von 2006 definiert als entweder ein Anstieg der Hämoglobinkonzentration um $\geq 1,5$ g/dl gegenüber dem Ausgangswert oder eine Reduktion der transfundierten Erythrozyteneinheiten um mindestens 4 Einheiten alle 8 Wochen im Vergleich zu den 8 Wochen vor Therapiebeginn bei einer Ansprechdauer von mindestens 8 Wochen.

Ein erythroides Ansprechen in den ersten 24 Wochen der Studie wurde bei 27 von 85 (31,8 %) der Patienten in der mit Epoetin alfa behandelten Gruppe gegenüber 2 von 45 (4,4 %) der Patienten in der Placebo-Gruppe ($p < 0,001$) gezeigt. Alle ansprechenden Patienten befanden sich im Stratum, das bei der Voruntersuchung einen sEPO-Spiegel < 200 mE/ml hatte. In dieser Gruppe zeigten 20 von 40 (50 %) der Patienten ohne vorherige Transfusion ein erythroides Ansprechen während der ersten 24 Wochen, verglichen mit 7 von 31 (22,6 %) der Patienten mit vorheriger Transfusion (zwei Patienten mit vorheriger Transfusion erreichten den primären Endpunkt mit einer Reduktion der transfundierten Erythrozyteneinheiten um mindestens 4 Einheiten alle 8 Wochen im Vergleich zu den 8 Wochen vor Therapiebeginn).

Die mediane Zeit vom Therapiebeginn bis zur ersten Transfusion war in der mit Epoetin alfa behandelten Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe statistisch signifikant länger (49 vs. 37 Tage; $p = 0,046$). Nach 4 Behandlungswochen war die Zeit bis zur ersten Transfusion in der Gruppe mit Epoetin alfa weiter verlängert (142 vs 50 Tage, $p = 0,007$). Der prozentuale Anteil der transfundierten Patienten in der mit Epoetin alfa behandelten Gruppe sank auf 51,8 % in den 8 Wochen vor Therapiebeginn auf 24,7 % zwischen Woche 16 und Woche 24, während in der Placebo-Gruppe in den gleichen Zeiträumen eine Zunahme der Transfusionsrate von 48,9 % auf 54,1 % beobachtet wurde.

Kinder und Jugendliche

Chronische Niereninsuffizienz

Epoetin alfa wurde im Rahmen einer 52-wöchigen, offenen, nicht randomisierten klinischen Studie mit offenem Dosisbereich bei Kindern und Jugendlichen mit chronischer Niereninsuffizienz und Hämodialysebehandlung untersucht. Das mediane Alter der in die Studie aufgenommenen Patienten betrug 11,6 Jahre (Spannweite: 0,5 bis 20,1 Jahre).

Epoetin alfa wurde intravenös in einer Dosierung von 75 I.E./kg KG/Woche, verteilt auf 2 oder 3 separate Dosen, im Anschluss an die Dialyse gegeben; diese Dosierung wurde in Abständen von 4 Wochen um jeweils 75 I.E./kg KG/Woche (bis zu einem Maximum von 300 I.E./kg KG/Woche)

auffitriert, um einen Hämoglobinanstieg um 1 g/dl/Monat zu erzielen. Der angestrebte Bereich der Hämoglobinkonzentration lag zwischen 9,6 und 11,2 g/dl. 81 % der Patienten erreichten diesen Hämoglobinkonzentrationsbereich. Die mediane Zeit bis zum Erreichen des Zielwertes betrug 11 Wochen, die mediane Dosis bei Erreichen des Zielwertes betrug 150 I.E./kg KG/Woche. Von den Patienten, die den Zielwert erreichten, erhielten 90 % ein Dosisregime mit 3 Gaben pro Woche.

Nach 52 Wochen waren noch 57 % der Patienten in der Studie und erhielten eine mediane Dosis von 200 I.E./kg KG/Woche.

Klinische Daten für die subkutane Anwendung bei Kindern sind begrenzt. In 5 kleinen, offenen, unkontrollierten Studien (die Anzahl der Patienten variierte zwischen 9 – 22, insgesamt n = 72) wurde Epoetin alfa Kindern mit einer Startdosis von 100 I.E./kg KG/Woche bis 150 I.E./kg KG/Woche subkutan gegeben, mit der Möglichkeit diese auf bis zu 300 I.E./kg KG/Woche zu steigern. In diesen Studien waren die meisten Präodialysepatienten (n = 44), 27 Patienten unter Peritonealdialyse und 2 Patienten unter Hämodialyse in einem Alter zwischen 4 Monaten und 17 Jahren. Insgesamt zeigten diese Studien methodologische Einschränkungen, aber die Behandlung war mit einer positiven Entwicklung zu höheren Hämoglobinwerten assoziiert. Unerwartete Nebenwirkungen wurden nicht berichtet (siehe Abschnitt 4.2).

Chemotherapieinduzierte Anämie

Epoetin alfa 600 I.E./kg KG (einmal wöchentlich intravenös oder subkutan angewendet) wurde in einer randomisierten, doppel-blinden, Placebo-kontrollierten, 16-wöchigen Studie und in einer randomisierten, kontrollierten, offenen, 20-wöchigen Studie mit anämischen pädiatrischen Patienten untersucht, die eine myelosuppressive Chemotherapie für die Behandlung verschiedener nicht-myeloischer maligner Erkrankungen im Kindesalter erhielten.

In der 16-wöchigen Studie (n = 222) gab es bei den mit Epoetin alfa behandelten Patienten keinen statistisch signifikanten Effekt auf die von den Patienten oder von den Eltern berichteten Pädiatrischen *Quality of Life Inventory*- oder *Cancer Module-Scores* verglichen mit Placebo (primärer Wirksamkeitsendpunkt). Auch gab es zwischen der Epoetin alfa Gruppe und Placebo keine statistischen Unterschiede im Verhältnis der Patienten, die Erythrozyten-Transfusionen benötigten.

In der 20-wöchigen Studie (n = 225) wurde kein signifikanter Unterschied des primären Wirksamkeitsendpunktes beobachtet, d. h. im Verhältnis der Patienten, die eine Erythrozyten-Transfusion nach Tag 28 benötigten (62 % der mit Epoetin alfa behandelten Patienten versus 69 % der Patienten mit Standardtherapie).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

12 bis 18 Stunden nach subkutaner Injektion erreichen die Serumspiegel von Erythropoetin ein Maximum. Nach wiederholter, einmal wöchentlicher, subkutaner Gabe von 600 I.E./kg KG war keine Kumulation zu beobachten.

Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt bei gesunden Probanden nach subkutaner Gabe ca. 20 %.

Verteilung

Das mittlere Verteilungsvolumen betrug bei gesunden Probanden nach intravenöser Anwendung von 50 oder 100 I.E./kg KG 49,3 ml/kg. Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz lag das Verteilungsvolumen nach intravenöser Einmalgabe (12 I.E./kg KG) bei 57 – 107 ml/kg und nach wiederholter Gabe (48 – 192 I.E./kg KG) bei 42 – 64 ml/kg, d. h. das Verteilungsvolumen ist etwas größer als der Plasmaraum.

Elimination

Die Halbwertszeit von Erythropoetin beträgt nach wiederholter intravenöser Anwendung bei gesunden Probanden etwa 4 Stunden.

Die Halbwertszeit bei subkutaner Anwendung wird bei gesunden Probanden auf ca. 24 Stunden geschätzt.

Die mittlere CL/F betrug bei Gabe von dreimal wöchentlich 150 I.E./kg KG bzw. einmal wöchentlich 40 000 I.E. bei gesunden Probanden jeweils 31,2 resp. 12,6 ml/h/kg KG. Bei anämischen Tumorpatienten betrug die mittlere CL/F bei Gabe von dreimal wöchentlich 150 I.E./kg KG bzw. einmal wöchentlich 40 000 I.E. 45,8 bzw. 11,3 ml/h/kg KG. Bei den meisten anämischen Tumorpatienten war die CL/F unter einer zyklischen Chemotherapie bei subkutaner Gabe von einmal wöchentlich 40 000 I.E. bzw. dreimal wöchentlich 150 I.E./kg KG geringer als bei gesunden Probanden.

Linearität/Nicht-Linearität

Bei gesunden Probanden wurde nach intravenöser Anwendung von dreimal wöchentlich 150 und 300 I.E./kg KG ein dosisabhängiger Anstieg der Erythropoetin-Serumkonzentration beobachtet. Die subkutane Anwendung von Erythropoetin-Einzeldosen zwischen 300 und 2.400 I.E./kg KG ergab eine lineare Beziehung zwischen der angewendeten Dosis und der mittleren C_{max} sowie der mittleren AUC. Bei gesunden Probanden wurde eine inverse Beziehung zwischen der scheinbaren Clearance und der Dosis festgestellt.

In Studien zu verlängerten Dosierungsintervallen (einmal wöchentlich 40 000 I.E. und zweimal wöchentlich 80 000, 100 000 und 120 000 I.E.) wurde unter *steady-state*-Bedingungen eine lineare, aber nicht dosisproportionale Beziehung zwischen der angewendeten Dosis und der mittleren C_{max} sowie der mittleren AUC beobachtet.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Erythropoetine zeigen, unabhängig von der Art der Anwendung, eine dosisabhängige Wirkung auf die hämatologischen Parameter.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen mit chronischer Niereninsuffizienz wurde nach wiederholter intravenöser Gabe von Erythropoetin über eine Halbwertszeit von etwa 6,2 bis 8,7 Stunden berichtet. Das pharmakokinetische Profil von Erythropoetinen bei Kindern und Jugendlichen scheint dem bei Erwachsenen ähnlich zu sein.

Pharmakokinetische Daten in Neugeborenen sind begrenzt.

Eine Studie mit 7 Frühgeborenen mit sehr geringem Geburtsgewicht und 10 gesunden Erwachsenen, denen Erythropoetin intravenös gegeben wurde, deutete darauf hin, dass das Verteilungsvolumen bei Frühgeborenen ungefähr 1,5- bis 2-fach höher als bei gesunden Erwachsenen und die Clearance bei Frühgeborenen ungefähr 3-fach höher als bei gesunden Erwachsenen war.

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ist die Halbwertszeit von intravenös angewendetem Erythropoetin mit ca. 5 Stunden gegenüber gesunden Probanden leicht verlängert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Toxizitätsstudien mit wiederholter Anwendung war bei Hunden und Ratten, nicht jedoch bei Affen, die Epoetin-alfa-Therapie mit subklinischer Knochenmarkfibrose assoziiert. Knochenmarkfibrose ist eine bekannte Komplikation der chronischen Niereninsuffizienz beim Menschen und könnte auf einen sekundären Hyperparathyreoidismus oder unbekannte Faktoren zurückzuführen sein. In einer Studie an Hämodialysepatienten, die drei Jahre mit Epoetin alfa behandelt wurden, war die Inzidenz der Knochenmarkfibrose gegenüber der Kontrollgruppe mit Dialysepatienten, die nicht mit Epoetin alfa behandelt wurden, nicht erhöht.

Epoetin alfa induziert weder Genmutationen bei Bakterien (Ames-Test) noch Chromosomenaberrationen in Säugetierzellen, Micronuclei bei Mäusen oder eine Genmutation am HGPRT-Locus.

Langzeitstudien zur Kanzerogenität sind nicht durchgeführt worden. Widersprüchliche Literaturdaten auf der Grundlage von *in vitro*-Befunden aus humanen Tumorgewebeproben deuten auf eine tumorproliferierende Wirkung von Erythropoetinen hin. Die klinische Bedeutung dieser Befunde ist nicht geklärt.

In Zellkulturen menschlicher Knochenmarkszellen stimuliert Epoetin alfa spezifisch die Erythropoese, ohne die Leukopoese zu beeinflussen. Zytotoxische Auswirkungen von Epoetin alfa auf die Knochenmarkszellen waren nicht nachweisbar.

In tierexperimentellen Studien führte Epoetin alfa unter etwa dem 20-Fachen der für den Menschen empfohlenen wöchentlichen Dosis zu vermindertem fötalem Körpergewicht, verzögerter Ossifikation und erhöhter fötaler Mortalität. Diese Veränderungen werden als Folgen einer verminderten mütterlichen Gewichtszunahme interpretiert, deren Bedeutung für den Menschen unter therapeutischen Dosen unklar ist.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat
Natriumchlorid
Calciumchlorid-Dihydrat
Polysorbat 20
Glycin
Leucin
Isoleucin
Threonin
Glutaminsäure
Phenylalanin
Wasser für Injektionszwecke
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)
Salzsäure (zur pH-Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C bis 8°C). Dieser Temperaturbereich ist strikt einzuhalten, bis das Arzneimittel dem Patienten gegeben wird.

Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Im Rahmen der ambulanten Anwendung kann das Produkt aus dem Kühlschrank genommen und über einen Zeitraum von bis zu 3 Tagen bei Temperaturen nicht über 25 °C gelagert werden. Wird das Arzneimittel innerhalb dieses Zeitraumes nicht verwendet, ist es zu beseitigen.

Nicht einfrieren oder schütteln.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Silapo 1 000 I.E./0,3 ml Injektionslösung in Fertigspritze

0,3 ml Injektionslösung in Fertigspritze aus Glas Typ I, mit fest eingesetzter Injektionsnadel und PTFE-beschichtetem Kolbenstopfen mit oder ohne Nadelschutzsystem.

Eine Packung enthält 1 oder 6 Fertigspritzen.

Silapo 2 000 I.E./0,6 ml Injektionslösung in Fertigspritze

0,6 ml Injektionslösung in Fertigspritze aus Glas Typ I, mit fest eingesetzter Injektionsnadel und PTFE-beschichtetem Kolbenstopfen mit oder ohne Nadelschutzsystem.

Eine Packung enthält 1 oder 6 Fertigspritzen.

Silapo 3 000 I.E./0,9 ml Injektionslösung in Fertigspritze

0,9 ml Injektionslösung in Fertigspritze aus Glas Typ I, mit fest eingesetzter Injektionsnadel und PTFE-beschichtetem Kolbenstopfen mit oder ohne Nadelschutzsystem.

Eine Packung enthält 1 oder 6 Fertigspritzen.

Silapo 4 000 I.E./0,4 ml Injektionslösung in Fertigspritze

0,4 ml Injektionslösung in Fertigspritze aus Glas Typ I, mit fest eingesetzter Injektionsnadel und PTFE-beschichtetem Kolbenstopfen mit oder ohne Nadelschutzsystem.

Eine Packung enthält 1 oder 6 Fertigspritzen.

Silapo 5 000 I.E./0,5 ml Injektionslösung in Fertigspritze

0,5 ml Injektionslösung in Fertigspritze aus Glas Typ I, mit fest eingesetzter Injektionsnadel und PTFE-beschichtetem Kolbenstopfen mit oder ohne Nadelschutzsystem.

Eine Packung enthält 1 oder 6 Fertigspritzen.

Silapo 6 000 I.E./0,6 ml Injektionslösung in Fertigspritze

0,6 ml Injektionslösung in Fertigspritze aus Glas Typ I, mit fest eingesetzter Injektionsnadel und PTFE-beschichtetem Kolbenstopfen mit oder ohne Nadelschutzsystem.

Eine Packung enthält 1 oder 6 Fertigspritzen.

Silapo 8 000 I.E./0,8 ml Injektionslösung in Fertigspritze

0,8 ml Injektionslösung in Fertigspritze aus Glas Typ I, mit fest eingesetzter Injektionsnadel und PTFE-beschichtetem Kolbenstopfen mit oder ohne Nadelschutzsystem.

Eine Packung enthält 1 oder 6 Fertigspritzen.

Silapo 10 000 I.E./1 ml Injektionslösung in Fertigspritze

1 ml Injektionslösung in Fertigspritze aus Glas Typ I, mit fest eingesetzter Injektionsnadel und PTFE-beschichtetem Kolbenstopfen mit oder ohne Nadelschutzsystem.

Eine Packung enthält 1 oder 6 Fertigspritzen.

Silapo 20 000 I.E./0,5 ml Injektionslösung in Fertigspritze

0,5 ml Injektionslösung in Fertigspritze aus Glas Typ I, mit fest eingesetzter Injektionsnadel und PTFE-beschichtetem Kolbenstopfen mit oder ohne Nadelschutzsystem.

Eine Packung enthält 1, 4 oder 6 Fertigspritzen.

Silapo 30 000 I.E./0,75 ml Injektionslösung in Fertigspritze

0,75 ml Injektionslösung in Fertigspritze aus Glas Typ I, mit fest eingesetzter Injektionsnadel und PTFE-beschichtetem Kolbenstopfen mit oder ohne Nadelschutzsystem.

Eine Packung enthält 1, 4 oder 6 Fertigspritzen.

Silapo 40 000 I.E./1 ml Injektionslösung in Fertigspritze

1 ml Injektionslösung in Fertigspritze aus Glas Typ I, mit fest eingesetzter Injektionsnadel und PTFE-beschichtetem Kolbenstopfen mit oder ohne Nadelschutzsystem.

Eine Packung enthält 1, 4 oder 6 Fertigspritzen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Silapo darf nicht verwendet und muss verworfen werden,

- wenn die Schutzfolie beschädigt ist,
- wenn die Flüssigkeit verfärbt ist oder Partikel darin zu erkennen sind,
- wenn Flüssigkeit aus der Fertigspritze ausgetreten oder in der versiegelten Blisterpackung Kondenswasserbildung zu sehen ist,
- wenn Sie wissen oder vermuten, dass die Lösung versehentlich eingefroren war, oder
- wenn der Kühlschrank ausgefallen ist.

Dieses Arzneimittel ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt. Entnehmen Sie aus jeder Spritze nur jeweils eine Dosis.

Nicht schütteln.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

STADA Arzneimittel AG
Stadastraße 2-18
D-61118 Bad Vilbel
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Silapo 1 000 I.E./0,3 ml Injektionslösung in Fertigspritze

EU/1/07/432/001 [1 Fertigspritze]

EU/1/07/432/002 [6 Fertigspritzen]

EU/1/07/432/023 [1 Fertigspritze mit Nadelschutz]

EU/1/07/432/024 [6 Fertigspritzen mit Nadelschutz]

Silapo 2 000 I.E./0,6 ml Injektionslösung in Fertigspritze

EU/1/07/432/003 [1 Fertigspritze]

EU/1/07/432/004 [6 Fertigspritzen]

EU/1/07/432/025 [1 Fertigspritze mit Nadelschutz]

EU/1/07/432/026 [6 Fertigspritzen mit Nadelschutz]

Silapo 3 000 I.E./0,9 ml Injektionslösung in Fertigspritze

EU/1/07/432/005 [1 Fertigspritze]

EU/1/07/432/006 [6 Fertigspritzen]

EU/1/07/432/027 [1 Fertigspritze mit Nadelschutz]

EU/1/07/432/028 [6 Fertigspritzen mit Nadelschutz]

Silapo 4 000 I.E./0,4 ml Injektionslösung in Fertigspritze

EU/1/07/432/007 [1 Fertigspritze]

EU/1/07/432/008 [6 Fertigspritzen]

EU/1/07/432/029 [1 Fertigspritze mit Nadelschutz]

EU/1/07/432/030 [6 Fertigspritzen mit Nadelschutz]

Silapo 5 000 I.E./0,5 ml Injektionslösung in Fertigspritze

EU/1/07/432/009 [1 Fertigspritze]

EU/1/07/432/010 [6 Fertigspritzen]

EU/1/07/432/031 [1 Fertigspritze mit Nadelschutz]

EU/1/07/432/032 [6 Fertigspritzen mit Nadelschutz]

Silapo 6 000 I.E./0,6 ml Injektionslösung in Fertigspritze

EU/1/07/432/011 [1 Fertigspritze]

EU/1/07/432/012 [6 Fertigspritzen]

EU/1/07/432/033 [1 Fertigspritze mit Nadelschutz]

EU/1/07/432/034 [6 Fertigspritzen mit Nadelschutz]

Silapo 8 000 I.E./0,8 ml Injektionslösung in Fertigspritze

EU/1/07/432/013 [1 Fertigspritze]

EU/1/07/432/014 [6 Fertigspritzen]

EU/1/07/432/035 [1 Fertigspritze mit Nadelschutz]

EU/1/07/432/036 [6 Fertigspritzen mit Nadelschutz]

Silapo 10 000 I.E./1 ml Injektionslösung in Fertigspritze

EU/1/07/432/015 [1 Fertigspritze]

EU/1/07/432/016 [6 Fertigspritzen]

EU/1/07/432/037 [1 Fertigspritze mit Nadelschutz]

EU/1/07/432/038 [6 Fertigspritzen mit Nadelschutz]

Silapo 20 000 I.E./0,5 ml Injektionslösung in Fertigspritze

EU/1/07/432/017 [1 Fertigspritze]

EU/1/07/432/020 [4 Fertigspritzen]

EU/1/07/432/039 [1 Fertigspritze mit Nadelschutz]

EU/1/07/432/040 [4 Fertigspritzen mit Nadelschutz]

EU/1/07/432/045 [6 Fertigspritzen mit Nadelschutz]

Silapo 30 000 I.E./0,75 ml Injektionslösung in Fertigspritze

EU/1/07/432/018 [1 Fertigspritze]

EU/1/07/432/021 [4 Fertigspritzen]

EU/1/07/432/041 [1 Fertigspritze mit Nadelschutz]

EU/1/07/432/042 [4 Fertigspritzen mit Nadelschutz]

EU/1/07/432/046 [6 Fertigspritzen mit Nadelschutz]

Silapo 40 000 I.E./1 ml Injektionslösung in Fertigspritze

EU/1/07/432/019 [1 Fertigspritze]

EU/1/07/432/022 [4 Fertigspritzen]

EU/1/07/432/043 [1 Fertigspritze mit Nadelschutz]

EU/1/07/432/044 [4 Fertigspritzen mit Nadelschutz]

EU/1/07/432/047 [6 Fertigspritzen mit Nadelschutz]

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 18. Dezember 2007

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. Dezember 2012

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Norbitec GmbH
Pinnauallee 4
D-25436 Uetersen
Deutschland

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Silapo 1 000 I.E./0,3 ml Injektionslösung in Fertigspritze
Epoetin zeta

2. WIRKSTOFF(E)

1 Fertigspritze enthält 1 000 I.E. Epoetin zeta

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Calciumchlorid-Dihydrat, Polysorbat 20, Glycin, Leucin, Isoleucin, Threonin, Glutaminsäure, Phenylalanin, Wasser für Injektionszwecke, Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung), Salzsäure (zur pH-Einstellung).

Enthält Phenylalanin, nähere Angaben siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung in Fertigspritze

1 Fertigspritze ohne Nadelschutz mit 0,3 ml Injektionslösung
6 Fertigspritzen ohne Nadelschutz mit 0,3 ml Injektionslösung
1 Fertigspritze mit Nadelschutz mit 0,3 ml Injektionslösung
6 Fertigspritzen mit Nadelschutz mit 0,3 ml Injektionslösung

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen oder subkutanen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.
Nicht schütteln.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren.
Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

STADA Arzneimittel AG
Stadastraße 2-18
61118 Bad Vilbel
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/07/432/001 [1 Fertigspritze]
EU/1/07/432/002 [6 Fertigspritzen]
EU/1/07/432/023 [1 Fertigspritze mit Nadelschutz]
EU/1/07/432/024 [6 Fertigspritzen mit Nadelschutz]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Silapo 1 000 I.E.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

SPRITZENETIKETTEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Silapo 1 000 I.E. Injektion
Epoetin zeta
i.v./s.c. Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1 000 I.E./0,3 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Silapo 2 000 I.E./0,6 ml Injektionslösung in Fertigspritze
Epoetin zeta

2. WIRKSTOFF(E)

1 Fertigspritze enthält 2 000 I.E. Epoetin zeta

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Calciumchlorid-Dihydrat, Polysorbat 20, Glycin, Leucin, Isoleucin, Threonin, Glutaminsäure, Phenylalanin, Wasser für Injektionszwecke, Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung), Salzsäure (zur pH-Einstellung).

Enthält Phenylalanin, nähere Angaben siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung in Fertigspritze

1 Fertigspritze ohne Nadelschutz mit 0,6 ml Injektionslösung
6 Fertigspritzen ohne Nadelschutz mit 0,6 ml Injektionslösung
1 Fertigspritze mit Nadelschutz mit 0,6 ml Injektionslösung
6 Fertigspritzen mit Nadelschutz mit 0,6 ml Injektionslösung

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen oder subkutanen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.
Nicht schütteln.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren.
Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

STADA Arzneimittel AG
Stadastraße 2-18
61118 Bad Vilbel
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/07/432/003 [1 Fertigspritze]
EU/1/07/432/004 [6 Fertigspritzen]
EU/1/07/432/025 [1 Fertigspritze mit Nadelschutz]
EU/1/07/432/026 [6 Fertigspritzen mit Nadelschutz]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Silapo 2 000 I.E.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

SPRITZENETIKETTEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Silapo 2 000 I.E. Injektion
Epoetin zeta
i.v./s.c. Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

2 000 I.E./0,6 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Silapo 3 000 I.E./0,9 ml Injektionslösung in Fertigspritze
Epoetin zeta

2. WIRKSTOFF(E)

1 Fertigspritze enthält 3 000 I.E. Epoetin zeta

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Calciumchlorid-Dihydrat, Polysorbat 20, Glycin, Leucin, Isoleucin, Threonin, Glutaminsäure, Phenylalanin, Wasser für Injektionszwecke, Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung), Salzsäure (zur pH-Einstellung).

Enthält Phenylalanin, nähere Angaben siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung in Fertigspritze

1 Fertigspritze ohne Nadelschutz mit 0,9 ml Injektionslösung
6 Fertigspritzen ohne Nadelschutz mit 0,9 ml Injektionslösung
1 Fertigspritze mit Nadelschutz mit 0,9 ml Injektionslösung
6 Fertigspritzen mit Nadelschutz mit 0,9 ml Injektionslösung

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen oder subkutanen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.
Nicht schütteln.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren.
Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

STADA Arzneimittel AG
Stadastraße 2-18
61118 Bad Vilbel
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/07/432/005 [1 Fertigspritze]
EU/1/07/432/006 [6 Fertigspritzen]
EU/1/07/432/027 [1 Fertigspritze mit Nadelschutz]
EU/1/07/432/028 [6 Fertigspritzen mit Nadelschutz]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Silapo 3 000 I.E.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

SPRITZENETIKETTEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Silapo 3 000 I.E. Injektion
Epoetin zeta
i.v./s.c. Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

3 000 I.E./0,9 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Silapo 4 000 I.E./0,4 ml Injektionslösung in Fertigspritze
Epoetin zeta

2. WIRKSTOFF(E)

1 Fertigspritze enthält 4 000 I.E. Epoetin zeta

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Calciumchlorid-Dihydrat, Polysorbat 20, Glycin, Leucin, Isoleucin, Threonin, Glutaminsäure, Phenylalanin, Wasser für Injektionszwecke, Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung), Salzsäure (zur pH-Einstellung).

Enthält Phenylalanin, nähere Angaben siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung in Fertigspritze

1 Fertigspritze ohne Nadelschutz mit 0,4 ml Injektionslösung
6 Fertigspritzen ohne Nadelschutz mit 0,4 ml Injektionslösung
1 Fertigspritze mit Nadelschutz mit 0,4 ml Injektionslösung
6 Fertigspritzen mit Nadelschutz mit 0,4 ml Injektionslösung

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen oder subkutanen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.
Nicht schütteln.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren.
Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

STADA Arzneimittel AG
Stadastraße 2-18
61118 Bad Vilbel
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/07/432/007 [1 Fertigspritze]
EU/1/07/432/008 [6 Fertigspritzen]
EU/1/07/432/029 [1 Fertigspritze mit Nadelschutz]
EU/1/07/432/030 [6 Fertigspritzen mit Nadelschutz]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Silapo 4 000 I.E.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

SPRITZENETIKETTEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Silapo 4 000 I.E. Injektion
Epoetin zeta
i.v./s.c. Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

4 000 I.E./0,4 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Silapo 5 000 I.E./0,5 ml Injektionslösung in Fertigspritze
Epoetin zeta

2. WIRKSTOFF(E)

1 Fertigspritze enthält 5 000 I.E. Epoetin zeta

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Calciumchlorid-Dihydrat, Polysorbat 20, Glycin, Leucin, Isoleucin, Threonin, Glutaminsäure, Phenylalanin, Wasser für Injektionszwecke, Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung), Salzsäure (zur pH-Einstellung).

Enthält Phenylalanin, nähere Angaben siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung in Fertigspritze

1 Fertigspritze ohne Nadelschutz mit 0,5 ml Injektionslösung
6 Fertigspritzen ohne Nadelschutz mit 0,5 ml Injektionslösung
1 Fertigspritze mit Nadelschutz mit 0,5 ml Injektionslösung
6 Fertigspritzen mit Nadelschutz mit 0,5 ml Injektionslösung

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen oder subkutanen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.
Nicht schütteln.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren.
Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

STADA Arzneimittel AG
Stadastraße 2-18
61118 Bad Vilbel
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/07/432/009 [1 Fertigspritze]
EU/1/07/432/010 [6 Fertigspritzen]
EU/1/07/432/031 [1 Fertigspritze mit Nadelschutz]
EU/1/07/432/032 [6 Fertigspritzen mit Nadelschutz]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Silapo 5 000 I.E.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

SPRITZENETIKETTEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Silapo 5 000 I.E. Injektion
Epoetin zeta
i.v./s.c. Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

5 000 I.E./0,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Silapo 6 000 I.E./0,6 ml Injektionslösung in Fertigspritze
Epoetin zeta

2. WIRKSTOFF(E)

1 Fertigspritze enthält 6 000 I.E. Epoetin zeta

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Calciumchlorid-Dihydrat, Polysorbat 20, Glycin, Leucin, Isoleucin, Threonin, Glutaminsäure, Phenylalanin, Wasser für Injektionszwecke, Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung), Salzsäure (zur pH-Einstellung).

Enthält Phenylalanin, nähere Angaben siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung in Fertigspritze

1 Fertigspritze ohne Nadelschutz mit 0,6 ml Injektionslösung
6 Fertigspritzen ohne Nadelschutz mit 0,6 ml Injektionslösung
1 Fertigspritze mit Nadelschutz mit 0,6 ml Injektionslösung
6 Fertigspritzen mit Nadelschutz mit 0,6 ml Injektionslösung

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen oder subkutanen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.
Nicht schütteln.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren.
Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

STADA Arzneimittel AG
Stadastraße 2-18
61118 Bad Vilbel
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/07/432/011 [1 Fertigspritze]
EU/1/07/432/012 [6 Fertigspritzen]
EU/1/07/432/033 [1 Fertigspritze mit Nadelschutz]
EU/1/07/432/034 [6 Fertigspritzen mit Nadelschutz]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Silapo 6 000 I.E.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

SPRITZENETIKETTEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Silapo 6 000 I.E. Injektion
Epoetin zeta
i.v./s.c. Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6 000 I.E./0,6 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Silapo 8 000 I.E./0,8 ml Injektionslösung in Fertigspritze
Epoetin zeta

2. WIRKSTOFF(E)

1 Fertigspritze enthält 8 000 I.E. Epoetin zeta

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Calciumchlorid-Dihydrat, Polysorbat 20, Glycin, Leucin, Isoleucin, Threonin, Glutaminsäure, Phenylalanin, Wasser für Injektionszwecke, Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung), Salzsäure (zur pH-Einstellung).

Enthält Phenylalanin, nähere Angaben siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung in Fertigspritze

1 Fertigspritze ohne Nadelschutz mit 0,8 ml Injektionslösung
6 Fertigspritzen ohne Nadelschutz mit 0,8 ml Injektionslösung
1 Fertigspritze mit Nadelschutz mit 0,8 ml Injektionslösung
6 Fertigspritzen mit Nadelschutz mit 0,8 ml Injektionslösung

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen oder subkutanen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.
Nicht schütteln.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren.
Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

STADA Arzneimittel AG
Stadastraße 2-18
61118 Bad Vilbel
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/07/432/013 [1 Fertigspritze]
EU/1/07/432/014 [6 Fertigspritzen]
EU/1/07/432/035 [1 Fertigspritze mit Nadelschutz]
EU/1/07/432/036 [6 Fertigspritzen mit Nadelschutz]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Silapo 8 000 I.E.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

SPRITZENETIKETTEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Silapo 8 000 I.E. Injektion
Epoetin zeta
i.v./s.c. Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

8 000 I.E./0,8 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Silapo 10 000 I.E./1 ml Injektionslösung in Fertigspritze
Epoetin zeta

2. WIRKSTOFF(E)

1 Fertigspritze enthält 10 000 I.E. Epoetin zeta

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Calciumchlorid-Dihydrat, Polysorbat 20, Glycin, Leucin, Isoleucin, Threonin, Glutaminsäure, Phenylalanin, Wasser für Injektionszwecke, Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung), Salzsäure (zur pH-Einstellung).

Enthält Phenylalanin, nähere Angaben siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung in Fertigspritze

1 Fertigspritze ohne Nadelschutz mit 1 ml Injektionslösung
6 Fertigspritzen ohne Nadelschutz mit 1 ml Injektionslösung
1 Fertigspritze mit Nadelschutz mit 1 ml Injektionslösung
6 Fertigspritzen mit Nadelschutz mit 1 ml Injektionslösung

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen oder subkutanen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.
Nicht schütteln.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren.
Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

STADA Arzneimittel AG
Stadastraße 2-18
61118 Bad Vilbel
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/07/432/015 [1 Fertigspritze]
EU/1/07/432/016 [6 Fertigspritzen]
EU/1/07/432/037 [1 Fertigspritze mit Nadelschutz]
EU/1/07/432/038 [6 Fertigspritzen mit Nadelschutz]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Silapo 10 000 I.E.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

SPRITZENETIKETTEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Silapo 10 000 I.E. Injektion
Epoetin zeta
i.v./s.c. Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

10 000 I.E./1 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Silapo 20 000 I.E./0,5 ml Injektionslösung in Fertigspritze
Epoetin zeta

2. WIRKSTOFF(E)

1 Fertigspritze enthält 20 000 I.E. Epoetin zeta

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Calciumchlorid-Dihydrat, Polysorbat 20, Glycin, Leucin, Isoleucin, Threonin, Glutaminsäure, Phenylalanin, Wasser für Injektionszwecke, Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung), Salzsäure (zur pH-Einstellung).

Enthält Phenylalanin, nähere Angaben siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung in Fertigspritze

1 Fertigspritze ohne Nadelschutz mit 0,5 ml Injektionslösung
4 Fertigspritzen ohne Nadelschutz mit 0,5 ml Injektionslösung
1 Fertigspritze mit Nadelschutz mit 0,5 ml Injektionslösung
4 Fertigspritzen mit Nadelschutz mit 0,5 ml Injektionslösung
6 Fertigspritzen mit Nadelschutz mit 0,5 ml Injektionslösung

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen oder subkutanen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.
Nicht schütteln.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren.
Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

STADA Arzneimittel AG
Stadastraße 2-18
61118 Bad Vilbel
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/07/432/017 [1 Fertigspritze]
EU/1/07/432/020 [4 Fertigspritzen]
EU/1/07/432/039 [1 Fertigspritze mit Nadelschutz]
EU/1/07/432/040 [4 Fertigspritzen mit Nadelschutz]
EU/1/07/432/045 [6 Fertigspritzen mit Nadelschutz]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Silapo 20 000 I.E.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

SPRITZENETIKETTEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Silapo 20 000 I.E. Injektion
Epoetin zeta
i.v./s.c. Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

20 000 I.E./0,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Silapo 30 000 I.E./0,75 ml Injektionslösung in Fertigspritze
Epoetin zeta

2. WIRKSTOFF(E)

1 Fertigspritze enthält 30 000 I.E. Epoetin zeta

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Calciumchlorid-Dihydrat, Polysorbat 20, Glycin, Leucin, Isoleucin, Threonin, Glutaminsäure, Phenylalanin, Wasser für Injektionszwecke, Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung), Salzsäure (zur pH-Einstellung).

Enthält Phenylalanin, nähere Angaben siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung in Fertigspritze

1 Fertigspritze ohne Nadelschutz mit 0,75 ml Injektionslösung
4 Fertigspritzen ohne Nadelschutz mit 0,75 ml Injektionslösung
1 Fertigspritze mit Nadelschutz mit 0,75 ml Injektionslösung
4 Fertigspritzen mit Nadelschutz mit 0,75 ml Injektionslösung
6 Fertigspritzen mit Nadelschutz mit 0,75 ml Injektionslösung

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen oder subkutanen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.
Nicht schütteln.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren.
Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

STADA Arzneimittel AG
Stadastraße 2-18
61118 Bad Vilbel
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/07/432/018 [1 Fertigspritze]
EU/1/07/432/021 [4 Fertigspritzen]
EU/1/07/432/041 [1 Fertigspritze mit Nadelschutz]
EU/1/07/432/042 [4 Fertigspritzen mit Nadelschutz]
EU/1/07/432/046 [6 Fertigspritzen mit Nadelschutz]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Silapo 30 000 I.E.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

SPRITZENETIKETTEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Silapo 30 000 I.E. Injektion
Epoetin zeta
i.v./s.c. Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

30 000 I.E./0,75 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Silapo 40 000 I.E./1 ml Injektionslösung in Fertigspritze
Epoetin zeta

2. WIRKSTOFF(E)

1 Fertigspritze enthält 40 000 I.E. Epoetin zeta

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Calciumchlorid-Dihydrat, Polysorbat 20, Glycin, Leucin, Isoleucin, Threonin, Glutaminsäure, Phenylalanin, Wasser für Injektionszwecke, Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung), Salzsäure (zur pH-Einstellung).

Enthält Phenylalanin, nähere Angaben siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung in Fertigspritze

1 Fertigspritze ohne Nadelschutz mit 1 ml Injektionslösung
4 Fertigspritzen ohne Nadelschutz mit 1 ml Injektionslösung
1 Fertigspritze mit Nadelschutz mit 1 ml Injektionslösung
4 Fertigspritzen mit Nadelschutz mit 1 ml Injektionslösung
6 Fertigspritzen mit Nadelschutz mit 1 ml Injektionslösung

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen oder subkutanen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.
Nicht schütteln.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren.
Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

STADA Arzneimittel AG
Stadastraße 2-18
61118 Bad Vilbel
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/07/432/019 [1 Fertigspritze]
EU/1/07/432/022 [4 Fertigspritzen]
EU/1/07/432/043 [1 Fertigspritze mit Nadelschutz]
EU/1/07/432/044 [4 Fertigspritzen mit Nadelschutz]
EU/1/07/432/047 [6 Fertigspritzen mit Nadelschutz]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Silapo 40 000 I.E.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

SPRITZENETIKETTEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Silapo 40 000 I.E. Injektion
Epoetin zeta
i.v./s.c. Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

40 000 I.E./1 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Silapo 1 000 I.E./0,3 ml Injektionslösung in Fertigspritze
Silapo 2 000 I.E./0,6 ml Injektionslösung in Fertigspritze
Silapo 3 000 I.E./0,9 ml Injektionslösung in Fertigspritze
Silapo 4 000 I.E./0,4 ml Injektionslösung in Fertigspritze
Silapo 5 000 I.E./0,5 ml Injektionslösung in Fertigspritze
Silapo 6 000 I.E./0,6 ml Injektionslösung in Fertigspritze
Silapo 8 000 I.E./0,8 ml Injektionslösung in Fertigspritze
Silapo 10 000 I.E./1 ml Injektionslösung in Fertigspritze
Silapo 20 000 I.E./0,5 ml Injektionslösung in Fertigspritze
Silapo 30 000 I.E./0,75 ml Injektionslösung in Fertigspritze
Silapo 40 000 I.E./1 ml Injektionslösung in Fertigspritze

Epoetin zeta

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht:

1. Was ist Silapo und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Silapo beachten?
3. Wie ist Silapo anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Silapo aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Silapo und wofür wird es angewendet?

Silapo enthält den Wirkstoff Epoetin zeta, ein Protein, das die vermehrte Bildung von roten Blutkörperchen, die das Hämoglobin enthalten (eine Substanz, die Sauerstoff transportiert), im Knochenmark anregt. Epoetin zeta ist eine Kopie des humanen Proteins Erythropoetin (ee-rith-ro-po-eh-tin) und wirkt auf die gleiche Weise.

- **Silapo wird zur Behandlung einer symptomatischen durch eine Nierenerkrankung bedingten Blutarmut (Anämie) angewendet**

- bei Kindern unter Hämodialyse,
- bei Erwachsenen unter Hämodialyse oder Peritonealdialyse,
- bei Erwachsenen mit schwerer Blutarmut, die sich noch nicht einer Dialyse unterziehen.

Bei einer Nierenerkrankung kann die Anzahl Ihrer roten Blutkörperchen vermindert sein, wenn Ihre Niere nicht ausreichend Erythropoetin (notwendig zur Bildung der roten Blutkörperchen) bildet. Silapo wird verschrieben, um Ihr Knochenmark zur vermehrten Bildung von roten Blutkörperchen anzuregen.

- **Silapo wird zur Behandlung einer Blutarmut (Anämie) bei Erwachsenen angewendet, die eine Chemotherapie** gegen solide Tumore, maligne Lymphome oder multiples Myelom (Knochenmarkkrebs) erhalten und möglicherweise eine Fremdbluttransfusion benötigen. Silapo kann die Notwendigkeit einer Fremdbluttransfusion bei diesen Patienten verringern.
- **Silapo wird bei Erwachsenen mit mittelschwerer Blutarmut angewendet, die einen Teil ihres Blutes vor einer Operation spenden**, welches ihnen dann während oder nach der Operation wieder gegeben werden kann. Da Silapo die Bildung roter Blutkörperchen anregt, kann der Arzt diesen Patienten mehr Eigenblut abnehmen.
- **Silapo wird bei Erwachsenen mit mittelschwerer Blutarmut angewendet, denen ein großer orthopädischer Eingriff bevorsteht** (z.B. Einsetzen einer Hüft- oder Knieprothese), um einen eventuellen Bedarf an Fremdbluttransfusionen zu vermindern.
- **Silapo wird zur Behandlung einer Blutarmut (Anämie) bei Erwachsenen mit einer Knochenmarkerkrankung, die eine schwere Blutbildungsstörung verursacht (myelodysplastische Syndrome), angewendet.** Silapo kann die Notwendigkeit einer Fremdbluttransfusion verringern.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Silapo beachten?

Silapo darf NICHT angewendet werden:

- **wenn Sie allergisch** gegen Epoetin zeta oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- **wenn bei Ihnen** unter einer früheren Behandlung mit einem Produkt, das die Bildung roter Blutkörperchen anregt (einschließlich Silapo), eine **Erythroblastopenie** (ungenügende Bildung roter Blutkörperchen im Knochenmark) **diagnostiziert wurde** (siehe Abschnitt 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?).
- **wenn Sie an Bluthochdruck leiden**, der mit Arzneimitteln unzureichend eingestellt werden kann.
- um bei Ihnen die Bildung roter Blutkörperchen anzuregen (so dass die Ärzte Ihnen mehr Blut abnehmen können), **wenn Sie keine Eigenbluttransfusion** während oder nach einer Operation erhalten können.
- **wenn bei Ihnen ein großer planbarer orthopädischer Eingriff** (wie z. B. Hüft- oder Knieoperation) vorgesehen ist und Sie an
 - einer schweren Herzkrankheit oder
 - Erkrankungen der Venen und Arterien leiden oder
 - vor kurzem einen Herzinfarkt oder Schlaganfall hatten oder
 - keine Arzneimittel zur Blutverdünnung einnehmen können.

In diesen Fällen kann Silapo für Sie ungeeignet sein. Besprechen Sie dies bitte mit Ihrem Arzt. Manche Patienten benötigen während der Behandlung mit Silapo Arzneimittel, um das Risiko einer Blutgerinnselbildung zu vermindern. **Wenn Sie keine Arzneimittel zur Vorbeugung einer Blutgerinnselbildung einnehmen können, dürfen Sie nicht mit Silapo behandelt werden.**

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal bevor Sie Silapo anwenden.

Silapo sowie andere Arzneimittel, die die Bildung von roten Blutkörperchen anregen, können bei allen Patienten das Risiko der Blutgerinnselbildung erhöhen. Das Risiko kann höher sein, wenn Sie andere Risikofaktoren für die Bildung von Blutgerinnseln **besitzen** (zum Beispiel, wenn Sie in der Vergangenheit schon ein Blutgerinnsel hatten, übergewichtig sind, an Blutzuckerkrankheit (Diabetes) leiden, herzkrank sind oder aufgrund einer Operation oder Erkrankung längere Zeit

bettlägerig sind). Bitte teilen Sie Ihrem Arzt jeden dieser Risikofaktoren mit. Ihr Arzt wird Ihnen helfen, zu entscheiden, ob Silapo für Sie geeignet ist.

Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn einer oder mehrere dieser Risikofaktoren auf Sie zutreffen. Eventuell können Sie Silapo trotzdem anwenden; konsultieren Sie jedoch zuvor Ihren Arzt.

- **Wenn Sie wissen, dass Sie an folgendem leiden** oder gelitten haben:
 - **hohem Blutdruck,**
 - **epileptischen Anfällen** oder anderen Anfällen,
 - **Lebererkrankungen,**
 - **Blutarmut anderer Ursache,**
 - **Porphyrie (eine seltene Bluterkrankung).**
- **Wenn Sie ein Patient mit chronischem Nierenversagen sind**, und insbesondere, wenn Sie auf die Behandlung mit Silapo nicht ausreichend ansprechen, wird Ihr Arzt Ihre Silapo-Dosierung prüfen. Die wiederholte Steigerung Ihrer Silapo-Dosierung, wenn Sie nicht auf die Behandlung ansprechen, kann Ihr Risiko für Probleme mit dem Herzen oder den Blutgefäßen erhöhen und könnte Ihr Risiko für Myokardinfarkt, Schlaganfall und Tod steigern.
- **Wenn Sie Krebspatient sind**, müssen Sie wissen, dass Produkte, die die Bildung roter Blutkörperchen anregen (wie z.B. Silapo), als Wachstumsfaktor wirken können, d.h. sie können theoretisch ein Fortschreiten Ihrer Krebserkrankung beeinflussen. **Abhängig von Ihrer individuellen Situation kann eine Bluttransfusion vorzuziehen sein. Besprechen Sie dies bitte mit Ihrem Arzt.**
- **Wenn Sie Krebspatient sind**, müssen Sie wissen, dass die Anwendung von Silapo bei Patienten mit Krebs im Bereich des Kopfes, des Halses und mit metastasiertem Brustkrebs, die eine Chemotherapie erhalten, mit einer kürzeren Überlebenszeit und einer höheren Sterblichkeitsrate verbunden sein kann.
- Es wurde über **schwere Hautreaktionen**, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxisch epidermaler Nekrolyse (TEN), im Zusammenhang mit Epoetin-Behandlungen berichtet.

SJS/TEN können zu Beginn als rötliche, zielscheibenartige Punkte oder als kreisrunde Flecken, oft mit mittiger Blasenbildung auf dem Rumpf, auftreten. Es können auch Geschwüre im Bereich des Mundes, des Rachens, der Nase, der Genitalien und der Augen (rote und geschwollene Augen) auftreten. Diesen schweren Hautreaktionen gehen oftmals Fieber und/oder grippeähnliche Symptome voraus. Die Hautausschläge können zu einem großflächigen Ablösen der Haut und lebensbedrohlichen Komplikationen führen.

Wenn Sie einen schweren Hautausschlag oder ein anderes dieser Hautsymptome entwickeln, beenden Sie die Anwendung von Silapo und setzen Sie sich unverzüglich mit Ihrem Arzt in Verbindung oder begeben Sie sich unverzüglich in medizinische Behandlung.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von anderen Produkten, die die Bildung roter Blutkörperchen anregen: Silapo gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die die Bildung von roten Blutkörperchen anregt, so wie das körpereigene Protein Erythropoetin. Ihr behandelnder Arzt wird stets den genauen Namen des bei Ihnen angewendeten Produktes protokollieren.

Wenn Ihnen aus dieser Gruppe ein anderes Arzneimittel als Silapo gegeben wird, sprechen Sie erst mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie es anwenden.

Anwendung von Silapo zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden.

Wenn Sie ein Arzneimittel mit dem Wirkstoff Ciclosporin einnehmen (z.B. nach einer Nierentransplantation), kann Ihr Arzt Bluttests zur Bestimmung des Ciclosporinspiegels anordnen, während Sie mit Silapo behandelt werden.

Eisenergänzungsmittel und andere Blutbildner können die Wirksamkeit von Silapo verstärken. Ihr Arzt wird darüber entscheiden, ob Sie diese einnehmen sollten.

Informieren Sie die Ärzte über Ihre Silapo-Behandlung, **wenn Sie im Krankenhaus oder von einem anderen Arzt behandelt werden**. Silapo kann andere Behandlungen oder Testergebnisse beeinflussen.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn eines oder mehrere dieser Kriterien auf Sie zutreffen. Eventuell können Sie Silapo trotzdem anwenden; konsultieren Sie jedoch zuvor Ihren Arzt.

- **Wenn Sie schwanger sind oder stillen**, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Silapo auf die Fortpflanzungsfähigkeit vor.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zum Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Silapo enthält Phenylalanin

Dieses Arzneimittel enthält bis zu 0,5 mg Phenylalanin pro Fertigspritze. Phenylalanin kann schädlich sein, wenn Sie eine Phenylketonurie haben, eine seltene angeborene Erkrankung, bei der sich Phenylalanin anreichert, weil der Körper es nicht ausreichend abbauen kann.

Silapo enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Fertigspritze, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Silapo anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Ihr Arzt hat Ihr Blut untersucht und hat entschieden, dass Sie mit Silapo behandelt werden müssen.

Silapo kann als Injektion gegeben werden:

- **entweder** direkt in eine Vene oder über eine Kanüle, die in eine Vene geht (intravenös),
- **oder** unter die Haut (subkutan).

Ihr Arzt wird entscheiden, wie bei Ihnen Silapo injiziert wird. Normalerweise wird die Injektion von einem Arzt oder einer anderen medizinischen Fachkraft durchgeführt. Einige Patienten können, abhängig davon wozu sie eine Silapo-Behandlung benötigen, später lernen, sich dieses direkt unter die Haut zu injizieren. Siehe unter Abschnitt 3: *Anleitung zur Selbstinjektion von Silapo*.

Silapo darf nicht angewendet werden:

- nach dem auf dem Etikett und der äußeren Umhüllung angegebenen Verfalldatum,
- wenn Sie wissen oder vermuten, dass Silapo versehentlich eingefroren war oder
- wenn der Kühlschrank ausgefallen ist.

Die Silapo-Dosis, die Sie erhalten, basiert auf Ihrem Körpergewicht in Kilogramm. Bei der Wahl der richtigen Dosis berücksichtigt Ihr Arzt auch die Ursache Ihrer Blutarmut.

Während der Behandlung mit Silapo **wird Ihr Arzt regelmäßig Ihren Blutdruck kontrollieren.**

Patienten mit Nierenerkrankungen

- Ihr Arzt wird Ihren Hämoglobinspiegel zwischen 10 g/dl und 12 g/dl beibehalten, da ein hoher Hämoglobinspiegel das Risiko von Blutgerinnseln und Todesfällen erhöhen kann. Bei Kindern soll ein Hämoglobinspiegel zwischen 9,5 g/dl und 11 g/dl beibehalten werden.
- **Die empfohlene Anfangsdosis** von Silapo bei Erwachsenen und Kindern beträgt dreimal wöchentlich 50 Internationale Einheiten (I.E.) pro kg Körpergewicht.
- Peritonealdialyse-Patienten können Silapo zweimal pro Woche erhalten.
- Erwachsenen und Kindern wird Silapo entweder als Injektion in eine Vene oder in eine Kanüle, die in eine Vene geht, gegeben. Wenn dieser Zugang (über eine Vene oder Kanüle) nicht direkt verfügbar ist, kann Ihr Arzt sich entschließen, unter die Haut (subkutan) zu injizieren. Dies gilt für Dialyse-Patienten und solche, die noch nicht dialysepflichtig sind.
- Ihr Arzt wird regelmäßige Blutuntersuchungen anordnen, um zu sehen, wie Ihre Blutarmut auf die Behandlung anspricht; gegebenenfalls kann er die Dosis anpassen (gewöhnlich nicht häufiger als alle 4 Wochen). Ein Anstieg des Hämoglobins von mehr als 2 g/dl über einen Zeitraum von 4 Wochen soll vermieden werden.
- Wenn Ihre Blutarmut korrigiert ist, wird Ihr Arzt weiterhin regelmäßig Ihr Blut untersuchen. Ihre Silapo-Dosierung und die Häufigkeit der Anwendung kann weiter angepasst werden, um Ihr Ansprechen auf die Behandlung aufrechtzuerhalten. Ihr Arzt wird die niedrigst wirksame Dosis anwenden, um die Symptome Ihrer Anämie zu kontrollieren.
- Wenn Sie nicht ausreichend auf die Silapo-Behandlung ansprechen, wird Ihr Arzt Ihre Dosierung überprüfen und Sie darüber informieren, wenn Sie die Silapo-Dosierung ändern müssen.
- Wenn Sie ein verlängertes Dosisintervall (länger als einmal wöchentlich) von Silapo haben, könnte es sein, dass Sie keinen ausreichenden Hämoglobinspiegel aufrechterhalten können und Sie könnten eine Erhöhung der Silapo-Dosis oder eine häufigere Anwendung benötigen.
- Sie können vor und während der Silapo-Behandlung Eisenpräparate erhalten, um die Wirksamkeit zu erhöhen.
- Wenn Sie sich zu Beginn Ihrer Behandlung mit Silapo einer Dialysetherapie unterziehen, kann eine Anpassung Ihres Dialyseregimes notwendig sein. Ihr Arzt wird dies entscheiden.

Erwachsene unter Chemotherapie

- Ihr Arzt kann die Behandlung mit Silapo einleiten, wenn Ihr Hämoglobinspiegel bei 10 g/dl oder darunter liegt.
- Ihr Arzt wird Ihren Hämoglobinspiegel zwischen 10g/dl und 12 g/dl beibehalten, da ein hoher Hämoglobinspiegel das Risiko von Blutgerinnseln und Todesfällen erhöhen kann.
- Die empfohlene Anfangsdosis beträgt **entweder** dreimal wöchentlich 150 I.E. pro kg Körpergewicht **oder** einmal wöchentlich 450 I.E. pro kg Körpergewicht.
- Silapo wird als eine Injektion unter die Haut gegeben.
- Ihr Arzt wird Blutuntersuchungen anordnen und gegebenenfalls die Dosis anpassen, je nachdem, wie Ihre Blutarmut auf die Silapo-Behandlung anspricht.
- Sie können vor und während der Silapo-Behandlung Eisenpräparate erhalten, um die Wirksamkeit zu erhöhen.
- Nach Beendigung der Chemotherapie wird die Behandlung mit Silapo üblicherweise noch einen Monat lang fortgesetzt.

Erwachsene, welche ihr eigenes Blut spenden

- Die empfohlene Dosis beträgt zweimal wöchentlich 600 I.E. pro kg Körpergewicht.
- Silapo wird über 3 Wochen vor der Operation in eine Vene injiziert, direkt nachdem Sie Blut gespendet haben.
- Sie können vor und während der Silapo-Behandlung Eisenpräparate erhalten, um die Wirksamkeit zu erhöhen.

Erwachsene, bei denen ein großer orthopädischer Eingriff vorgesehen ist

- Die empfohlene Dosis beträgt einmal wöchentlich 600 I.E. pro kg Körpergewicht.
- Über einen Zeitraum von drei Wochen vor der Operation (jede Woche) und am Tag der Operation wird Ihnen Silapo als Injektion unter die Haut gegeben.
- Sollte es aus medizinischen Gründen erforderlich sein, die Operation vorzuziehen, so erhalten Sie über einen Zeitraum von bis zu 10 Tagen vor der Operation, am Operationstag, sowie an den 4 Tagen unmittelbar nach der Operation jeweils täglich 300 I.E./kg.
- Wenn die Blutuntersuchungen vor der Operation zeigen, dass Ihr Hämoglobin zu hoch ist, wird die Behandlung abgebrochen.
- Sie können vor und während der Silapo-Behandlung Eisenpräparate erhalten, um die Wirksamkeit zu erhöhen.

Erwachsene mit myelodysplastischem Syndrom

- Ihr Arzt kann die Behandlung mit Silapo einleiten, wenn Ihr Hämoglobinspiegel bei 10 g/dl oder darunter liegt. Das Ziel der Behandlung ist, Ihren Hämoglobinspiegel zwischen 10 g/dl und 12 g/dl zu halten, da ein höherer Hämoglobinspiegel das Risiko für Blutgerinnsel und Todesfälle erhöhen kann.
- Silapo wird als Injektion unter die Haut gegeben.
- Die Anfangsdosis beträgt einmal wöchentlich 450 I.E. pro Kilogramm Körpergewicht.
- Ihr Arzt wird Blutuntersuchungen anordnen und gegebenenfalls die Dosis anpassen, je nachdem, wie Ihre Blutarmut auf die Behandlung mit Silapo anspricht.

Anleitung zur Selbstinjektion von Silapo

Zu Beginn der Behandlung wird Silapo normalerweise vom Arzt oder vom Pflegepersonal injiziert. Später kann Ihr Arzt Ihnen vorschlagen, dass Sie selbst oder Ihre Pflegeperson erlernen, wie Silapo unter die Haut (*subkutan*) injiziert wird.

- **Versuchen Sie nicht, sich selbst zu injizieren, ohne dass Sie von Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal entsprechend unterwiesen worden sind.**
- **Wenden Sie Silapo immer genau nach Anweisung Ihres Arztes oder des medizinischen Fachpersonals an.**
- **Wenden Sie Silapo nur an, wenn es ordnungsgemäß aufbewahrt worden ist - siehe unter Abschnitt 5. Wie ist Silapo aufzubewahren?**
- **Warten Sie vor der Anwendung so lange bis die Silapo-Fertigspritze Raumtemperatur angenommen hat. Normalerweise dauert dies etwa 15 bis 30 Minuten.**

Injizieren Sie nur eine Dosis Silapo aus jeder Spritze.

Wird Silapo unter die Haut (subkutan) injiziert, beträgt die injizierte Menge üblicherweise nicht mehr als ein Milliliter (1ml) in einer einzelnen Injektion.

Silapo ist alleine anzuwenden und zur Injektion nicht mit anderen Flüssigkeiten zu mischen.

Die Silapo-Fertigspritze nicht schütteln. Längeres kräftiges Schütteln kann das Produkt schädigen. Wurde das Produkt kräftig geschüttelt, verwenden Sie es nicht mehr.

Wie Sie sich selbst mit einer Fertigspritze injizieren

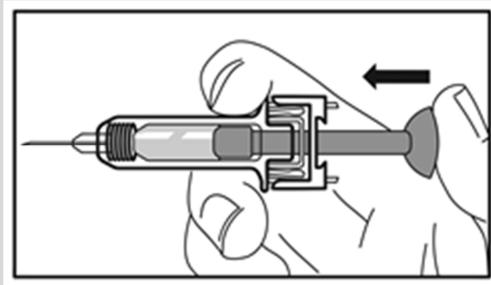
- Nehmen Sie eine Spritze aus dem Kühlschrank. Die Flüssigkeit muss Raumtemperatur erreichen. Entfernen Sie nicht die Schutzkappe von der Injektionsnadel, während die Spritze Raumtemperatur erreicht.
- Überprüfen Sie die Spritze und stellen Sie sicher, dass Sie die richtige Dosis haben, das Verfallsdatum noch nicht überschritten ist, die Spritze nicht beschädigt ist und die Flüssigkeit klar und nicht gefroren ist.
- Wählen Sie eine Injektionsstelle aus. Geeignete Injektionsstellen sind die Vorderseite der Oberschenkel und der Bauch, mit Ausnahme des Bereiches um den Nabel herum. Wechseln Sie die Injektionsstelle jeden Tag.

- Waschen Sie sich die Hände. Reinigen Sie Ihre Haut an der Injektionsstelle mit einem antiseptischen Tupfer.
- Halten Sie die Fertigspritze an dem Zylinder mit der Nadel nach oben.
- Halten Sie die Spritze nicht an dem Kopf des Kolbens, an dem Kolben oder an der Nadelschutzkappe.
- Ziehen Sie den Kolben nie zurück.
- Entfernen Sie die Nadelschutzkappe erst dann von der Fertigspritze, wenn Sie bereit zur Injektion von Silapo sind.
- Entfernen Sie die Nadelschutzkappe, indem Sie den Zylinder der Fertigspritze halten und die Nadelschutzkappe vorsichtig herunterziehen, ohne die Spritze zu drehen. Drücken Sie nicht den Kolben herunter, berühren Sie nicht die Nadel und schütteln Sie nicht die Spritze.
- Formen Sie eine Hautfalte zwischen Daumen und Zeigefinger, ohne diese zu quetschen.
- Stechen Sie die Nadel komplett in die Hautfalte. Ihr Arzt oder das Pflegepersonal haben Ihnen möglicherweise gezeigt, wie Sie dieses tun sollten.
- Drücken Sie den Kolben mit Ihrem Daumen so weit wie möglich herunter, um die gesamte Flüssigkeitsmenge zu injizieren. Drücken Sie den Kolben langsam und gleichmäßig herab, ohne dabei Ihre Hautfalte loszulassen.
- Wenn Sie den Kolben so weit wie möglich heruntergedrückt haben, ziehen Sie die Nadel heraus und lassen Sie die Haut los.
- Wenn Sie die Nadel aus Ihrer Haut gezogen haben, kann die Injektionsstelle leicht bluten. Dies ist normal. Sie können für einige Sekunden nach der Injektion einen antiseptischen Tupfer auf die Injektionsstelle pressen.
- Entsorgen Sie die verwendete Spritze in einem durchstichsicheren Behältnis. Versuchen Sie nicht, die Nadelschutzkappe wieder aufzusetzen.
- Entsorgen Sie verwendete Spritzen nicht im Haushaltsabfall.

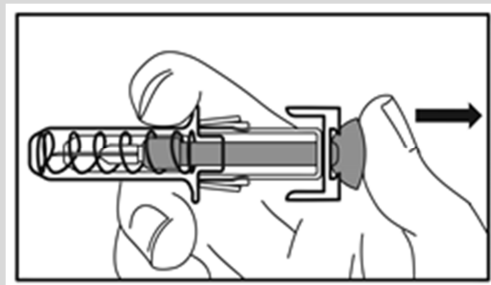
Wie Sie sich selbst mit einer Fertigspritze injizieren

Ihre Fertigspritze ist mit einem passiven Nadelschutzsystem ausgestattet, um Sie vor Nadelstichverletzungen zu schützen.

- Nehmen Sie eine Spritze aus dem Kühlschrank. Die Flüssigkeit muss Raumtemperatur erreichen. Entfernen Sie nicht die Schutzkappe von der Injektionsnadel, während die Spritze Raumtemperatur erreicht.
- Überprüfen Sie die Spritze und stellen Sie sicher, dass Sie die richtige Dosis haben, das Verfallsdatum noch nicht überschritten ist, die Spritze nicht beschädigt ist und die Flüssigkeit klar und nicht gefroren ist.
- Wählen Sie eine Injektionsstelle aus. Geeignete Injektionsstellen sind die Vorderseite der Oberschenkel und der Bauch, mit Ausnahme des Bereiches um den Nabel herum. Wechseln Sie die Injektionsstelle jeden Tag.
- Waschen Sie sich die Hände. Reinigen Sie Ihre Haut an der Injektionsstelle mit einem antiseptischen Tupfer.
- Halten Sie die Fertigspritze an dem Zylinder mit der Nadel nach oben.
- Halten Sie die Spritze nicht an dem Kopf des Kolbens, an dem Kolben oder an der Nadelschutzkappe.
- Ziehen Sie den Kolben nie zurück.
- Entfernen Sie die Nadelschutzkappe erst dann von der Fertigspritze, wenn Sie bereit zur Injektion von Silapo sind.
- Entfernen Sie die Nadelschutzkappe, indem Sie den Zylinder der Fertigspritze halten und die Nadelschutzkappe vorsichtig herunterziehen, ohne die Spritze zu drehen. Drücken Sie nicht den Kolben herunter, berühren Sie nicht die Nadel und schütteln Sie nicht die Spritze.
- Formen Sie eine Hautfalte zwischen Daumen und Zeigefinger, ohne diese zu quetschen.
- Stechen Sie die Nadel komplett in die Hautfalte. Ihr Arzt oder das Pflegepersonal haben Ihnen möglicherweise gezeigt, wie Sie dieses tun sollten.
- Drücken Sie den Kolben, indem Sie die Griffplatte drücken, hinab, bis die gesamte Dosis verabreicht wurde. Der Nadelschutz wird solange NICHT aktiviert, bis die GESAMTE Dosis gegeben wurde.



- Wenn Sie den Kolben so weit wie möglich heruntergedrückt haben, ziehen Sie die Nadel heraus und lassen Sie die Haut los.
- Lassen Sie den Kolben los, so dass sich die Spritze zurückbewegt bis die gesamte Nadel umhüllt ist und einrastet.



- Wenn Sie die Nadel aus Ihrer Haut gezogen haben, kann die Injektionsstelle leicht bluten. Dies ist normal. Sie können für einige Sekunden nach der Injektion einen antiseptischen Tupfer auf die Injektionsstelle pressen.
- Entsorgen Sie die verwendete Spritze in einem durchstichsicheren Behältnis. Versuchen Sie nicht, die Nadelschutzkappe wieder aufzusetzen.
- Entsorgen Sie verwendete Spritzen nicht im Haushaltsabfall.

Wenn Sie eine größere Menge von Silapo angewendet haben, als Sie sollten

Informieren Sie sofort Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie glauben, dass zu viel Silapo injiziert worden ist. Nebenwirkungen aufgrund einer Silapo-Überdosis sind unwahrscheinlich.

Wenn Sie die Anwendung von Silapo vergessen haben

Setzen Sie sich die nächste Injektion, sobald es Ihnen wieder eingefallen ist. Wenn Sie innerhalb eines Tages vor Ihrer nächsten Injektion sind, ignorieren Sie die verpasste Injektion und fahren Sie mit Ihrem normalen Schema fort. Injizieren Sie sich nicht die doppelte Menge, um eine vergessene Dosis auszugleichen.

Wenn Sie an Hepatitis C erkrankt sind und Sie Interferon und Ribavirin anwenden

Sie sollten dies mit Ihrem Arzt besprechen, da eine Kombination von Silapo mit Interferon und Ribavirin in seltenen Fällen zu einem Wirkverlust und der Entwicklung der sogenannten Erythroblastopenie, einer schweren Form der Anämie, führt. Silapo ist für die Behandlung einer Anämie, die mit Hepatitis C assoziiert ist, nicht zugelassen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Informieren Sie bitte sofort Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie eine der unten aufgeführten Nebenwirkungen bemerken:

Es wurde über schwere Hautausschläge, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermaler Nekrolyse, im Zusammenhang mit Epoetin-Behandlungen berichtet. Diese können als rötliche, zielscheibenartige Punkte oder als kreisrunde Flecken, oft mit mittiger Blasenbildung auf dem Rumpf, Ablösen der Haut, Geschwüre im Bereich des Mundes, des Rachens, der Nase, der Genitalien und der Augen auftreten. Ihnen gehen oftmals Fieber und grippeähnliche Symptome voraus. Beenden Sie die Anwendung von Silapo, wenn Sie diese Symptome entwickeln, und setzen Sie sich unverzüglich mit Ihrem Arzt in Verbindung oder begeben Sie sich unverzüglich in medizinische Behandlung. Siehe auch Abschnitt 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Silapo beachten?

Sehr häufig: können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

- **Durchfall**
- **Magenverstimmung**
- **Erbrechen**
- **Fieber**
- Bei Patienten mit Niereninsuffizienz, die noch nicht dialysepflichtig sind, wurde über **Atemwegsstörungen** wie verstopfte Nase und Halsschmerzen berichtet.

Häufig: können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- **Erhöhter Blutdruck. Kopfschmerzen**, insbesondere plötzliche, stechende migräneartige Kopfschmerzen, **Verwirrtsein oder Anfälle** können Anzeichen eines plötzlichen Blutdruckanstiegs sein, der umgehend behandelt werden muss. Erhöhter Blutdruck kann eine medikamentöse Behandlung erfordern (oder Anpassungen bei den Arzneimitteln, die Sie bereits gegen hohen Blutdruck einnehmen).
- **Blutgerinnsel** (einschließlich tiefer Venenthrombose und Embolie), die möglicherweise schnell behandelt werden müssen. Symptome eines Blutgerinnsels können **Schmerzen in der Brust, Kurzatmigkeit und schmerzhafte Schwellungen und Rötungen, meistens der Beine**, sein.
- **Husten**
- **Hautausschläge, die durch eine allergische Reaktion hervorgerufen werden können**
- **Knochen- oder Muskelschmerzen**
- **Grippeähnliche Symptome** wie Kopfschmerzen, Schmerzen in den Gelenken, Schwächegefühl, Schüttelfrost, Müdigkeit und Schwindel. Diese können zu Beginn der Behandlung häufiger auftreten. Falls diese Symptome während der Injektion in eine Vene auftreten, kann eine langsamere Anwendung der Injektion helfen, diese zukünftig zu vermeiden.
- **Rötung, Brennen und Schmerzen an der Injektionsstelle**
- **Anschwellen der Knöchel, Füße oder Finger**
- **Schmerzen in den Armen oder Beinen**

Gelegentlich: können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

- **Hoher Kaliumwert im Blut**, der zu Herzrhythmusstörungen führen kann (dies ist eine sehr häufige Nebenwirkung bei Dialyse-Patienten).
- **Anfälle**
- **verstopfte Nase oder Atemwegsverengung**
- **allergische Reaktion**
- **Nesselsucht**

Selten: können bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen

- **Symptome einer Erythroblastopenie**
Unter Erythroblastopenie versteht man die Unfähigkeit des Knochenmarks, genügend rote Blutkörperchen zu bilden. Dies kann zu einer **plötzlichen und schweren Blutarmut** führen.
Die Symptome sind:
 - **ungewöhnliche Müdigkeit,**
 - **Benommenheit, Schwindelgefühl,**

– Kurzatmigkeit.

Hauptsächlich bei Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen wurde nach monate- bis jahrelanger Behandlung mit Silapo und anderen Produkten, die die Bildung roter Blutkörperchen anregen, in sehr seltenen Fällen von einer Erythroblastopenie berichtet.

- Im Blut kann die Anzahl kleiner Blutzellen (sogenannter Blutplättchen), die normalerweise an der Bildung von Blutgerinnseln beteiligt sind, ansteigen, insbesondere zu Beginn der Behandlung. Ihr Arzt wird dies überprüfen.
- Schwere allergische Reaktion, die Folgendes einschließen kann:
 - angeschwollenes Gesicht, Lippen, Mund, Zunge oder Hals,
 - Schwierigkeiten bei Schlucken oder Atmen,
 - juckender Hautausschlag (Nesselsucht).
- Probleme mit dem Blut, die Schmerzen, eine dunkle Verfärbung des Urins oder eine erhöhte Sensibilität der Haut gegenüber Sonnenlicht (Porphyrie) verursachen können.

Wenn Sie hämodialysiert werden:

- Es können sich **Blutgerinnsel** (Thrombose) in Ihrem Dialyseshunt bilden. Dies ist umso wahrscheinlicher, wenn Sie niedrigen Blutdruck haben oder wenn Ihre Fistel Komplikationen aufweist.
- **Blutgerinnsel** können sich auch in Ihrem Hämodialysesystem bilden. Ihr Arzt kann entscheiden, Ihre Heparin-Dosis während der Dialyse zu erhöhen.

Informieren Sie sofort Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie während der Behandlung mit Silapo eines dieser oder andere Symptome bemerken.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Silapo aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett nach „verwendbar bis“ bzw. „EXP“ angegebenen Verfallsdatum nicht mehr verwenden. Das Verfallsdatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Sie können Silapo aus dem Kühlschrank nehmen und bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) für nicht länger als 3 Tage aufbewahren. Wenn die Spritze aus dem Kühlschrank genommen wurde und Raumtemperatur erreicht hat (bis zu 25 °C), muss sie entweder innerhalb von 3 Tagen angewendet oder entsorgt werden.

Nicht einfrieren oder schütteln.

Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn der Verschluss beschädigt oder wenn die Flüssigkeit gefärbt ist oder Sie Partikel darin schweben sehen. Wenn Sie etwas davon beobachten, muss das Arzneimittel entsorgt werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Silapo enthält

- Der Wirkstoff ist Epoetin zeta (hergestellt durch rekombinante DNA-Technologie in einer Ovarialzelllinie des chinesischen Hamsters (CHO)).

Silapo 1 000 I.E./0,3 ml Injektionslösung in Fertigspritze

1 Fertigspritze mit 0,3 ml Injektionslösung enthält 1 000 Internationale Einheiten (I.E.) Epoetin zeta (rekombinantes humanes Erythropoetin). Die Lösung enthält 3 333 I.E. Epoetin zeta pro ml.

Silapo 2 000 I.E./0,6 ml Injektionslösung in Fertigspritze

1 Fertigspritze mit 0,6 ml Injektionslösung enthält 2 000 Internationale Einheiten (I.E.) Epoetin zeta (rekombinantes humanes Erythropoetin). Die Lösung enthält 3 333 I.E. Epoetin zeta pro ml.

Silapo 3 000 I.E./0,9 ml Injektionslösung in Fertigspritze

1 Fertigspritze mit 0,9 ml Injektionslösung enthält 3 000 Internationale Einheiten (I.E.) Epoetin zeta (rekombinantes humanes Erythropoetin). Die Lösung enthält 3 333 I.E. Epoetin zeta pro ml.

Silapo 4 000 I.E./0,4 ml Injektionslösung in Fertigspritze

1 Fertigspritze mit 0,4 ml Injektionslösung enthält 4 000 Internationale Einheiten (I.E.) Epoetin zeta (rekombinantes humanes Erythropoetin). Die Lösung enthält 10 000 I.E. Epoetin zeta pro ml.

Silapo 5 000 I.E./0,5 ml Injektionslösung in Fertigspritze

1 Fertigspritze mit 0,5 ml Injektionslösung enthält 5000 Internationale Einheiten (I.E.) Epoetin zeta (rekombinantes humanes Erythropoetin). Die Lösung enthält 10 000 I.E. Epoetin zeta pro ml.

Silapo 6 000 I.E./0,6 ml Injektionslösung in Fertigspritze

1 Fertigspritze mit 0,6 ml Injektionslösung enthält 6 000 Internationale Einheiten (I.E.) Epoetin zeta (rekombinantes humanes Erythropoetin). Die Lösung enthält 10 000 I.E. Epoetin zeta pro ml.

Silapo 8 000 I.E./0,8 ml Injektionslösung in Fertigspritze

1 Fertigspritze mit 0,8 ml Injektionslösung enthält 8 000 Internationale Einheiten (I.E.) Epoetin zeta (rekombinantes humanes Erythropoetin). Die Lösung enthält 10 000 I.E. Epoetin zeta pro ml.

Silapo 10 000 I.E./1 ml Injektionslösung in Fertigspritze

1 Fertigspritze mit 1 ml Injektionslösung enthält 10 000 Internationale Einheiten (I.E.) Epoetin zeta (rekombinantes humanes Erythropoetin). Die Lösung enthält 10 000 I.E. Epoetin zeta pro ml.

Silapo 20 000 I.E./0,5 ml Injektionslösung in Fertigspritze

1 Fertigspritze mit 0,5 ml Injektionslösung enthält 20 000 Internationale Einheiten (I.E.) Epoetin zeta (rekombinantes humanes Erythropoetin). Die Lösung enthält 40 000 I.E. Epoetin zeta pro ml.

Silapo 30 000 I.E./0,75 ml Injektionslösung in Fertigspritze

1 Fertigspritze mit 0,75 ml Injektionslösung enthält 30 000 Internationale Einheiten (I.E.) Epoetin zeta (rekombinantes humanes Erythropoetin). Die Lösung enthält 40 000 I.E. Epoetin zeta pro ml.

Silapo 40 000 I.E./1 ml Injektionslösung in Fertigspritze

1 Fertigspritze mit 1 ml Injektionslösung enthält 40 000 Internationale Einheiten (I.E.) Epoetin zeta (rekombinantes humanes Erythropoetin). Die Lösung enthält 40 000 I.E. Epoetin zeta pro ml.

- Die sonstigen Bestandteile sind: Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Calciumchlorid-Dihydrat, Polysorbat 20, Glycin, Leucin, Isoleucin, Threonin, Glutaminsäure, Phenylalanin, Wasser für Injektionszwecke, Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung), Salzsäure (zur pH-Einstellung).

Wie Silapo aussieht und Inhalt der Packung

Silapo ist eine klare, farblose Injektionslösung in einer Fertigspritze mit fest eingesetzter Injektionsnadel.

Die Fertigspritzen enthalten, in Abhängigkeit vom Gehalt an Epoetin zeta, zwischen 0,3 ml und 1 ml Lösung (siehe "Was Silapo enthält").

Eine Packung enthält 1, 4 oder 6 Fertigspritzen mit oder ohne Nadelschutzsystem.

Pharmazeutischer Unternehmer

STADA Arzneimittel AG
Stadastraße 2-18
D-61118 Bad Vilbel
Deutschland

Hersteller

STADA Arzneimittel AG
Stadastraße 2-18
D-61118 Bad Vilbel
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM/JJJJ}.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.