

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Silapo 1 000 IU/0,3 ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
Silapo 2 000 IU/0,6 ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
Silapo 3 000 IU/0,9 ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
Silapo 4 000 IU/0,4 ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
Silapo 5 000 IU/0,5 ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
Silapo 6 000 IU/0,6 ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
Silapo 8 000 IU/0,8 ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
Silapo 10 000 IU/1 ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
Silapo 20 000 IU/0,5 ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
Silapo 30 000 IU/0,75 ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
Silapo 40 000 IU/1 ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Silapo 1 000 IU/0,3 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 1 000 kansainvälistä yksikköä (International Units, IU) epoetiini zeetaa* (yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettua ihmisen erytropoietiiniä) 0,3 ml:ssa liuosta. Yksi millilitra liuosta sisältää 3 333 IU epoetiini zeetaa.

Apuaine, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 0,15 mg fenyylialaniinia.

Silapo 2 000 IU/0,6 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 2 000 IU epoetiini zeetaa* (yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu ihmisen erytropoietiini) 0,6 ml:ssa liuosta. Yksi millilitra liuosta sisältää 3 333 IU epoetiini zeetaa

Apuaine, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 0,30 mg fenyylialaniinia.

Silapo 3 000 IU/0,9 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 3 000 IU epoetiini zeetaa* (yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu ihmisen erytropoietiini) 0,9 ml:ssa liuosta. Yksi millilitra liuosta sisältää 3 333 IU epoetiini zeetaa.

Apuaine, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 0,45 mg fenyylialaniinia.

Silapo 4 000 IU/0,4 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 4 000 IU epoetiini zeetaa* (yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu ihmisen erytropoietiini) 0,4 ml:ssa liuosta. Yksi millilitra liuosta sisältää 10 000 IU epoetiini zeetaa.

Apuaine, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 0,20 mg fenyylialaniinia.

Silapo 5 000 IU/0,5 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 5 000 IU epoetiini zeetaa* (yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu ihmisen erytropoietiini) 0,5 ml:ssa liuosta. Yksi millilitra liuosta sisältää 10 000 IU epoetiini zeetaa

Apuaine, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 0,25 mg fenyylialaniinia.

Silapo 6 000 IU/0,6 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 6 000 IU epoetiini zeetaa* (yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu ihmisen erytropoietiini) 0,6 ml:ssa liuosta. Yksi millilitra liuosta sisältää 10 000 IU epoetiini zeetaa.

Apuaine, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi esitötetty ruisku sisältää 0,30 mg fenyylialaniinia.

Silapo 8 000 IU/0,8 ml injektioneste, liuos, esitötettyssä ruiskussa

Yksi esitötetty ruisku sisältää 8 000 IU epoetiini zeetaa* (yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu ihmisen erytropoietiini) 0,8 ml:ssa liuosta. Yksi millilitra liuosta sisältää 10 000 IU epoetiini zeetaa.

Apuaine, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi esitötetty ruisku sisältää 0,40 mg fenyylialaniinia.

Silapo 10 000 IU/1 ml injektioneste, liuos, esitötettyssä ruiskussa

Yksi esitötetty ruisku sisältää 10 000 IU epoetiini zeetaa* (yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu ihmisen erytropoietiini) 1 ml:ssa liuosta. Yksi millilitra liuosta sisältää 10 000 IU epoetiini zeetaa.

Apuaine, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi esitötetty ruisku sisältää 0,50 mg fenyylialaniinia.

Silapo 20 000 IU/0,5 ml injektioneste, liuos, esitötettyssä ruiskussa

Yksi esitötetty ruisku sisältää 20 000 IU epoetiini zeetaa* (yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu ihmisen erytropoietiini) 0,5 ml:ssa liuosta. Yksi millilitra liuosta sisältää 40 000 IU epoetiini zeetaa.

Apuaine, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi esitötetty ruisku sisältää 0,25 mg fenyylialaniinia.

Silapo 30 000 IU/0,75 ml injektioneste, liuos, esitötettyssä ruiskussa

Yksi esitötetty ruisku sisältää 30 000 IU epoetiini zeetaa* (yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu ihmisen erytropoietiini) 0,75 ml:ssa liuosta. Yksi millilitra liuosta sisältää 40 000 IU epoetiini zeetaa.

Apuaine, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi esitötetty ruisku sisältää 0,38 mg fenyylialaniinia.

Silapo 40 000 IU/1 ml injektioneste, liuos, esitötettyssä ruiskussa

Yksi esitötetty ruisku sisältää 40 000 IU epoetiini zeetaa* (yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu ihmisen erytropoietiini) 1 ml:ssa liuosta. Yksi millilitra liuosta sisältää 40 000 IU epoetiini zeetaa.

Apuaine, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi esitötetty ruisku sisältää 0,50 mg fenyylialaniinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

*Valmistetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjasoluissa (CHO).

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos, esitötettyssä ruiskussa (injektio).
Kirkas, väritön liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Silapo on tarkoitettu krooniseen munuaisten vajaatoimintaan (CRF) liittyvän oireisen anemian hoitoon:

- aikuisille ja 1–18-vuotiaille pediatriksille hemodialyysipotilaille ja aikuisille peritoneaalidialyysipotilaille (ks. kohta 4.4).

- munuaisperäisen vaikean anemian hoitoon aikuisille munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, jotka eivät vielä saa dialyysihoitoa, kun anemiaan liittyy kliinisiä oireita (ks. kohta 4.4).

Silapo on tarkoitettu anemian hoitoon ja verensiirron tarpeen vähentämiseen solunsalpaajahoitoa saavilla aikuispotilailla, joilla on kiinteitä kasvaimia, pahanlaatuinen lymfooma tai multippeli myelooma ja joilla verensiirron tarve on todennäköinen perustuen arvioon potilaan yleisilasta (esim. kardiovaskulaaritalanne, ennen solunsalpaajahoidon aloittamista esiintynyt anemia).

Silapo on tarkoitettu aikuisille ennen leikkausta lisäämään autologisesti luovutettavan veren saantoa. Hoitoa tulisi antaa vain kohtalaisesti aneemisille potilaille (hemoglobiinipitoisuus [Hb] 10–13 g/dl, [6,2–8,1 mmol/l], ei raudanpuutosta), jos verta säästäviä menetelmiä ei ole käytettävissä tai ne eivät ole riittäviä silloin, kun elektiivisessä leikkauksessa tarvittava verimäärä on suuri (naisilla vähintään 4 ja miehillä vähintään 5 yksikköä).

Silapo on tarkoitettu aikuisille, joilla ei ole raudanpuutosta, ennen suurta elektiivistä ortopedistä leikkausta, jos on odotettavissa suurentunut verensiirtokomplikaatioiden riski, vähentämään altistusta allogeeniselle verensiirrolle. Käyttö pitää rajata kohtalaisen aneemisiin potilaisiin (hemoglobiinipitoisuus 10–13 g/dl eli 6,2–8,1 mmol/l), joille ei ole tarjolla luovutetun autologisen veren siirtomahdollisuutta ja joilla on odotettavissa kohtalainen verenhukka (900–1 800 ml).

Silapo on tarkoitettu oireisen anemian (hemoglobiinipitoisuus ≤ 10 g/dl) hoitoon aikuisille, joilla on pienen tai keskisuuren riskin (riskitaso 1) primaarinen myelodysplastinen oireyhtymä (MDS) ja pieni seerumin erytropoietiinipitoisuus (< 200 mU/ml).

4.2 Annostus ja antotapa

Silapo-hoito tulee aloittaa sellaisen lääkärin valvonnassa, joka on perehtynyt potilaiden hoitoon, joilla lääkevalmistetta käytetään edellä mainittuihin indikaatioihin.

Annostus

Anemian muut syyt (raudan, folaatin tai B₁₂-vitamiinin puutos, alumiinimyrkytys, infektio tai tulehdus, verenhukka, hemolyysi ja mistä tahansa aiheutunut luuydinfibroosi) on tutkittava ja hoidettava ennen Silapo -hoidon aloittamista sekä päätettäessä annoksen suurentamisesta. Jotta optimaalinen vaste epoetiini zeetalle voidaan varmistaa, riittävät rautavarannot on varmistettava ja tarvittaessa on annettava rautalisää (ks. kohta 4.4).

Oireisen anemian hoito kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla aikuispotilailla

Anemian oireet ja seuraukset saattavat vaihdella iän, sukupuolen ja samanaikaisten sairauksien mukaan; lääkärin on arvioitava kunkin potilaan kliininen tila ja hoito yksilöllisesti.

Hemoglobiinin suositeltu pitoisuusväli on 10–12 g/dl (6,2–7,5 mmol/l). Silapoa annetaan hemoglobiiniarvon nostamiseksi korkeintaan 12 g/dl (7,5 mmol/l). Hemoglobiiniarvon nousua yli 2 g/dl (1,25 mmol/l) neljän viikon jakson aikana on vältettävä. Jos näin tapahtuu, annosta on muutettava ohjeiden mukaisesti.

Yksittäisen potilaan hemoglobiiniarvoissa tapahtuvan vaihtelun vuoksi taso voi joskus ylittää tai alittaa halutun hemoglobiinipitoisuusvälin. Hemoglobiiniarvon vaihtelu tulisi hoitaa annosta muuttamalla ja ottamalla huomioon hemoglobiinipitoisuusväli 10–12 g/dl (6,2–7,5 mmol/l).

Jatkuva 12 g/dl (7,5 mmol/l) ylittävää hemoglobiinitasoa tulee välttää. Jos hemoglobiinipitoisuus nousee yli 2 g/dl (1,25 mmol/l) kuukautta kohti tai jos hemoglobiinipitoisuus on pitkään yli 12 g/dl (7,5 mmol/l), pienennä Silapo-annosta 25 prosentilla. Jos hemoglobiinipitoisuus on yli 13 g/dl (8,1 mmol/l), keskeytä hoito, kunnes pitoisuus laskee alle 12 g/dl (7,5 mmol/l), ja aloita Silapo-hoito sitten uudelleen annoksella, joka on 25 % pienempi kuin edellinen annos.

Potilaita pitää seurata tarkoin, jotta voidaan varmistaa, että käytetään pienintä tehokasta anemian ja sen oireiden riittävään hoitoon hyväksyttyä Silapo-annosta ja hemoglobiinipitoisuus pysyy samalla edelleen enintään arvossa 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille annettavan punasolutuotantoa stimuloivan lääkeaineen (erythropoiesis stimulating agent, ESA) annoksen suurentamisessa pitää olla varovainen. Jos potilaan hemoglobiinipitoisuudessa todettava vaste ESA-hoitoon on huono, muut syyt huonoon vasteeseen pitää ottaa huomioon (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Silapo-hoito jakautuu kahteen vaiheeseen, korjausvaiheeseen ja ylläpitovaiheeseen.

Aikuiset hemodialyysipotilaat

Hemodialyysihoidon saaville potilaille, joilla laskimoyhteys on helposti avattavissa, valmiste tulisi antaa mieluiten laskimoon.

Korjausvaihe

Aloitusannos on 50 IU/kg kolmesti viikossa.

Annosta on tarvittaessa suurennettava tai pienennettävä 25 IU/kg:n annoksina (kolmesti viikossa), kunnes saavutetaan haluttu hemoglobiinin pitoisuusväli 10–12 g/dl (6,2–7,5 mmol/l) (tämä tulisi tehdä vaiheittain niin, että väli on vähintään neljä viikkoa).

Ylläpitovaihe

Suosittelava kokonaisviikkoannos on 75 IU/kg – 300 IU/kg.

Annosta on sovitettava tarkoituksenmukaisesti siten, että hemoglobiiniarvot pysyvät halutussa pitoisuusvälissä 10–12 g/dl (6,2–7,5 mmol/l).

Potilaat, joiden hemoglobiinipitoisuus on alussa erittäin pieni (< 6 g/dl tai < 3,75 mmol/l), saattavat tarvita suurempia ylläpitoannoksia kuin potilaat, joiden anemia on alussa lievempi (> 8 g/dl tai > 5 mmol/l).

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat aikuispotilaat, jotka eivät vielä saa dialyysihoidon

Kun laskimoyhteys ei ole helposti avattavissa, Silapo voidaan antaa ihon alle.

Korjausvaihe

Aloitusannos on 50 IU/kg kolmesti viikossa, minkä jälkeen annosta suurennetaan tarvittaessa 25 IU/kg:n kerta-annoksina (kolmesti viikossa), kunnes haluttu tavoite on saavutettu (tämä tulisi tehdä vaiheittain niin, että väli on vähintään neljä viikkoa).

Ylläpitovaihe

Silapo voidaan antaa ylläpitovaiheessa joko kolme kertaa viikossa tai ihon alle annettaessa kerran viikossa tai kerran joka toinen viikko.

Annos ja antoväli on sovitettava asianmukaisesti hemoglobiiniarvojen säilyttämiseksi halutulla tasolla: Hb 10–12 g/dl (6,2–7,5 mmol/l). Antovälin pidentäminen saattaa vaatia annoksen suurentamista.

Enimmäisannostus ei saa olla yli 150 IU/kg kolmesti viikossa, 240 IU/kg (enimmäisannos 20 000 IU) kerran viikossa tai 480 IU/kg (enimmäisannos 40 000 IU) kerran joka toinen viikko.

Peritoneaalidialyysia saavat aikuispotilaat

Kun laskimoyhteys ei ole helposti avattavissa, Silapo voidaan antaa ihon alle.

Korjausvaihe

Aloitusannos on 50 IU/kg kahdesti viikossa.

Ylläpitovaihe

Suositteltu ylläpitoannos on 25 IU/kg – 50 IU/kg kahdesti viikossa kahtena yhtä suurena injektiona.

Annos on sovitettava asianmukaisesti hemoglobiiniarvojen säilyttämiseksi halutulla tasolla Hb 100–12 g/dl (6,2–7,5 mmol/l).

Solunsalpaajahoidon aiheuttamaa anemiaa sairastavat aikuispotilaat

Anemian oireet ja seuraukset saattavat vaihdella iän, sukupuolen ja yleisen tautitaakan mukaan; lääkärin on arvioitava kunkin potilaan kliininen tila ja hoito yksilöllisesti.

Silapo-valmistetta pitää antaa, jos potilaalla on anemia (esim. hemoglobiinipitoisuus \leq 10 g/dl (6,2 mmol/l)).

Aloituseros on 150 IU/kg ihon alle kolmesti viikossa.

Silapo voidaan vaihtoehtoisesti antaa aloituseroksella 450 IU/kg ihon alle kerran viikossa.

Annos on sovitettava asianmukaisesti hemoglobiiniarvojen säilyttämiseksi halutulla pitoisuusvälillä: Hb 10–12 g/dl (6,2–7,5 mmol/l).

Yksittäisen potilaan hemoglobiinipitoisuuksissa tapahtuvan vaihtelun vuoksi pitoisuus voi joskus ylittää tai alittaa halutun hemoglobiinipitoisuusvälän. Hemoglobiinipitoisuuden vaihtelu tulisi hoitaa annosta muuttamalla ja ottamalla huomioon haluttu hemoglobiinipitoisuusväli, joka on 10–12 g/dl (6,2–7,5 mmol/l). Jatkuva 12 g/dl (7,5 mmol/l) ylittävää hemoglobiinipitoisuutta tulee välttää. Ohjeet annoksen muuttamiseksi silloin, kun hemoglobiiniarvo ylittää 12 g/dl (7,5 mmol/l) on esitetty seuraavassa.

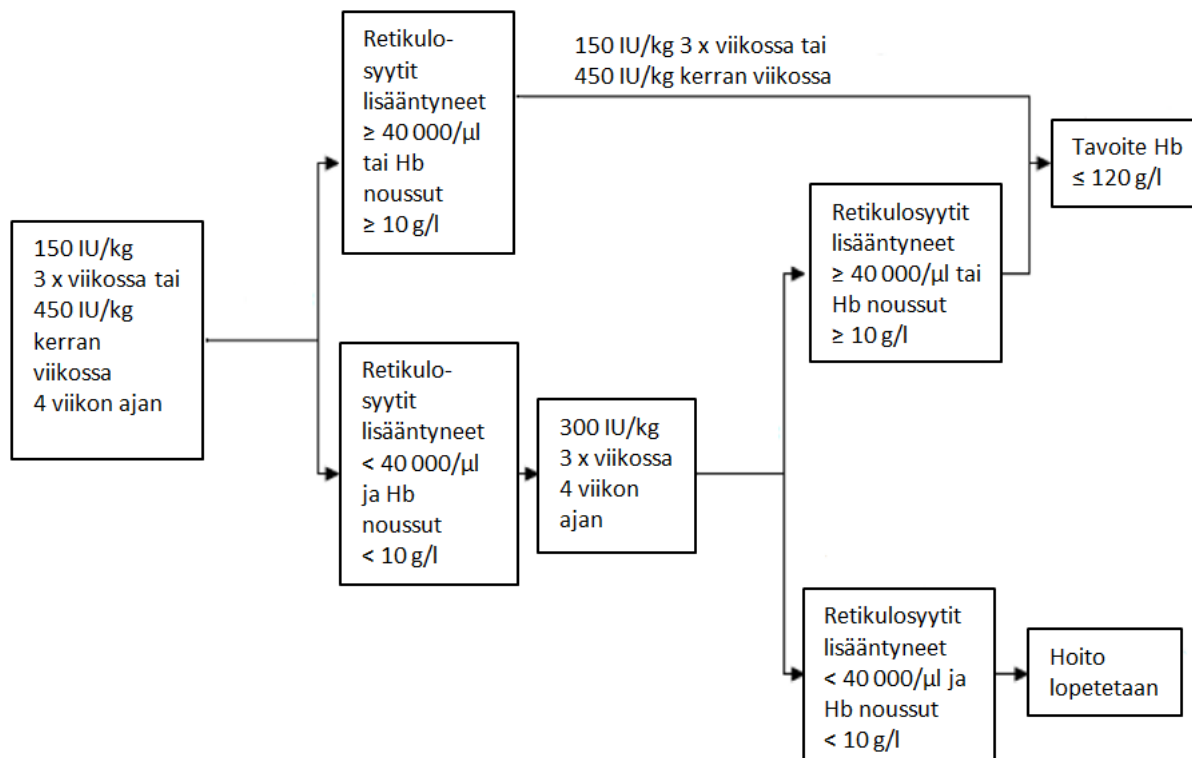
- Jos hemoglobiinipitoisuus on noussut vähintään 1 g/dl (0,62 mmol/l) tai retikulosyyttien määrä on lisääntynyt \geq 40 000 solua/mikrol yli lähtötason neljän hoitoviikon jälkeen, annos tulisi pitää 150 IU/kg:nä kolmesti viikossa annettuna tai 450 IU/kg:nä kerran viikossa.
- Jos hemoglobiinipitoisuus on noussut $<$ 1 g/dl ($<$ 0,62 mmol/l) ja retikulosyyttien määrä on lisääntynyt $<$ 40 000 solua/mikrol yli lähtötason, suurena annos 300 IU/kg:hen kolmesti viikossa. Jos 300 IU/kg:lla kolmesti viikossa toteutetun neljän lisähoitoviikon jälkeen hemoglobiinipitoisuus on noussut \geq 1 g/dl (\geq 0,62 mmol/l) tai retikulosyyttien määrä on lisääntynyt \geq 40 000 solua/mikrol, annos tulisi pitää 300 IU/kg:nä kolmesti viikossa.
- Jos hemoglobiinipitoisuus on noussut $<$ 1 g/dl ($<$ 0,62 mmol/l) ja retikulosyyttien määrä on lisääntynyt $<$ 40 000 solua/mikrol yli lähtötason, vastetta ei todennäköisesti saavuteta ja hoito tulisi lopettaa.

Annoksen sovittaminen hemoglobiinipitoisuuden pitämiseksi pitoisuusvälillä 10–12 g/dl (6,2–7,5 mmol/l)

Jos hemoglobiinipitoisuus nousee enemmän kuin 2 g/dl (1,25 mmol/l) kuukaudessa tai jos hemoglobiinipitoisuus ylittää arvon 12 g/dl (7,5 mmol/l), pienennä Silapo-annosta noin 25–50 %:lla.

Jos hemoglobiinipitoisuus ylittää arvon 13 g/dl (8,1 mmol/l), keskeytä hoito, kunnes pitoisuus pienenee alle arvon 12 g/dl (7,5 mmol/l) ja jatka Silapo-hoitoa sitten annoksella, joka on 25 % pienempi kuin edellinen annos.

Suosittelava annosteluohjelma on esitetty seuraavassa kaaviossa*:



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

Potilaita tulee seurata tarkoin, jotta voidaan varmistaa, että anemian oireiden hoitoon käytetään pienintä hyväksyttyä annosta punasolutuotantoa stimuloivaa lääkeainetta (ESA).

Silapo-hoitoa pitää jatkaa kuukauden ajan solunsalpaajahoidon päättymisen jälkeen.

Aikuisten leikkauspotilaiden hoito autologisessa verensiirto-ohjelmassa

Lievästi aneemisille potilaille (B-Hkr 33–39 %), joilta on otettava etukäteen talteen ≥ 4 yksikköä verta, tulisi antaa 600 IU/kg Silapo-valmistetta laskimoon kahdesti viikossa kolmen viikon ajan ennen leikkausta. Silapo pitää antaa verenluovutuksen jälkeen.

Aikuispotilaat, joille on suunniteltu suuri elekttiivinen ortopedinen leikkaus

Suosittelu Silapo-annos on 600 IU/kg ihon alle kerran viikossa kolmen viikon ajan (21, 14 ja 7 päivää) ennen leikkausta sekä leikkauspäivänä.

Jos potilaan tila vaatii leikkausta aikaisemmin kuin kolmen viikon kuluttua, annetaan 300 IU/kg Silapo-valmistetta ihon alle päivittäin kymmenenä perättäisenä päivänä ennen leikkausta, leikkauspäivänä sekä neljänä päivänä heti leikkauksen jälkeen.

Jos hemoglobiinipitoisuus nousee ennen leikkausta arvoon 15 g/dl (9,38 mmol/l) tai korkeammalle, Silapo-valmisteen anto pitää lopettaa eikä lisäannoksia enää anneta.

Aikuispotilaat, joilla on pienen tai keskisuuren riskin (riskitaso 1) myelodysplastinen oireyhtymä (MDS)

Silapo-valmistetta pitää antaa, jos potilaalla on oireinen anemia (esim. hemoglobiinipitoisuus ≤ 10 g/dl [6,2 mmol/l]).

Silapo-valmisteen suositeltu aloitusannos on 450 IU/kg (kokonaisannos on enintään 40 000 IU) ihon alle kerran viikossa. Annosten välin pitää olla vähintään 5 päivää.

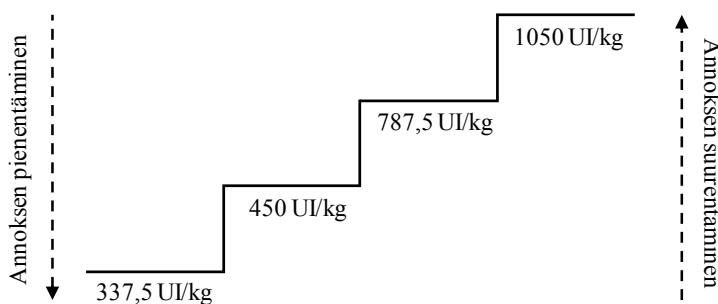
Annosta on sovitettava asianmukaisesti hemoglobiiniarvojen säilyttämiseksi halutulla pitoisuusvälillä: Hb 10–12 g/dl (6,2–7,5 mmol/l). Alkuvaiheen erytroidista vastetta suositellaan arvioimaan 8–12 viikon hoidon jälkeen. Annoksen suurentaminen ja pienentäminen pitää tehdä vaiheittain (ks. kuvio jäljempänä). Hemoglobiinipitoisuutta yli 12 g/dl (7,5 mmol/l) pitää välttää.

Annoksen suurentaminen

Annosta ei saa suurentaa yli enimmäisannoksen 1 050 IU/kg (kokonaisannos 80 000 IU) viikossa. Jos potilaan vaste annosta pienennettäessä häviää tai hemoglobiinipitoisuus pienenee ≥ 1 g/dl, annos pitää suurentaa seuraavalle annostasolle. Annoksen suurentamiskertojen välin pitää olla vähintään 4 viikkoa.

Hoidon keskeyttäminen ja annoksen pienentäminen

Silapo-hoito pitää keskeyttää, jos hemoglobiinipitoisuus ylittää 12 g/dl (7,5 mmol/l). Kun hemoglobiinipitoisuus on < 11 g/dl, hoitoa voidaan lääkärin harkinnan mukaan jatkaa aiemmalla annoksella tai yhtä annostasoa pienemmällä annoksella. Jos hemoglobiinipitoisuus suurenee nopeasti (> 2 g/dl neljän viikon aikana), annoksen pienentämistä yhdellä annostasolla pitää harkita.



Anemian oireet ja seuraukset saattavat vaihdella iän, sukupuolen ja samanaikaisten sairauksien mukaan. Lääkärin on arvioitava potilaan sairaus ja sen kliininen kulku yksilöllisesti.

Pediatriset potilaat

Oireisen anemian hoito kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla hemodialyysipotilailla

Anemian oireet ja seuraukset saattavat vaihdella iän, sukupuolen ja samanaikaisten sairauksien mukaan. Lääkärin on arvioitava potilaan kokonaistila ja sairauden kliininen kulku yksilöllisesti.

Pediatrisille potilaille suositeltu hemoglobiinipitoisuusväli on 9,5–11 g/dl (5,9–6,8 mmol/l). Silapo annetaan hemoglobiiniarvon nostamiseksi korkeintaan pitoisuuteen 11 g/dl (6,8 mmol/l). Hemoglobiiniarvon nousua yli 2 g/dl (1,25 mmol/l) neljän viikon jakson aikana on vältettävä. Jos näin tapahtuu, annosta on muutettava ohjeiden mukaisesti.

Potilaita tulee seurata tarkoin, jotta voidaan varmistaa, että anemian ja sen oireiden hoitoon käytetään pienintä hyväksyttyä Silapo-annosta.

Silapo-hoito jakautuu kahteen vaiheeseen, korjausvaiheeseen ja ylläpitovaiheeseen.

Hemodialyysihoitoa saaville pediatrisille potilaille, joilla laskimoyhteys on helposti avattavissa, valmiste tulisi antaa mieluiten laskimoon.

Korjausvaihe

Aloitussuositus on 50 IU/kg laskimoon kolmesti viikossa.

Annosta on tarvittaessa suurennettava tai pienennettävä 25 IU/kg kerta-annoksin (kolmesti viikossa), kunnes saavutetaan haluttu hemoglobiinin pitoisuusväli 9,5–11 g/dl (5,9–6,8 mmol/l) (tämä tulisi tehdä vaiheittain niin, että väli on vähintään neljä viikkoa).

Ylläpitovaihe

Annosta on sovittava tarkoituksenmukaisesti siten, että hemoglobiiniarvot pysyvät halutulla hemoglobiinin pitoisuusvälillä 9,5–11 g/dl (5,9–6,8 mmol/l).

Alle 30-kiloiset lapset tarvitsevat yleensä suurempia ylläpitoannoksia kuin yli 30-kiloiset lapset ja aikuiset. Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin 6 kuukauden hoidon jälkeen seuraavat ylläpitoannokset:

Paino (kg)	Annos (IU/kg kolmesti viikossa)	
	Mediaani	Tavanomainen ylläpitoannos
< 10	100	75–150
10–30	75	60–150
> 30	33	30–100

Pediatriset potilaat, joiden hemoglobiinipitoisuus on alussa erittäin pieni (< 6,8 g/dl tai < 4,25 mmol/l), saattavat tarvita suurempia ylläpitoannoksia kuin ne, joiden hemoglobiinipitoisuus on alussa suurempi (> 6,8 g/dl tai > 4,25 mmol/l).

Kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat, joilla on anemia ennen dialyysihoidon aloittamista tai peritoneaalidialyysihoidon aikana

Silapo-valmisteen turvallisuutta ja tehoa kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa, jos potilaalla on anemia ennen dialyysihoidon aloittamista tai peritoneaalidialyysihoidon aikana, ei ole varmistettu. Tälle potilasryhmälle ihon alle annettavasta epoetiini alfa -hoidosta saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdassa 5.1, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Pediatriset potilaat, joilla on solunsalpaajahoidon aiheuttama anemia

Silapo turvallisuutta ja tehoa solunsalpaajahoidon saavien pediatristen potilaiden hoidossa ei ole varmistettu (ks. kohta 5.1).

Pediatristen leikkauspotilaiden hoito autologisessa verensiirto-ohjelmassa

Silapo turvallisuutta ja tehoa pediatristen potilaiden hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Pediatriset potilaat, joille on suunniteltu suuri elektiivinen ortopedinen leikkaus

Silapo turvallisuutta ja tehoa pediatristen potilaiden hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Varotoimet ennen lääkevalmisteen käsittelyä ja antoa

Silapo-ruiskun on annettava lämmentä huoneenlämpöiseksi ennen käyttöä. Tämä vie tavallisesti 15–30 minuuttia.

Kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavat aikuispotilaat, joilla on oireinen anemia

Kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, joilla laskimoyhteys on avattavissa rutiiniluonteisesti (hemodialyysipotilaat), Silapo tulisi antaa mieluiten laskimoon.

Jos laskimoyhteyttä ei ole helposti avattavissa (peritoneaalidialyysipotilaat ja potilaat, jotka eivät vielä saa dialyysihoidoa), Silapo voidaan antaa injektiona ihon alle.

Aikuispotilaat, joilla on solunsalpaajahoidon aiheuttama anemia

Silapo tulisi antaa injektiona ihon alle.

Aikuisten leikkauspotilaiden hoito autologisessa verensiirto-ohjelmassa

Silapo tulisi antaa laskimoon.

Aikuispotilaat, joille on suunniteltu suuri elektiivinen ortopedinen leikkaus

Silapo tulisi antaa injektiona ihon alle.

Aikuispotilaat, joilla on pienen tai keskiuuren riskin (riskitaso 1) myelodysplastinen oireyhtymä

Silapo tulisi antaa injektiona ihon alle.

Oireisen anemian hoito hemodialyysihoidon saavilla kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla lapsipotilailla

Kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastaville pediatriisille potilaille, joilla laskimoyhteys on avattavissa rutiiniluonteisesti (hemodialyysipotilaat), Silapo tulisi antaa mieluiten laskimoon.

Anto laskimoon

Annetaan vähintään 1–5 minuutin kuluessa kokonaisannoksesta riippuen. Hemodialyysipotilaille bolusinjektio voidaan antaa dialyysin aikana dialyysikatettrin laskimoportin kautta. Injektio voidaan vaihtoehtoisesti antaa hoitokerran jälkeen valtimo-laskimoavanteen kanyylin kautta, minkä jälkeen letku huuhdellaan 10 ml:lla isotonista keittosuolaliuosta, jotta injisoitu lääke siirtyy tyydyttävällä tavalla verenkiertoon (ks. Annostus, **Aikuiset hemodialyysipotilaat**).

Injektio pitää mieluiten antaa hitaammin potilaille, joille hoito aiheuttaa flunssan kaltaisia oireita (ks. kohta 4.8).

Silapo-valmistetta ei saa antaa infuusiona laskimoon eikä yhdistettynä muihin lääkevalmisteliuoksiin (ks. lisätietoja kohdasta 6.6).

Anto ihon alle

1 ml:n enimmäismäärää yhtä pistoskohtaa kohti ei pitäisi yleensä ylittää. Suurempia tilavuuksia käytettäessä injektio tulisi pistää useaan eri kohtaan.

Injektiot pistetään raajoihin tai vatsaontelon etuseinämään.

Jos lääkäri katsoo, että potilas tai omainen voi turvallisesti ja tehokkaasti antaa Silapo-valmisteen ihon alle, potilaalle/omaiselle tulee antaa oikeaa annosta ja antotapaa koskevat ohjeet.

Liuos on muiden injektiona annettavien valmisteiden tavoin tarkistettava, ettei siinä ole hiukkasia eikä sen väri ole muuttunut.

Ohjeet Silapo-pistoksen pistämiseen itse ovat pakkausselosteen lopussa.

Silapo itseinjektio-ohjeet ovat käyttöohjeiden luvussa 3.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Jos potilaalle on kehittynyt puhdas punasoluaplasia (pure red cell aplasia, PRCA) minkä tahansa erytropoietiini- valmisteen käytön yhteydessä, häntä ei tule hoitaa Silapo-valmisteella tai millään muulla erytropoietiini- valmistella (ks. kohta 4.4).

Hallitsematon hypertensio.

Kaikki autologisen veren talteenottoon liittyvät kontraindikaatiot tulisi ottaa huomioon potilailla, jotka saavat Silapo-lisähoitoa.

Silapo-valmisteen käyttö on kontraindisoitu potilailla, joilla on suunniteltu suuri elektiivinen ortopedinen leikkaus ja joilla ei käytetä autologista verensiirto-ohjelmaa (oman veren luovuttaminen etukäteen), jos potilaalla on vakava sepelvaltimon, ääreisvaltimoiden, kaulavaltimon tai aivoverisuoniston sairaus tai potilas on saanut äskettäin sydäninfarktin tai aivoinfarktin.

Leikkauspotilaat, joille ei syystä riippumatta voida antaa riittävää tromboosiprofylaksia.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoimet

Yleistä

Jokaisen Silapo hoitoa saavan potilaan verenpainetta on seurattava tarkoin ja sitä on hoidettava tarvittaessa. Varovaisuutta on noudatettava Silapo käytössä, jos potilaalla on hoitamaton, riittämättömästi hoidettu tai huonosti hallinnassa oleva verenpainetauti. Potilaalle on ehkä aloitettava lisäksi verenpainetaudin hoito tai hoitoa on lisättävä. Jos verenpainetta ei saada hallintaan, Silapo hoito on lopetettava.

Välitöntä lääkärinhoitoa ja tehohoitoa vaatineita hypertensiivisiä kriisejä, joihin on liittynyt enkefalopatiaa ja kouristuskohtauksia, on esiintynyt myös epoetiini alfa hoidon aikana potilailla, joiden verenpaine on aiemmin ollut normaali tai matala. Pistävään migreenityyppiseen päänsärkyyn on kiinnitettävä erityistä huomiota mahdollisesti varoittavana oireena (ks. kohta 4.8).

Varovaisuutta on noudatettava Silapo käytössä, jos potilaalla on epilepsia, aiemmin esiintynyt kouristuskohtauksia tai potilaalla on kouristuskohtauksille altistava sairaus, kuten keskushermoston infektio tai aivometastaaseja.

Silapo käytössä on oltava varovainen, jos potilaalla on krooninen maksan vajaatoiminta. Silapo turvallisuutta potilaille, joilla on maksan vajaatoimintaa, ei ole varmistettu.

Punasolutuotantoa stimuloivia lääkeaineita saavilla potilailla on havaittu lisääntynyt tromboottisten verisuonitapahtumien (thrombotic vascular events, TVEs) esiintyvyys (ks. kohta 4.8). Tällaisia tapahtumia ovat olleet laskimo- ja valtimotromboosit ja -emboliat (joista osa on johtanut potilaan kuolemaan), kuten syvä laskimotukos, keuhkoembolia, verkkokalvon verisuonitukos ja sydäninfarkti. Lisäksi aivoverisuonitapahtumia (kuten aivoinfarkteja, aivoverenvuotoa ja ohimeneviä aivoverenkiertohäiriöitä) on raportoitu.

Näiden tromboottisten verisuonitapahtumien raportoitua riskiä on punnittava huolellisesti Silapo-hoidosta saataviin hyötyihin nähden erityisesti niillä potilailla, joilla on tromboottisten verisuonitapahtumien riskitekijöitä, kuten ylipaino ja aiemmin sairastettu tromboottinen verisuonitapahtuma (esim. syvä laskimotukos, keuhkoembolia tai aivoverisuonitapahtuma).

Kaikkien potilaiden hemoglobiiniarvoja on seurattava tarkoin mahdollisen kohonneen tromboemboliariskin ja kuolemanvaaran vuoksi silloin, kun potilaiden hemoglobiiniarvot ovat suuremmat kuin käyttöaiheen mukainen pitoisuusväli.

Verihiutaleiden määrä saattaa nousta kohtalaisesti normaalin vaihteluvälin rajoissa annoksesta riippuvaisesti Silapo- hoidon aikana. Verihiutaleiden määrä palautuu ennalleen jatkohoidon aikana. Myös normaalin vaihteluvälin ylittävää trombosytomiaa on raportoitu. Verihiutaleiden määrää suositellaan seurattavaksi säännöllisesti kahdeksan ensimmäisen hoitoviikon aikana.

Kaikki muut anemiasa aiheuttavat tekijät (raudan, folaatin tai B12 vitamiinin puutos, alumiinimyrkytys, infektio tai tulehdus, verenhukka, hemolyysi ja mistä tahansa aiheutunut luuydinfibroosi) tulisi arvioida ja hoitaa ennen Silapo- hoidon aloittamista sekä tehtäessä päätöstä annoksen suurentamisesta. Seerumin ferritiiniarvot pienenevät useimmiten samaan aikaan, kun hematokriittiarvo suurenee. Optimaalista Silapo vastetta varten on varmistettava potilaan rautavarantojen riittävyys ja tarvittaessa on annettava rautalisää (ks. kohta 4.2):

- rautalisää (elementaarirautaa 200–300 mg/vrk suun kautta aikuisille ja 100–200 mg/vrk suun kautta lapsipotilaille) suositellaan kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, joiden seerumin ferritiinipitoisuus on alle 100 ng/ml
- rautalisää (elementaarirautaa 200–300 mg/vrk suun kautta) suositellaan syöpäpotilaille, joiden transferrinisaturaatio on alle 20 %

- rautalisää (elementaarirautaa 200 mg/vrk suun kautta) pitää antaa autologisessa verensiirto-ohjelmassa mukana oleville potilaille useita viikkoja ennen autologisen veren talteenoton aloittamista, jotta saavutetaan suuret rautavarannot ennen Silapo- hoidon aloittamista sekä koko Silapo hoidon keston ajaksi
- rautalisää (elementaarirautaa 200 mg/vrk suun kautta) pitää antaa koko Silapo hoidon ajan potilaille, joille on suunniteltu suuri elektiivinen ortopedinen leikkaus. Jos mahdollista, rautalisän käyttö pitää aloittaa ennen Silapo- hoidon aloittamista, jotta saavutetaan riittävät rautavarannot.

Epoetiini alfa hoidetuilla potilailla on erittäin harvoin todettu porfyrian kehittymistä tai pahenemista. Silapo on käytettävä varoen porfyriaa sairastaville potilaille.

Epoetiinihoidon yhteydessä on ilmoitettu vakavia ihoon kohdistuvia haittavaikutuksia, mukaan lukien Stevens–Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä, jotka voivat olla hengenvaarallisia tai kuolemaan johtavia. Vakavampia tapauksia on havaittu pitkävaikutteisten epoetiinien yhteydessä.

Lääkettä määrättäessä potilaille on kerrottava oireista ja ihoreaktioita on seurattava tarkasti. Jos näihin reaktioihin viittaavia oireita ilmenee, Silapo-valmisteen käyttö on lopetettava heti ja vaihtoehtoista hoitoa on harkittava.

Jos potilaalla on vakava ihoon kohdistuva reaktio, kuten Silapo-valmisteen käytöstä johtuva Stevens–Johnsonin oireyhtymä tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi, hoitoa Silapo-valmisteella ei saa aloittaa kyseisellä potilaalla uudelleen missään vaiheessa.

Potilaalle annetun ESA-valmisteen (punasolutuotantoa stimuloiva lääkeaine) kaupp nimi ja eränumero on kirjattava potilastietoihin (tai mainittava niissä) selkeästi, jotta ESA-valmisteiden jäljitettävyyttä parane.

Potilaille annettava punasolutuotantoa stimuloiva lääkeaine voidaan vaihtaa ainoastaan, jos asianmukainen valvonta on järjestetty.

Puhdas punasoluaplasia

Vasta-ainevälitteistä puhdasta punasoluaplasiaa (pure red cell aplasia, PRCA) on todettu kuukausien tai vuosien mittaisen epoetiinihoidon jälkeen. Tapauksia on raportoitu myös interferonilla ja ribaviriinillä hoidetuilla C-hepatiittia sairastavilla potilailla, jotka ovat saaneet samanaikaisesti punasolutuotantoa stimuloivia lääkeaineita. Silapo ei ole hyväksytty C-hepatiittiin liittyvän anemian hoitoon.

Potilailta, joille kehittyi hemoglobiiniarvojen heikkenemisellä (1–2 g/dl kuukaudessa) osoitettu hoidon tehon äkillinen puuttuminen ja jotka tarvitsevat verensiirtoja tavallista useammin, on tarkistettava retikulosyyttiärvot ja tutkittava tavanomaiset hoitovasteen puuttumiseen johtavat syyt (esim. raudan, folaatin tai B12-vitamiinin puutos, alumiinimyrkytys, infektio tai tulehdus, verenhukka, hemolyyysi ja mistä tahansa aiheutunut luuydinfibroosi).

Jos potilaalla esiintyy paradoksaalista hemoglobiiniarvojen laskua ja hänelle kehittyi vaikea anemia, johon liittyy pieni retikulosyyttimäärä, Silapo- hoito on lopetettava ja potilaalta on tutkittava erythropoietiiniinivasta-aineet. Luuydinnäytteen tutkimista on myös harkittava puhtaan punasoluaplasian toteamiseksi.

Muiden punasolutuotantoa stimuloivien lääkeaineiden käyttöä ei saa aloittaa ristireaktion riskin vuoksi.

Oireisen anemian hoito kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla aikuis- ja lapsipotilailla. Kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien Silapo- hoitoa saavien potilaiden hemoglobiinipitoisuus pitää mitata säännöllisesti, kunnes pitoisuus tasaantuu, ja vielä ajoittain tämän jälkeenkin.

Kroonisessa munuaisten vajaatoiminnassa hemoglobiinipitoisuuden nousunopeus tulisi olla noin 1 g/dl (0,62 mmol/l) kuukautta kohti eikä se saisi ylittää 2 g/dl (1,25 mmol/l) kuukautta kohti hypertension pahenemisen riskin minimoimiseksi.

Potilailla, joilla on krooninen munuaisten vajaatoiminta, ylläpito-hoidon aikainen hemoglobiinipitoisuus ei saa ylittää hemoglobiinin pitoisuusvälin ylärajaa, ks. kohta 4.2. Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin kuoleman ja vakavien kardiovaskulaaritapahtumien riskin suurentuminen, kun punasolutuotantoa stimuloivan lääkeaineen tavoitteena oli hemoglobiiniarvon nostaminen yli pitoisuuden 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolloiduissa kliinisissä vertailututkimuksissa epoetiinien annosta ei todettu saatavan merkittävää hyötyä silloin, kun hemoglobiiniarvo kohosi suuremmaksi kuin oli tarpeen anemian oireiden hallitsemiseksi ja verensiirron välttämiseksi.

Jos potilaalla on krooninen munuaisten vajaatoiminta, Silapo-annoksen suurentamisessa pitää olla varovainen, sillä suuriin kumulatiivisiin epoetiiniannoksiin saattaa liittyä lisääntynyt kuolleisuuden, vakavien sydän- ja verisuoni- sekä aivoverisuonitapahtumien riski. Jos potilaan hemoglobiinipitoisuudessa todettava vaste epoetiinihoitoon on huono, muut syyt huonoon vasteeseen pitää ottaa huomioon (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

Silapo valmistetta ihon alle saavia kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita on seurattava säännöllisesti lääkkeen vaikutuksen puuttumisen varalta, joka ilmenee Silapo- hoidon hoitovasteen puuttumisena tai heikkenemisenä potilailla, joilla on aiemmin ilmennyt vaste tällaiseen hoitoon. Tälle on luonteenomaista hemoglobiiniarvojen jatkuva aleneminen Silapo- hoidon annostuksen suurentamisesta huolimatta (ks. kohta 4.8).

Osalla potilaista, joiden Silapo- annosten antoväliä on pidennetty (pidemmäksi kuin kerran viikossa), hemoglobiinipitoisuus ei välttämättä pysy riittävänä (ks. kohta 5.1), jolloin epoetiini zeeta Silapo- annosta saattaa olla tarpeen suurentaa. Hemoglobiinipitoisuutta on seurattava säännöllisesti.

Suntitrombooseja on ilmennyt hemodialyysipotilailla ja erityisesti potilailla, joilla on taipumusta matalaan verenpaineeseen tai joiden valtimo-laskimofistelissä ilmenee häiriöitä (esim. ahtaumia, aneurysmia jne.). Näille potilaille suositellaan suntin varhaista korjaamista ja tromboosin estohoitoa esimerkiksi asetyylisalisyylihapolla.

Hyperkalemiaa on havaittu yksittäistapauksissa, joskaan syy-yhteyttä ei ole osoitettu. Seerumin elektrolyyttitasoja on seurattava potilailla, joilla on krooninen munuaisten vajaatoiminta. Jos seerumin kaliumtason todetaan nousseen tai olevan nousussa, asianmukaisen hyperkalemian hoidon lisäksi on harkittava Silapo- hoidon keskeyttämistä siihen asti, kunnes seerumin kaliumtaso on korjaantunut.

Hemodialyysin aikana hepariiniannosta on usein suurennettava Silapo hoitojakson aikana kohonneen hematokriitin vuoksi. Dialyysilaitteisto voi tukkeutua, jos hepariinihoito ei ole optimaalinen.

Tähänastisten saatavilla olevien tutkimustietojen perusteella anemian korjaaminen Silapo munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla aikuispotilailla, jotka eivät vielä saa dialyysihoitoa, ei nopeuta munuaisten vajaatoiminnan pahenemista.

Potilaat, joilla on solunsalpaajahoidon aiheuttama anemia

Silapo hoitoa saavien syöpäpotilaiden hemoglobiinipitoisuus pitää mitata säännöllisesti, kunnes pitoisuus tasaantuu, ja vielä ajoittain tämän jälkeenkin.

Epoetiinit ovat kasvutekijöitä, jotka stimuloivat ensisijaisesti punasolutuotantoa.

Erytropoietiini reseptoreja voi esiintyä erilaisten kasvainsolujen pinnalla. Epoetiinien epäillään muiden kasvutekijöiden tavoin voivan stimuloida kasvainten kasvua.

Punasolutuotantoa stimuloivien lääkeaineiden osuutta kasvainten etenemisessä tai taudin etenemättömyysajan lyhenemisessä ei voida sulkea pois. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa epoetiini alfa ja muiden punasolutuotantoa stimuloivien lääkeaineiden käyttöön liittyi vähentynyt lokoregionaalisten kasvainten kontrolli ja lyhyempi kokonaiseloajamisaika:

- vähensi lokoregionaalista kontrollia sädehoitoa saaneilla pitkälle edennyttä pään ja kaulan alueen syöpää sairastaneilla potilailla, kun hoidon tavoitteena oli hemoglobiinipitoisuuden nostaminen yli 14 g/dl:aan (8,7 mmol/l)
- lyhensi kokonaiseloajamisaikaa ja lisäsi taudin etenemiseen liittyneitä kuolemia 4 kuukauden kohdalla solunsalpaajahoitoa saaneilla metastasoitunutta rintasyöpää sairastaneilla potilailla, kun hoidon tavoitteena oli hemoglobiinipitoisuuden nostaminen tasolle 12–14 g/dl (7,5–8,7 mmol/l)
- lisäsi kuoleman riskiä aktiivista syöpää sairastavilla potilailla, jotka eivät saaneet solunsalpaajatai sädehoitoa, kun hoidon tavoitteena oli hemoglobiinipitoisuus 12 g/dl (7,5 mmol/l). Punasolutuotantoa stimuloivia lääkeaineita ei ole tarkoitettu tämän potilasryhmän hoitoon.
- epoetiini alfa ja standardihoidon yhdistelmää saaneessa ryhmässä havaittiin taudin etenemisen tai kuoleman riskin suurentuneen 9 % primaarianalysista, ja metastasoitunutta rintasyöpää sairastavilla solunsalpaajahoitoa saaneilla potilailla ei voitu tilastollisesti sulkea pois 15 %:n riskin lisäystä silloin, kun he saivat hoitoa hemoglobiinipitoisuuden 10–12 g/dl (6,2–7,5 mmol/l) saavuttamiseksi.

Edellä kuvatun perusteella syöpäpotilaiden anemian hoitoon tulisi joissain kliinisissä tilanteissa mieluiten käyttää verensiirtoa. Päätöksen rekombinanttierytropoietiinihoidon antamisesta on perustuttava hyöty-riskiarvioon, jonka tekemiseen potilas itse osallistuu ja päätöksenteossa on otettava huomioon kulloinkin kliininen kokonaistilanne. Arvioinnissa olisi otettava huomioon mm. kasvaimen tyyppi ja sen levinneisyysaste, anemian vaikeusaste, elinajanodote, hoitoympäristö ja potilaan omat toivomukset (ks. kohta 5.1).

Solunsalpaajahoitoa saavilla syöpäpotilailla tulisi huomioida 2–3 viikon viive punasolutuotantoa stimuloivan lääkeaineen annon ja erytropoietiini-indusoidujen punasolujen ilmaantumisen välillä arvioitaessa Silapo- hoidon sopivuutta (verensiirtoa todennäköisesti tarvitseva potilas).

Leikkauspotilaat autologisessa verensiirto-ohjelmassa

Kaikkia autologisen veren talteenottoon liittyviä varoituksia ja käyttöön liittyviä varotoimia, etenkin rutiininomaista volyyminkorvausta koskevia varotoimia, on noudatettava.

Potilaat, joille on suunniteltu suuri elektiiivinen ortopedinen leikkaus

Leikkausten yhteydessä on aina noudatettava asianmukaisia ohjeita verensiirroista.

Suureen elektiiiviseen ortopediseen leikkaukseen tuleville potilaille tulisi antaa riittävä antitromboottinen profylaksi, koska tromboottiset ja vaskulaariset tapahtumat ovat mahdollisia leikkauspotilailla erityisesti, kun potilaalla on ennestään kardiovaskulaarinen sairaus. Lisäksi on noudatettava erityistä varovaisuutta, kun potilaalla on taipumus syvien laskimotukosten muodostumiseen. Ei voida poissulkea myöskään mahdollisuutta, että Silapo hoitoon liittyisi lisääntynyt vaara postoperatiivisten tromboottisten tai vaskulaaristen tapahtumien esiintymiseen, kun potilaan hemoglobiinin taso hoidon alussa on > 13 g/dl (> 8,1 mmol/l). Siksi Silapo ei tule käyttää potilailla, joiden hemoglobiinin lähtötaso on > 13 g/dl (> 8,1 mmol/l).

Tämä lääke sisältää enintään 0,5 mg fenyylialaniinia per annosyksikkö. Fenyylialaniini voi olla haitallista potilaille, joilla on fenyyliketonuria (PKU), harvinainen perinnöllinen sairaus, jossa kertyy fenyylialaniinia, koska elimistö ei kykene poistamaan sitä kunnolla.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ei ole näyttöä siitä, että erytropoietiini-hoito muuttaisi muiden lääkevalmisteiden metaboliaa.

Punasolutuotantoa vähentävät lääkevalmisteet saattavat heikentää vastetta Silapo.

Koska siklosporiini sitoutuu punasoluihin, lääkeinteraktion mahdollisuus on olemassa. Jos Silapo annetaan samanaikaisesti siklosporiinin kanssa, veren siklosporiinitasoa on seurattava ja siklosporiiniannosta on sovitettava hematokriittiarvon noustessa.

Tuumorinäytteiden hematologisen *in vitro* -differentiaation tai -proliferaation yhteydessä ei ole esiintynyt viitteitä interaktiosta Silapo ja granulosityttikasvupesäkettä tai granulositytti-makrofagikantajasoluja stimuloivien tekijöiden (G-CSF ja GM-CSF) välillä.

Metastasoitunutta rintasyöpää sairastavien aikuisten naispotilaiden ihon alle annettu epoetiini alfa -annos 40 000 IU/ml yhdessä trastutsumabiannoksen 6 mg/kg kanssa ei vaikuttanut trastutsumabin farmakokinetiikkaan.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja epoetiini käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Siksi Silapo tulisi käyttää raskausaikana vain, jos mahdollinen hyöty on suurempi kuin sikiölle mahdollisesti aiheutuva riski. Silapo käyttöä ei suositella raskaana oleville leikkauspotilaille, jotka ovat mukana autologisessa verensiirto-ohjelmassa.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö eksogeeninen epoetiini zeeta ihmisen rintamaitoon. Silapo tulee käyttää varoen imettäville äideille. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Silapo-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Silapo käyttöä ei suositella imettäville leikkauspotilaille, jotka ovat mukana autologisessa verensiirto-ohjelmassa.

Hedelmällisyys

Silapo mahdollista vaikutusta miehen tai naisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin todettu haittavaikutus epoetiini alfa -hoidon aikana oli annosriippuvainen verenpaineen nousu tai aiemmin todetun korkean verenpaineen paheneminen. Potilaiden verenpainetta on seurattava erityisesti hoidon alkuvaiheessa (ks. kohta 4.4).

Yleisimmin esiintyneitä haittavaikutuksia, joita on havaittu kliinisissä tutkimuksissa epoetiini alfan käytön yhteydessä, ovat ripuli, pahoinvointi, oksentelu, kuume ja päänsärky. Vilustumista muistuttavia oireita voi ilmaantua erityisesti hoidon alussa.

Hengitysteiden tukkoisuutta, ylempien hengitysteiden tukkoisuus, nenän tukkoisuus ja nasofaryngiitti mukaan lukien, on raportoitu tutkimuksissa, joissa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien, mutta ei vielä dialyysihoitoa saavien aikuispotilaiden lääkkeenantoväliä oli pidennetty.

Punasolutuotantoa stimuloivia lääkkeitä saavilla potilailla on havaittu lisääntynyt tromboottisten verisuonitapahtumien ilmaantuvuus (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutustaulukko

Epoetiini alfan yleistä turvallisuusprofiilia tutkittiin 25 satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumehoidolla tai tavallisesti käytettävällä hoidolla kontrolloidussa tutkimuksessa 2 094 anemisella potilaalla yhteensä 3 417 mukaan otetusta tutkittavasta. Näistä potilaista 228 epoetiini alfa -hoitoa saanutta kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastanutta tutkittavaa osallistui neljään kroonista munuaisten vajaatoimintaa koskevaan tutkimukseen (2 tutkimusta potilailla ennen dialyysihoitoa [N = 131 altistettua kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavaa tutkittavaa] ja 2 dialyysihoitoa saaneilla potilailla [N = 97 altistettua kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavaa tutkittavaa]; 1 404 altistettua syöpäpotilasta solunsalpaajahoidosta aiheutunutta anemiaa koskevassa 16 tutkimuksessa; 147 altistettua tutkittavaa autologista verenluovutusta koskevissa kahdessa tutkimuksessa; 213 altistettua tutkittavaa leikkauksen yhteydessä tehdyssä yhdessä tutkimuksessa; ja 102 altistettua tutkittavaa kahdessa myelodysplastista oireyhtymää (MDS) koskeneessa tutkimuksessa). Haittavaikutukset, joita raportoitiin näissä tutkimuksissa $\geq 1\%$:lla epoetiini alfa -hoitoa saaneista tutkittavista, esitetään seuraavassa taulukossa.

Yleisyysluokat: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

MedDRA-elinjärjestelmäluokitus	Haittavaikutus (Preferred Term -taso)	Yleisyys
<i>Veri ja imukudos</i>	Puhdas punasoluaplasia ³ , trombosytemia	Harvinainen
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	Hyperkalemia ¹	Melko harvinainen
<i>Immuunijärjestelmä</i>	Yliherkkyys ³	Melko harvinainen
	Anafylaktinen reaktio ³	Harvinainen
<i>Hermosto</i>	Päänsärky	Yleinen
	Kouristukset	Melko harvinainen
<i>Verisuonisto</i>	Kohonnut verenpaine, laskimo- ja valtimotromboosit ²	Yleinen
	Hypertensiivinen kriisi ³	Tuntematon
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	Yskä	Yleinen
	Hengitystiekongestio	Melko harvinainen
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Ripuli, pahoinvointi, oksentelu	Hyvin yleinen
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>	Ihottuma	Yleinen
	Urtikaria ³	Melko harvinainen
	Angioneuroottinen edeema ³	Tuntematon
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	Nivelsärky, luukipu, lihassärky, raajakipu	Yleinen
<i>Syynnäiset ja perinnölliset/ geneettiset häiriöt</i>	Akuutti porfyria ³	Harvinainen
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Kuume	Hyvin yleinen
	Vilunväristykset, influenssan kaltaiset oireet, pistoskohdan reaktiot, perifeerinen turvotus	Yleinen
	Lääkkeen tehon puute ³	Tuntematon
<i>Tutkimukset</i>	Erytropoietiinin vasta-ainepositiivisuus	Harvinainen

¹ Dialyysihoidon yhteydessä yleinen

² Sisältää kuolemaan johtaneet ja muut kuin kuolemaan johtaneet valtimo- ja laskimotapahtumat, kuten syvän laskimotukoksen, keuhkoembolian, verkkokalvon verisuonitukoksen, valtimotromboosin (sydäninfarkti mukaan lukien), aivoverisuonitapahtumat (aivoinfarkti ja aivoverenvuoto mukaan lukien), ohimenevät aivoverenkiertohäiriöt ja suntitromboosin (dialyysilaitteet mukaan lukien) ja aneurysman arteriovenoosisen suntin tukokset.

³ Selitetty seuraavassa alakohdassa ja/tai kohdassa 4.4

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Yliherkkyysreaktioita, ihottumatapauksia (myös urtikariaa), anafylaktisia reaktioita ja angioedeemaa mukaan lukien, on raportoitu (ks. kohta 4.4).

Epoetiinihoidon yhteydessä on ilmoitettu vakavia ihoon kohdistuvia haittavaikutuksia, mukaan lukien Stevens–Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä, jotka voivat olla hengenvaarallisia tai kuolemaan johtavia (ks. kohta 4.4).

Välitöntä lääkinhoitoa ja tehohoitoa vaatineita hypertensiivisiä kriisejä, joihin on liittynyt enkefalopatiaa ja kouristuskohtauksia, on esiintynyt myös epoetiini alfa -hoidon aikana potilailla, joiden verenpaine on aiemmin ollut normaali tai matala. Pistävään migreenityyppiseen päänsärkyyn on kiinnitettävä erityistä huomiota mahdollisesti varoittavana oireena (ks. kohta 4.4).

Vasta-ainevälitteistä puhdasta punasoluaplasiaa on raportoitu hyvin harvoin, < 1/10 000 tapausta potilasvuotta kohden, kuukausien tai vuosien epoetiinihoidon jälkeen (ks. kohta 4.4). Tapauksia on raportoitu enemmän ihonalaisen (s.c.) kuin laskimonsisäisen (i.v.) antotavan yhteydessä.

Aikuispotilaat, joilla on pienen tai keskisuuren riskin (riskitaso 1) myelodysplastinen oireyhtymä (MDS)

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa, epoetiini alfa -valmisteella tehdyssä monikeskustutkimuksessa neljälle (4,7 %) tutkittavalle ilmaantui tromboottisia verisuonitapahtumia (äkkikuolema, iskeeminen aivohalvaus, embolia ja flebiitti). Kaikki tromboottiset verisuonitapahtumat esiintyivät epoetiini alfa -ryhmässä ja tapahtuivat ensimmäisten 24 tutkimusviikon aikana. Näistä kolme varmistui tromboottiseksi verisuonitapahtumiksi, mutta yhdessä tapauksessa (äkkikuolema) tromboembolinen tapahtuma ei varmistunut. Kahdella tutkittavalla oli merkittäviä riskitekijöitä (eteisvärinä, sydämen vajaatoiminta ja tromboflebiitti).

Hemodialyysihoitoa saavat kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavat pediatriiset potilaat

Hemodialyysiä saavista kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavista pediatriisista potilaista on kliinisistä tutkimuksista ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen vähän kokemusta. Tässä potilasryhmässä ei ole raportoitu sellaisia pediatriisille potilaille erityisiä haittavaikutuksia, joita ei ole jo mainittu edellä olevassa taulukossa tai jotka eivät sopeineet perussairauteen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Erytropoietiinin terapeuttinen alue on hyvin laaja. Erytropoietiinin yliannostus saattaa aiheuttaa vaikutuksia, jotka ovat hormonin korostuneita farmakologisia vaikutuksia. Flebotomia voidaan tehdä, jos potilaan hemoglobiinitasot ovat erityisen korkeat. Potilaalle tulee antaa tarvittaessa myös muuta oireenmukaista hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut anemialääkkeet, epoetiini
ATC-koodi: B03XA01

Silapo on ns. biosimilaari lääkevalmiste. Yksityiskohtaisempaa tietoa on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulta: <http://www.ema.europa.eu>.

Vaikutusmekanismi

Erytropoietiini (EPO) on keskeinen veren punasolutuotantoa säätelevä glykoproteiinihormoni, jota tuotetaan pääasiassa munuaisissa vasteena hypoksiaan. EPO osallistuu erytropoieesiin kaikkiin vaiheisiin ja vaikuttaa pääasiassa punasolujen esiasteiden tasolla. Kun EPO on sitoutunut solun pinnalla olevaan reseptoriin, se aktivoi signaalitransduktioreitettä, jotka häiritsevät apoptoosia ja stimuloivat erytrooisten solujen proliferaatiota. Kiinanhamsterin munasarjasoluissa tuotetun rekombinantin humaanin-EPO:n (epoetiini zeetan) aminohappojärjestys on identtinen ihmisen virtsan EPO:n (165 aminohappoa) kanssa. Näitä kahta ei voi toiminnallisten määritysten perusteella erottaa toisistaan. Erytropoietiinin laskennallinen molekyylipaino on 32 000–40 000 daltonia.

Erytropoietiini on kasvutekijä, joka stimuloi pääasiassa punasolutuotantoa. Erytropoietiinireseptorit saattavat ilmentyä erilaisten kasvainsolujen pinnalla.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Terveet vapaaehtoiset

Epoetiini alfa -kerta-annoksen (20 000–160 000 IU ihon alle) jälkeen havaittiin annosriippuvainen vaste tutkituille farmakodynaamisille merkkiaineille, joita olivat retikulosyytit, veren punasolut ja hemoglobiini. Retikulosyyttien prosenttiosuuden muutoksissa havaittiin selkeä pitoisuus-aikaprofiili, jossa oli havaittavissa huippu ja paluu lähtötilanteeseen. Veren punasolujen ja hemoglobiinin osalta profiili ei ollut yhtä selkeä. Kaikki farmakodynaamiset merkkiaineet lisääntyivät yleensä lineaarisesti siten, että maksimivaste saavutettiin suurimmilla annostuksilla.

Farmakodynaamisia tutkimuksia tehtiin lisäksi annoksilla 40 000 IU kerran viikossa verrattuna annokseen 150 IU/kg kolmesti viikossa. Pitoisuus-aikaprofiilin eroista huolimatta farmakodynaaminen vaste (retikulosyyttien, hemoglobiinin ja veren punasolujen kokonaismäärän prosenttimuutoksilla mitattuna) oli samankaltainen näitä annostuksia käytettäessä. Lisäksi tehdyissä tutkimuksissa verrattiin ihon alle annettuja epoetiini alfa -annoksia 40 000 IU kerran viikossa annoksiin 80 000–120 000 IU kerran kahdessa viikossa. Näiden terveillä tutkittavilla tehtyjen farmakodynaamisten tutkimusten tulosten perusteella annostus 40 000 IU kerran viikossa vaikuttaa yleisesti ottaen tehostavan veren punasolutuotantoa enemmän kuin kahden viikon välein annettava hoito huolimatta retikulosyyttituotannossa havaitusta samankaltaisuudesta kerran viikossa ja kahden viikon välein tapahtuvassa annossa.

Krooninen munuaisten vajaatoiminta

Epoetiini alfan on osoitettu stimuloivan erytropoieesia aneemisilla kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla, sekä dialyysihoitoa saavilla ja dialyysillä vielä hoitamattomilla, potilailla. Ensimmäinen osoitus vasteesta epoetiini alfalle on retikulosyyttimäärän suureneminen 10 vuorokauden kuluessa, mitä seuraa veren punasolumäärän, hemoglobiinipitoisuuden ja hematokriitin suureneminen tavallisesti 2–6 viikon kuluessa. Hemoglobiinivaste vaihtelee potilaiden välillä, ja elimistön rautavarannot ja muut samanaikaiset sairaudet saattavat vaikuttaa siihen.

Solunsalpaajahoidosta aiheutuva anemia

Kolme kertaa viikossa tai kerran viikossa annetun epoetiini alfan on osoitettu suurentavan solunsalpaajahoidoa saavien aneemisten syöpäpotilaiden hemoglobiinipitoisuutta ja vähentävän verensiirron tarvetta ensimmäisen hoitokuukauden jälkeen.

Tutkimuksessa, jossa annoksia 150 IU/kg kolmesti viikossa ja 40 000 IU kerran viikossa verrattiin terveillä tutkittavilla ja aneemisilla syöpäpotilailla, retikulosyyttien, hemoglobiinin ja veren punasolujen kokonaismäärän prosenttimuutosten aikaprofiilit olivat näiden kahden annostuksen yhteydessä samankaltaiset sekä terveillä tutkittavilla että aneemisilla syöpäpotilailla. Annosten 150 IU/kg kolmesti viikossa ja 40 000 IU kerran viikossa vastaavien farmakodynaamisten parametrien AUC-arvot olivat terveillä tutkittavilla ja aneemisilla syöpäpotilailla samankaltaiset.

Aikuiset leikkauspotilaat autologisessa verensiirto-ohjelmassa

Epoetiini alfan on osoitettu stimuloivan veren punasolutuotantoa, jotta autologisen veren talteenottoa voidaan lisätä ja vähentää hemoglobiinipitoisuuden laskua aikuispotilailla, joille on suunniteltu suuri elekttiivinen leikkaus ja joilta ei odoteta saatavan etukäteen talteen leikkauksen yhteydessä tarvittavaa

koko verimäärää. Suurin teho havaitaan potilailla, joiden hemoglobiinipitoisuus on pieni (≤ 13 g/dl; 8,1 mmol/l).

Aikuispotilaat, joille on suunniteltu suuri elektiivinen ortopedinen leikkaus

Jos potilaalle suunnitellaan suurta elektiivistä ortopedista leikkausta ja potilaan hemoglobiinipitoisuus ennen hoitoa on $> 10 - \leq 13$ g/dl, epoetiini alfan on osoitettu pienentävän allogeenisten verensiirtojen saamisen riskiä ja nopeuttavan erytroidista korjautumista (suurentunut hemoglobiinipitoisuus, hematokriitti ja retikulosyyttimäärä).

Kliininen teho ja turvallisuus

Krooninen munuaisten vajaatoiminta

Epoetiini alfaa on tutkittu kliinisissä tutkimuksissa aneemisilla kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla aikuispotilailla, hemodialyysiä saavat ja dialyysillä vielä hoitamattomat potilaat mukaan lukien, anemian hoitoon ja hematokriitin pitämiseen tavoitepitoisuusvälillä 30–36 %.

Kun kliininen tutkimus toteutettiin aloitusannoksilla 50–150 IU/kg kolmesti viikossa, hematokriitti suureni kliinisesti merkitsevästi noin 95 %:lla potilaista. Käytännöllisesti katsoen kaikki potilaat olivat verensiirroista riippumattomia noin kahden kuukauden hoidon jälkeen. Kun tavoitteena ollut hematokriitti oli saavutettu, ylläpitoannos määriteltiin kullekin potilaalle sopivaksi.

Hematokriitin 30–36 %:ssa pitämiseen tarvittavan ylläpitoannoksen mediaani oli kolmessa laajimmassa aikuisilla dialyysipotilailla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa noin 75 IU/kg kolmesti viikossa.

Kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa, hemodialyysihoidoa saavien kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden elämänlaatua selvittävässä monikeskustutkimuksessa osoitettiin epoetiini alfa -hoitoa saaneiden potilaiden elämänlaadun parantuneen kliinisesti ja tilastollisesti merkitsevästi lumeryhmään verrattuna, kun uupumusta, fyysisiä oireita, ihmissuhteita ja masennusta (munuaistautiin liittyvä kysely Kidney Disease Questionnaire) mitattiin kuuden kuukauden hoidon jälkeen. Epoetiini alfa -hoitoa saaneen ryhmän potilaat otettiin mukaan myös avoimeen jatkotutkimukseen, jossa osoitettiin, että heidän elämänlaatunsa osoitettu paraneminen oli säilynyt vielä 12 kuukauden ajan.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat aikuispotilaat, jotka eivät vielä saa dialyysihoidoa

Hoidon keskimääräinen kesto oli kliinisissä tutkimuksissa epoetiini alfa -hoitoa saaneilla kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, jotka eivät saaneet dialyysihoidoa, lähes viisi kuukautta. Nämä potilaat saivat vasteen epoetiini alfa -hoitoon vastaavasti kuin dialyysihoidoa saaneilla potilailla oli havaittu. Kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, jotka eivät saaneet dialyysihoidoa, todettiin annosriippuvainen ja pitkäkestoisesti suurentunut hematokriitti, kun epoetiini alfa annettiin joko laskimoon tai ihon alle. Vastaavansuuruista hematokriitin nousua huomattiin, kun epoetiini alfa annettiin kumman tahansa näiden antoreittien kautta. Epoetiini alfa -annosten 75–150 IU/kg viikossa on lisäksi osoitettu pitävän hematokriitin 36–38 %:ssa enimmillään kuuden kuukauden ajan.

Kahdessa tutkimuksessa, joissa epoetiini alfa -hoidon antoväliä oli pidennetty (3 kertaa viikossa, kerran viikossa, kerran joka toinen viikko ja kerran joka neljäs viikko), joidenkin pidemmin antovälein lääkettä saaneiden potilaiden hemoglobiinipitoisuus ei pysynyt riittävänä, ja he täyttivät tutkimussuunnitelmassa määritellyt hemoglobiinipitoisuuteen perustuvat keskeyttämiskriteerit (0 % kerran viikossa, 3,7 % kerran joka toinen viikko ja 3,3 % kerran joka neljäs viikko lääkehoitoa saaneessa ryhmässä).

Satunnaistetussa prospektiivisessä tutkimuksessa (CHOIR) arvioitiin 1 432 aneemista kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavaa potilasta, jotka eivät saaneet dialyysihoidoa. Potilaat osoitettiin saamaan epoetiini alfa -hoitoa, jolloin hemoglobiinipitoisuuden ylläpitotavoite oli 13,5 g/dl (suositeltua suurempi hemoglobiinipitoisuus) tai 11,3 g/dl. Vakava kardiovaskulaaritapahtuma (kuolema, sydäninfarkti, aivohalvaus tai sairaalahoito kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan vuoksi) todettiin 125 potilaalla (18 %) 715 potilaasta, joilla oli suurempi hemoglobiinipitoisuus, verrattuna

97 potilaaseen (14 %) 717 potilaasta, joilla oli pienempi hemoglobiinipitoisuus (riskiteheyksien suhde [hazard ratio, HR] 1,3, 95 %:n luottamusväli: 1,0, 1,7, p = 0,03).

Kliinisten ESA-tutkimusten yhdistetyt *post-hoc*-analyysit tehtiin kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista (dialyysihoidon saavat, ei dialyysihoidon saavat, diabetesta sairastavat ja sairastamattomat potilaat). Suurempiin kumulatiivisiin ESA-annoksiin liittyi yleensä suurempi kokonaiskuolleisuuden sekä sydän- ja verisuoni- sekä aivoverisuonitapahtumien riski riippumatta siitä, sairastiko potilas diabetesta tai saiko hän dialyysihoidon (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Hoito potilaille, joilla on solunsalpaajahoidon aiheuttama anemia

Epoetiini alfaa on tutkittu kliinisissä tutkimuksissa aikuisilla aneemisilla syöpäpotilailla, joilla oli lymfaattisia ja kiinteitä kasvaimia, sekä erilaisia solunsalpaajahoidon, platinaa ja muuta kuin platinaa sisältäviä hoitoja mukaan lukien, saavilla potilailla. Näissä tutkimuksissa on osoitettu kolmesti viikossa ja kerran viikossa annetun epoetiini alfan suurentavan aneemisten syöpäpotilaiden hemoglobiinipitoisuutta ja vähentävän verensiirron tarvetta ensimmäisen hoitokuukauden jälkeen. Kaksoissokkoutettua vaihtetta seurasi joissakin tutkimuksissa avoin vaihe, jossa kaikki potilaat saivat epoetiini alfaa, ja tehon havaittiin säilyvän.

Saatavissa oleva näyttö viittaa siihen, että vaste epoetiini alfa -hoitoon on samanlainen potilailla, joilla on hematologinen pahanlaatuinen sairaus ja kiinteitä kasvaimia, samoin kuin potilailla, joiden kasvain on levinnyt tai ei ole levinnyt luuytimeen. Tutkimuksissa kemoterapian verrannollinen voimakkuus osoitettiin epoetiini alfaa saaneissa ja lumelääkettä saaneissa ryhmässä näiden ryhmien samankaltaisella neutrofiilien AUC-arvolla sekä niiden potilaiden samankaltaisella osuudella epoetiini alfaa ja lumelääkettä saaneissa ryhmissä, joiden absoluuttinen neutrofilimäärä pieneni alle 1000 solua/mikrol ja 500 solua/mikrol.

Prospektiivisessa satunnaistetussa lumelääkekontrolloidussa kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa, johon osallistui 375 anemiapotilasta, joilla oli erilaisia ei-myeloidisia kasvaimia ja jotka saivat muuta kuin platinapohjaista solunsalpaajahoidon, nähtiin merkittävä lasku anemiaan liittyvien jälkitilojen (esim. väsymys, alhainen energia- ja aktiivisuustaso) esiintyvyydessä seuraavilla mittareilla ja asteikoilla mitattuna: Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia (FACT-An) -yleisasteikko, FACT-An-väsymysasteikko ja Cancer Linear Analogue Scale (CLAS). Kahdessa muussa pienemmässä satunnaistetussa lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa ei voitu osoittaa merkittävää paranemista elämänlaatuparametreissa EORTC-QLQ-C30-asteikolla eikä CLAS-asteikolla.

Eloonjäämistä ja kasvaimen etenemistä on tutkittu viidessä laajassa kontrolloidussa tutkimuksessa, joihin osallistui yhteensä 2 833 potilasta. Tutkimuksista neljä oli kaksoissokkoutettua, lumelääkekontrolloitua tutkimusta ja yksi oli avoin tutkimus. Tutkimuksiin otettiin joko potilaita, jotka saivat solunsalpaajahoidon (kaksi tutkimusta), tai sellaisia potilasryhmiä, joiden sairauden hoitoon punasolutuotantoa stimuloivat lääkeaineet eivät ole käyttöaiheisia: anemia syöpäpotilailla, jotka eivät saa solunsalpaajahoidon, ja sädehoitoa saavat pään ja kaulan alueen syöpää sairastavat potilaat. Kahdessa tutkimuksessa hemoglobiinin tavoitearvo oli > 13 g/dl (8,1 mmol/l) ja kolmessa muussa tutkimuksessa tavoitearvo oli 12–14 g/dl (7,5–8,7 mmol/l). Avoimessa tutkimuksessa ei todettu eroa kokonaiseloonjäämisessä ihmisen rekombinanttierytropoietinihoitoa saaneiden ja verrokkiryhmän välillä. Neljässä lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa kokonaiseloonjäämisen riskiteheyksien suhde (hazard ratio) vaihteli välillä 1,25–2,47 verrokkiryhmän hyväksi. Näissä tutkimuksissa on todettu säännönmukainen selittämätön tilastollisesti merkitsevä ylikuolleisuus potilailla, joilla oli erilaisiin yleisiin syöpiin liittyvä anemia ja jotka saivat ihmisen rekombinanttierytropoietinihoitoa, verrattuna verrokkiryhmään. Tutkimuksissa todettua kokonaiseloonjäämistä ei voitu tyydyttävästi selittää tromboosien ja muiden vastaavien komplikaatioiden esiintyvyyden eroilla ihmisen rekombinanttierytropoietinihoitoa saaneiden ja verrokkiryhmän potilaiden välillä.

Useilla epoetiiniainvalmisteilla tehtiin 53 kontrolloituun kliiniseen lääketutkimukseen osallistuneiden yli 13 900 syöpäpotilaan (solunsalpaajahoidon, sädehoito, solunsalpaajahoidon ja sädehoidon yhdistelmä ja ei hoitoa) tiedot on myös analysoitu. Kokonaiseloonjäämistietojen meta-analyysistä saatiin riskiteheyksien suhteen piste-estimaatiksi 1,06 verrokkiryhmän hyväksi (95 %:n luottamusväli 1,00, 1,12; 53 tutkimusta ja 13 933 potilasta), ja solunsalpaajahoidon saaneiden syöpäpotilaiden

kokonaiseloonjäämisen riskitehyksien suhde oli 1,04 (95 %:n luottamusväli 0,97, 1,11; 38 tutkimusta ja 10 441 potilasta). Meta-analyysien tulokset viittaavat myös johdonmukaisesti siihen, että ihmisen rekombinanttierytropoietiinihoitoa saaneilla syöpäpotilailla on tromboembolisten tapahtumien suhteellinen riski huomattavasti lisääntynyt (ks. kohta 4.4).

Satunnaistettuun, avoimeen monikeskustutkimukseen osallistui 2 098 aneemista naista, jotka sairastivat metastasoitunutta rintasyöpää ja saivat ensilinjan tai toisen linjan solunsalpaajahoitoa. Kyseessä oli vertailukelpoisuustutkimus, jossa oli tarkoitus sulkea pois epoetiini alfan ja standardihoidon yhdistelmän käyttöön liittyvä kasvaimen etenemisen tai kuoleman 15 % riskin lisäys verrattuna pelkkään standardihoitoon. Kliinisten tietojen keruun katkaisuaikajakohtana tutkijan arvioiman taudin etenemättömyysajan (PFS) mediaani oli kummassakin ryhmässä 7,4 kuukautta (riskitehyksien suhde [HR] 1,09, 95 %:n luottamusväli: 0,99, 1,20), mikä osoittaa, että tutkimuksen tavoitetta ei saavutettu. Epoetiini alfan ja standardihoidon yhdistelmää saaneen ryhmän potilaista huomattavasti harvempi sai punasolusiirtoja (5,8 % versus 11,4 %), mutta huomattavasti useammalla epoetiini alfan ja standardihoidon yhdistelmää saaneen ryhmän potilaista todettiin tromboottisia verisuonitapahtumia (2,8 % versus 1,4 %). Lopullisessa analyysissä raportoitiin 1 653 kuolemaa. Kokonaiseloonjäämisajan mediaani oli epoetiini alfan ja standardihoidon yhdistelmää saaneessa ryhmässä 17,8 kuukautta verrattuna 18,0 kuukauteen pelkästään standardihoitoa saaneessa ryhmässä (HR 1,07, 95 %:n luottamusväli: 0,97, 1,18). Mediaaniaika taudin etenemiseen (TTP) tutkijan arvioimana oli 7,5 kuukautta epoetiini alfan ja standardihoidon yhdistelmää saaneessa ryhmässä ja 7,5 kuukautta standardihoitoa saaneessa ryhmässä (HR 1,099, 95 %:n luottamusväli: 0,998, 1,210). Mediaani TTP riippumattoman komitean arvioimana oli 8,0 kuukautta epoetiini alfan ja standardihoidon yhdistelmää saaneessa ryhmässä ja 8,3 kuukautta standardihoitoa saaneessa ryhmässä (HR 1,033, 95 %:n luottamusväli: 0,924, 1,156).

Autologinen verensiirto-ohjelma

Epoetiini alfan autologisen veren talteenottoa parantavaa tehoa potilailla, joiden hematokriitti on matala (≤ 39 % eikä anemian taustalla ole raudanpuutosta) ja joille on suunniteltu suurta ortopedista leikkausta, selvitettiin 204 potilaalla tehdyssä kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa sekä 55 potilaalla yksöissokkoutetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa.

Kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa potilaat saivat epoetiini alfaa 600 IU/kg tai lumelääkettä laskimoon kerran vuorokaudessa 3–4 vuorokauden välein kolmen viikon ajan (yhteensä 6 annosta). Epoetiini alfalla hoidetut potilaat pystyivät luovuttamaan keskimäärin huomattavasti useampia yksiköitä verta (4,5 yksikköä) kuin lumehoitoa saaneet potilaat (3,0 yksikköä).

Yksöissokkoutetussa tutkimuksessa potilaat saivat epoetiini alfaa 300 IU/kg tai 600 IU/kg tai lumelääkettä laskimoon kerran vuorokaudessa 3–4 vuorokauden välein kolmen viikon ajan (yhteensä 6 annosta). Epoetiini alfalla hoidetut potilaat pystyivät luovuttamaan keskimäärin huomattavasti useampia yksiköitä verta (300 IU/kg epoetiini alfaa = 4,4 yksikköä, 600 IU/kg epoetiini alfaa = 4,7 yksikköä) kuin lumehoitoa saaneet potilaat (2,9 yksikköä).

Epoetiini alfa pienensi allogeeniselle verelle altistumisen riskiä 50 % verrattuna potilaisiin, jotka eivät saaneet epoetiini alfaa.

Suuri elektiivinen ortopedinen leikkaus

Epoetiini alfan (300 IU/kg tai 100 IU/kg) tehoa allogeeniselle verensiirrolle altistumiselle on arvioitu lumekontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa kliinisessä tutkimuksessa aikuispotilailla, joilla ei ollut raudanpuutosta ja joille oli suunniteltu suuri elektiivinen ortopedinen lonkka- tai polvileikkaus. Epoetiini alfaa annettiin ihon alle 10 vuorokautta ennen leikkausta, leikkauspäivänä ja neljän päivän ajan leikkauksen jälkeen. Potilaat ositettiin lähtötilanteen hemoglobiinipitoisuuden mukaan (≤ 10 g/dl, $> 10 - 13$ g/dl ja > 13 g/dl).

Epoetiini alfa -annos 300 IU/kg vähensi allogeenisen verensiirron riskiä merkittävästi, jos potilaan hemoglobiinipitoisuus ennen hoitoa oli $> 10 - \leq 13$ g/dl. 16 % epoetiini alfa -annoksia 300 IU/kg, 23 % epoetiini alfa -annoksia 100 IU/kg ja 45 % lumehoitoa saaneista potilaista tarvitsi verensiirron.

Avoimessa rinnakkaisryhmillä toteutetussa tutkimuksessa aikuispotilaille (ei raudan puutosta, hemoglobiinipitoisuus ennen hoitoa oli $\geq 10 - \leq 13$ g/dl ja joille oli suunniteltu suuri ortopedinen lonkka- tai polvileikkaus) annettuja epoetiini alfa -annoksia 300 IU/kg ihon alle päivittäin 10 päivän ajan ennen leikkausta, leikkauspäivänä ja neljän päivän ajan leikkauksen jälkeen verrattiin epoetiini alfa -annoksiin 600 IU/kg ihon alle kerran viikossa kolmen viikon ajan ennen leikkausta ja leikkauspäivänä.

Hemoglobiinipitoisuus suureni hoitoa edeltävästä tilanteesta leikkausta edeltävään tilanteeseen annoksia 600 IU/kg viikossa saaneessa ryhmässä kaksinkertaisesti (1,44 g/dl) verrattuna pitoisuuksiin, joita todettiin annoksia 300 IU/kg päivittäin saaneessa ryhmässä (0,73 g/dl). Keskimääräiset hemoglobiinipitoisuudet olivat kummassakin hoitoryhmässä samankaltaiset koko leikkauksen jälkeisen ajanjakson ajan.

Kummassakin hoitoryhmässä havaittu erytropoieettinen vaste johti verensiirtoon yhtä usein (16 %:lla annoksia 600 IU/kg viikoittain saaneessa ryhmässä ja 20 %:lla annoksia 300 IU/kg päivittäin saaneessa ryhmässä).

Aikuispotilaat, joilla on pienen tai keskisuuren riskin (riskitaso 1) myelodysplastinen oireyhtymä (MDS)

Aikuisilla, joilla oli anemia ja pienen tai keskisuuren riskin (riskitaso 1) myelodysplastinen oireyhtymä (MDS), tehtiin epoetiini alfa -valmisteella satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu monikeskustutkimus, jossa selvitettiin epoetiini alfan tehoa ja turvallisuutta.

Tutkittavat ositettiin seulonnassa seerumin erytropoieetiinipitoisuuden (sEPO) ja aiemmin saatujen verensiirtojen mukaan. Seuraavassa taulukossa esitetään ositteen < 200 mU/ml keskeiset lähtötilanteen tiedot.

Lähtötilanteen tiedot tutkittavista, joiden sEPO seulonnassa < 200 mU/ml		
	Satunnaistaminen	
	Epoetiini alfa	Lume
Yhteensä (N) ^b	85 ^a	45
Seulonnassa sEPO < 200 mU/ml (N)	71	39
Hemoglobiini (g/l)		
N	71	39
Keskiarvo	92,1 (8,57)	92,1 (8,51)
Mediaani	94,0	96,0
Vaihteluväli	(71, 109)	(69, 105)
Keskiarvon 95 %:n luottamusväli	(90,1, 94,1)	(89,3, 94,9)
Aiemmat verensiirrot		
N	71	39
Kyllä	31 (43,7 %)	17 (43,6 %)
≤ 2 punasoluyksikköä	16 (51,6 %)	9 (52,9 %)
> 2 , mutta ≤ 4 punasoluyksikköä	14 (45,2 %)	8 (47,1 %)
> 4 punasoluyksikköä	1 (3,2 %)	0
Ei	40 (56,3 %)	22 (56,4 %)
^a yhdestä tutkittavasta ei ollut sEPO-tietoja		
^b ositteessa ≥ 200 mU/ml epoetiini alfa -ryhmässä oli 13 tutkittavaa ja lumeryhmässä oli 6 tutkittavaa		

Erytroidinen vaste määriteltiin IWG 2006 -kriteerien (International Working Group, IWG) mukaan hemoglobiinipitoisuuden suurenemiseksi $\geq 1,5$ g/dl lähtötilanteesta tai siirrettyjen punasoluyksiköiden vähintään neljän yksikön absoluuttiseksi vähenemiseksi kahdeksan viikon välein, kun vertailukohtana oli tilanne kahdeksan viikkoa ennen lähtötilannetta, sekä vasteen säilymiseksi vähintään kahdeksan viikon ajan.

Erytroidinen vaste osoitettiin tutkimuksen ensimmäisten 24 viikon aikana epoetiini alfa -ryhmässä 27 tutkittavalla 85 tutkittavasta (31,8 %) verrattuna lumeryhmän 2 tutkittavaan 45 tutkittavasta (4,4 %)

($p < 0,001$). Kaikki vasteen saaneet tutkittavat olivat seulonnassa ositteessa sEPO < 200 mU/ml. Tässä ositteessa 20 tutkittavaa 40 tutkittavasta (50 %), jotka eivät olleet aiemmin saaneet verensiirtoja, saivat erytroidisen vasteen ensimmäisten 24 hoitoviikon aikana verrattuna 7 tutkittavaan 31 tutkittavasta (22,6 %), jotka olivat aiemmin saaneet verensiirtoja (kaksi verensiirtoja aiemmin saanutta tutkittavaa saavutti ensisijaisen päätetapahtuman, mikä perustui siirrettyjen punasoluyksiköiden vähenemiseen absoluuttisesti vähintään 4 yksiköllä 8 viikon välein verrattuna lähtötilannetta edeltäneisiin 8 viikkoon).

Ajan mediaani lähtötilanteesta ensimmäiseen punasolusiirtoon oli epoetiini alfa -ryhmässä tilastollisesti merkitsevästi pidempi verrattuna lumeryhmään (49 päivää vs. 37 päivää; $p = 0,046$). Aika ensimmäiseen punasolusiirtoon oli pidentynyt epoetiini alfa -ryhmässä edelleen neljän viikon hoidon jälkeen (142 päivää vs. 50 päivää, $p = 0,007$). Niiden tutkittavien prosenttiosuus, jotka saivat punasolusiirron, pieneni epoetiini alfa -ryhmässä kahdeksan viikkoa ennen lähtötilannetta olleesta 51,8 %:sta 24,7 %:iin viikkojen 16 ja 24 välillä. Lumeryhmässä punasolusiirtojen määrä samoina ajankohtina lisääntyi 48,9 %:sta 54,1 %:iin.

Pediatriiset potilaat

Krooninen munuaisten vajaatoiminta

Epoetiini alfaa tutkittiin avoimessa, satunnaistamattomassa, 52 viikkoa kestäneessä avoimen annosvälin kliinisessä tutkimuksessa, joka toteutettiin hemodialyysihoitoa saavilla kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla pediatriisilla potilailla. Tutkimukseen mukaan otettujen potilaiden iän mediaani oli 11,6 vuotta (vaihteluväli 0,5–20,1 vuotta).

Epoetiini alfaa annettiin dialyysihoidon jälkeen annoksina 75 IU/kg/viikko laskimoon 2–3 annokseen jaettuna, titrattiin annoksina 75 IU/kg/viikko 4 viikon välein (enintään maksimiannokseen 300 IU/kg/viikko), jotta saavutettiin hemoglobiinipitoisuuden suureneminen 1 g/dl/kuukausi. Hemoglobiinin tavoitepitoisuus oli 9,6–11,2 g/dl. Tämän hemoglobiinipitoisuuden saavutti kahdeksankymmentäyksi prosenttia potilaista. Ajan mediaani tavoitteen saavuttamiseen oli 11 viikkoa ja annoksen mediaani tavoitteen saavuttamisajankohtana oli 150 IU/kg/viikko. 90 % tavoitteen saavuttaneista potilaista noudatti hoito-ohjelmaa, jossa epoetiini alfaa annettiin kolme kertaa viikossa.

52 viikon kuluttua tutkimuksessa oli edelleen mukana 57 % potilaista ja annoksen mediaani oli 200 IU/kg/viikko.

Kliinisiä tietoja valmisteen antamisesta lapsille ihon alle on vähän. Lapsille annettiin viidessä suppeassa, avoimessa, kontrolloimattomassa tutkimuksessa (potilaiden lukumäärä oli 9–22, yhteensä $N = 72$) epoetiini alfaa ihon alle aloitusannoksina 100–150 IU/kg/viikko. Annosta oli mahdollista suurentaa annokseen 300 IU/kg/viikko saakka. Suurin osa näiden tutkimusten potilaista ei vielä saanut dialyysihoitoa ($N = 44$); 27 potilasta sai peritoneaaldialyysihoitoa ja kaksi sai hemodialyysihoitoa. Potilaat olivat iältään 4 kuukaudesta 17 vuoteen. Näiden tutkimusten menetelmissä oli kaiken kaikkiaan rajoituksensa, mutta hoitoon todettiin yleensä liittyvän hemoglobiinipitoisuuden suurenemista. Odottamattomia haittatapahtumia ei raportoitu (ks. kohta 4.2).

Solunsalpaajahoidon aiheuttama anemia

Epoetiini alfa -annoksia 600 IU/kg (jotka annettiin kerran viikossa laskimoon tai ihon alle) on tutkittu 16 viikkoa kestäneessä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa sekä 20 viikkoa kestäneessä satunnaistetussa, kontrolloidussa, avoimessa tutkimuksessa pediatriisilla potilailla, joilla oli anemia ja jotka saivat myelosuppressiivista solunsalpaajahoidoa erilaisten lapsuusiän ei-myelooisten syöpien hoitoon.

16 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa ($n = 222$) epoetiini alfa -hoitoon ei liittynyt tilastollisesti merkitsevää vaikutusta elämänlaatuun verrattuna lumehoitoa saaneisiin, mitä mitattiin potilaan tai potilaan vanhempien raportoimaa lapsipotilaiden elämänlaatua (Paediatric Quality of Life Inventory) tai syöpää (Cancer Module) koskevilla pisteytyksillä (ensisijainen tehon päätetapahtuma). Myöskään punasolusiirtoja tarvinneiden potilaiden osuudessa ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa epoetiini alfa -hoitoa ja lumehoitoa saaneiden ryhmien välillä.

20 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa (n = 225) ei havaittu merkitsevää eroa ensisijaisessa tehoa mitanneessa päätapahtumassa eli niiden potilaiden osuudessa, jotka tarvitsivat punasolusiirron 28 hoitopäivän jälkeen (62 % epoetiini alfaa saaneista potilaista verrattuna 69 %:iin tavanomaista hoitoa saaneista potilaista).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Ihon alle injektiona annetun erytropoietiinin huippupitoisuus seerumissa saavutetaan 12–18 tunnissa annoksen annon jälkeen. Ihon alle viikoittain toistuvina annoksina 600 IU/kg annettuna ei tapahtunut kumuloitumista.

Ihon alle injektiona annettavan erytropoietiinin absoluuttinen biologinen hyötyosuus terveillä tutkittavilla on noin 20 %.

Jakautuminen

Keskimääräinen jakautumistilavuus terveille tutkittaville laskimoon annettujen annosten 50 ja 100 IU/kg jälkeen oli 49,3 ml/kg. Kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastaville tutkittaville laskimoon annetun erytropoietiinin jakautumistilavuus oli 57–107 ml/kg kerta-annoksen (12 IU/kg) jälkeen ja 42–64 ml/kg toistettujen annosten (48–192 IU/kg) jälkeen. Jakautumistilavuus on siten hieman suurempi kuin plasmatilavuus.

Eliminaatio

Erytropoietiinin puoliintumisaika on terveille tutkittaville laskimoon toistuvasti annettuna noin 4 tuntia. Ihon alle terveille tutkittaville annettuna puoliintumisaika arvioidaan olevan noin 24 tuntia.

Terveiden tutkittavien keskimääräinen aikaan ja annokseen liittyvä puhdistuma (CL/F) annosten 150 IU/kg kolmesti viikossa annon yhteydessä oli 31,2 ml/h/kg ja annosten 40 000 IU kerran viikossa annon yhteydessä 12,6 ml/h/kg. Aneemisten syöpäpotilaiden keskimääräinen CL/F oli annosten 150 IU/kg kolmesti viikossa annon yhteydessä 45,8 ml/h/kg ja annosten 40 000 IU kerran viikossa yhteydessä 11,3 ml/h/kg. Useimpien syöpää sairastavien solunsalpaajaa sykleinä saavien tutkittavien CL/F oli pienempi ihon alle annettujen annosten 40 000 IU kerran viikossa ja 150 IU/kg kolmesti viikossa yhteydessä verrattuna terveiden tutkittavien arvoihin.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Terveillä tutkittavilla havaittiin laskimoon annettujen 150 ja 300 IU/kg kolmesti viikossa annosten jälkeen suhteessa annokseen tapahtuva erytropoietiiniipitoisuuden suureneminen seerumissa. Ihon alle annettujen erytropoietiiniannosten 300–2400 IU/kg jälkeen keskimääräisen C_{max} -arvon ja annoksen sekä keskimääräisen AUC-arvon ja annoksen välinen suhde oli lineaarinen. Terveillä tutkittavilla havaittiin käänteinen suhde laskennallisen puhdistuman ja annoksen välillä.

Tutkimuksissa, joissa selvitettiin antovälin pidentämistä (40 000 IU kerran viikossa ja 80 000, 100 000 ja 120 000 IU kerran kahdessa viikossa) havaittiin keskimääräisen C_{max} -arvon ja annoksen sekä keskimääräisen AUC-arvon ja annoksen välisen suhteen olleen vakaassa tilassa lineaarinen, mutta ei suhteessa annokseen.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Erytropoietiinit vaikuttavat hematologisiin parametreihin antoreitistä riippumattomasti suhteessa annokseen.

Pediatriiset potilaat

Kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla pediatriisilla potilailla on raportoitu toistuvasti laskimoon annettujen erytropoietiiniannosten jälkeiseksi puoliintumisaikaksi noin 6,2–8,7 tuntia. Erytropoietiinin farmakokineettinen profiili vaikuttaa olevan lapsilla ja nuorilla samankaltainen kuin aikuisilla.

Farmakokinetiikasta vastasyntyneillä on vähän tietoja.

Tutkimus, jossa seitsemälle hyvin pienipainoisena syntyneelle vastasyntyneelle keskoselle ja kymmenelle terveelle aikuiselle annettiin erytropoietiinia laskimoon, viittasi siihen, että jakautumistilavuus vastasyntyneillä keskosilla oli noin 1,5–2 kertaa suurempi kuin terveillä aikuisilla ja että puhdistuma vastasyntyneillä keskosilla oli noin 3 kertaa suurempi kuin terveillä aikuisilla.

Munuaisten vajaatoiminta

Kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille laskimoon annetun erytropoietiinin puoliintumisaika on hieman pidentynyt, noin 5 tuntia, verrattuna terveisiin tutkittaviin.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Koirilla ja rotilla, mutta ei apinoilla, tehdyissä toistuvien annosten toksisuustutkimuksissa epoetiini alfa -hoitoon liittyi subkliinistä luuydinfibroosia. Luuydinfibroosi on kroonisen munuaisten vajaatoiminnan tunnettu komplikaatio ihmisellä ja se saattaa liittyä sekundaariseen lisäkilpirauhasten liikatoimintaan tai tuntemattomiin tekijöihin. Luuydinfibroosin esiintyvyys ei lisääntynyt tutkimuksessa, jossa hemodialyysipotilaita hoidettiin epoetiini alfalla kolme vuotta verrattuna kaltaistettuun hemodialyysipotilaiden verrokiryhmään, joita ei hoidettu epoetiini alfalla.

Epoetiini alfa ei aiheuta bakteereille geenimutaatioita (Amesin testi), nisäkässoluille kromosomipolkeavuuksia, hiirelle mikronukleuksia eikä HGPRT-lokuksen geenimutaatioita.

Pitkäkestoisia karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty. Ihmisen kasvainnäytteistä saatuihin *in vitro* -löydöksiin perustuvat ristiriitaiset raportit kirjallisuudessa viittaavat siihen, että erytropoietiineilla saattaa olla kasvainten kasvua edistäviä vaikutuksia. Tämän merkitys kliiniseltä kannalta ei ole selvä.

Epoetiini alfa stimuloi ihmisen luuydinsolujen soluviljelyssä erityisesti erytropoieesia eikä vaikuta leukopoieesiin. Epoetiini alfalla ei havaittu sytotoksisia vaikutuksia luuydinsoluihin.

Epoetiini alfan on eläinkokeissa osoitettu alentavan sikiön painoa, hidastavan luutumista ja lisäävän sikiökuolleisuutta, kun sitä annettiin viikoittain noin 20 kertaa ihmiselle suositeltua viikkoannosta suurempina annoksina. Näiden muutosten tulkitaan johtuvan emon heikentyneestä painonkehityksestä eikä sen merkitystä ihmiselle terapeuttisia annoksia käytettäessä tiedetä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Dinatriumfosfaattidihydraatti
Natriumdivetyfosfaattidihydraatti
Natriumkloridi
Kalsiumklorididihydraatti
Polysorbaatti 20
Glysiini
Leusiini
Isoleusiini
Treoniini
Glutamiinihappo
Fenyylialaniini
Injektionesteisiin käytettävä vesi
Natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen)
Kloorivetyhappo (pH:n säätämiseen)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

30 kuukautta

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8 °C). Säilytys tässä lämpötilassa tulee varmistaa aina lääkkeen antoon saakka.

Pidä esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle

Avohoitokäytössä lääkevalmiste voidaan ottaa jääkaapista ja säilyttää sitä alle 25 °C:ssa yhden kerran enintään kolmen vuorokauden ajan. Jos lääkevalmistetta ei ole käytetty tämän ajanjakson kuluessa, se on hävitettävä.

Ei saa jäätyä. Ei saa ravistaa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Silapo 1 000 IU/0,3 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa
0,3 ml injektionestettä, liuosta, sisältävä esitäytetty ruisku (tyypin 1 lasia), jossa on teräsneula ja mäntä (teflonoitua kumia) jossa ei tai ole neulansuojalaite.
Jokainen pakkaus sisältää 1 tai 6 esitäytettyä ruiskua.

Silapo 2 000 IU/0,6 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa
0,6 ml injektionestettä, liuosta, sisältävä esitäytetty ruisku (tyypin 1 lasia), jossa on teräsneula ja mäntä (teflonoitua kumia) jossa ei tai ole neulansuojalaite.
Jokainen pakkaus sisältää 1 tai 6 esitäytettyä ruiskua.

Silapo 3 000 IU/0,9 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa
0,9 ml injektionestettä, liuosta, sisältävä esitäytetty ruisku (tyypin 1 lasia), jossa on teräsneula ja mäntä (teflonoitua kumia) jossa ei tai ole neulansuojalaite.
Jokainen pakkaus sisältää 1 tai 6 esitäytettyä ruiskua.

Silapo 4 000 IU/0,4 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa
0,4 ml injektionestettä, liuosta, sisältävä esitäytetty ruisku (tyypin 1 lasia), jossa on teräsneula ja mäntä (teflonoitua kumia) jossa ei tai ole neulansuojalaite.
Jokainen pakkaus sisältää 1 tai 6 esitäytettyä ruiskua.

Silapo 5 000 IU/0,5 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa
0,5 ml injektionestettä, liuosta, sisältävä esitäytetty ruisku (tyypin 1 lasia), jossa on teräsneula ja mäntä (teflonoitua kumia) jossa ei tai ole neulansuojalaite.
Jokainen pakkaus sisältää 1 tai 6 esitäytettyä ruiskua.

Silapo 6 000 IU/0,6 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa
0,6 ml injektionestettä, liuosta, sisältävä esitäytetty ruisku (tyypin 1 lasia), jossa on teräsneula ja mäntä (teflonoitua kumia) jossa ei tai ole neulansuojalaite.
Jokainen pakkaus sisältää 1 tai 6 esitäytettyä ruiskua.

Silapo 8 000 IU/0,8 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa
0,8 ml injektionestettä, liuosta, sisältävä esitäytetty ruisku (tyypin 1 lasia), jossa on teräsneula ja mäntä (teflonoitua kumia) jossa ei tai ole neulansuojalaite.
Jokainen pakkaus sisältää 1 tai 6 esitäytettyä ruiskua.

Silapo 10 000 IU/1 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

1 ml injektionestettä, liuosta, sisältävä esitäytetty ruisku (tyypin 1 lasia), jossa on teräsneula ja mäntä (teflonoitua kumia) jossa ei tai ole neulansuojalaite.

Jokainen pakkaus sisältää 1 tai 6 esitäytettyä ruiskua.

Silapo 20 000 IU/0,5 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

0,5 ml injektionestettä, liuosta, sisältävä esitäytetty ruisku (tyypin 1 lasia), jossa on teräsneula ja mäntä (teflonoitua kumia) jossa ei tai ole neulansuojalaite.

Jokainen pakkaus sisältää 1, 4 tai 6 esitäytettyä ruiskua.

Silapo 30 000 IU/0,75 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

0,75 ml injektionestettä, liuosta, sisältävä esitäytetty ruisku (tyypin 1 lasia), jossa on teräsneula ja mäntä (teflonoitua kumia) jossa ei tai ole neulansuojalaite.

Jokainen pakkaus sisältää 1, 4 tai 6 esitäytettyä ruiskua.

Silapo 40 000 IU/1 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

1 ml injektionestettä, liuosta, sisältävä esitäytetty ruisku (tyypin 1 lasia), jossa on teräsneula ja mäntä (teflonoitua kumia) jossa ei tai ole neulansuojalaite.

Jokainen pakkaus sisältää 1, 4 tai 6 esitäytettyä ruiskua.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

- Silapo-valmisteen ei saa käyttää, vaan se on hävitettävä
- jos sinetti on rikki
- jos neste on värjäytynyttä tai sisältää hiukkasia
- jos esitäytetystä ruiskusta on vuotanut nestettä tai suljetussa kuplassa esiintyy tiivistynyttä kosteutta
- jos tiedät tai epäilet, että valmiste on saattanut epähuomiossa jäättyä tai
- jos jääkaappi on ollut epäkunnossa.

Vain yhtä käyttökertaa varten. Ota kustakin ruiskusta ainoastaan yksi Silapo-annos.

Ei saa ravistaa.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Silapo 1 000 IU/0,3 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

EU/1/07/432/001 [1 esitäytetty ruisku]

EU/1/07/432/002 [6 esitäytettyä ruiskua]

EU/1/07/432/023 [1 esitäytetty ruisku, jossa on neulansuojus]

EU/1/07/432/024 [6 esitäytettyä ruiskua, joissa on neulansuojus]

Silapo 2 000 IU/0,6 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

EU/1/07/432/003 [1 esitäytetty ruisku]

EU/1/07/432/004 [6 esitäytettyä ruiskua]

EU/1/07/432/025 [1 esitäytetty ruisku, jossa on neulansuojus]

EU/1/07/432/026 [6 esitäytettyä ruiskua, joissa on neulansuojus]

Silapo 3 000 IU/0,9 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

EU/1/07/432/005 [1 esitäytetty ruisku]

EU/1/07/432/006 [6 esitäytettyä ruiskua]

EU/1/07/432/027 [1 esitäytetty ruisku, jossa on neulansuojus]

EU/1/07/432/028 [6 esitäytettyä ruiskua, joissa on neulansuojus]

Silapo 4 000 IU/0,4 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

EU/1/07/432/007 [1 esitäytetty ruisku]

EU/1/07/432/008 [6 esitäytettyä ruiskua]

EU/1/07/432/029 [1 esitäytetty ruisku, jossa on neulansuojus]

EU/1/07/432/030 [6 esitäytettyä ruiskua, joissa on neulansuojus]

Silapo 5 000 IU/0,5 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

EU/1/07/432/009 [1 esitäytetty ruisku]

EU/1/07/432/010 [6 esitäytettyä ruiskua]

EU/1/07/432/031 [1 esitäytetty ruisku, jossa on neulansuojus]

EU/1/07/432/032 [6 esitäytettyä ruiskua, joissa on neulansuojus]

Silapo 6 000 IU/0,6 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

EU/1/07/432/011 [1 esitäytetty ruisku]

EU/1/07/432/012 [6 esitäytettyä ruiskua]

EU/1/07/432/033 [1 esitäytetty ruisku, jossa on neulansuojus]

EU/1/07/432/034 [6 esitäytettyä ruiskua, joissa on neulansuojus]

Silapo 8 000 IU/0,8 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

EU/1/07/432/013 [1 esitäytetty ruisku]

EU/1/07/432/014 [6 esitäytettyä ruiskua]

EU/1/07/432/035 [1 esitäytetty ruisku, jossa on neulansuojus]

EU/1/07/432/036 [6 esitäytettyä ruiskua, joissa on neulansuojus]

Silapo 10 000 IU/1 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

EU/1/07/432/015 [1 esitäytetty ruisku]

EU/1/07/432/016 [6 esitäytettyä ruiskua]

EU/1/07/432/037 [1 esitäytetty ruisku, jossa on neulansuojus]

EU/1/07/432/038 [6 esitäytettyä ruiskua, joissa on neulansuojus]

Silapo 20 000 IU/0,5 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

EU/1/07/432/017 [1 esitäytetty ruisku]

EU/1/07/432/020 [4 esitäytettyä ruiskua]

EU/1/07/432/039 [1 esitäytetty ruisku, jossa on neulansuojus]

EU/1/07/432/040 [4 esitäytettyä ruiskua, joissa on neulansuojus]

EU/1/07/432/045 [6 esitäytettyä ruiskua, joissa on neulansuojus]

Silapo 30 000 IU/0,75 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

EU/1/07/432/018 [1 esitäytetty ruisku]

EU/1/07/432/021 [4 esitäytettyä ruiskua]

EU/1/07/432/041 [1 esitäytetty ruisku, jossa on neulansuojus]

EU/1/07/432/042 [4 esitäytettyä ruiskua, joissa on neulansuojus]

EU/1/07/432/046 [6 esitäytettyä ruiskua, joissa on neulansuojus]

Silapo 40 000 IU/1 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

EU/1/07/432/019 [1 esitötetty ruisku]
EU/1/07/432/022 [4 esitötettyä ruiskua]
EU/1/07/432/043 [1 esitötetty ruisku, jossa on neulansuojus]
EU/1/07/432/044 [4 esitötettyä ruiskua, joissa on neulansuojus]
EU/1/07/432/047 [6 esitötettyä ruiskua, joissa on neulansuojus]

9. MYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18. joulukuuta 2007
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20. joulukuuta 2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

Norbitec GmbH
Pinnauallee 4
D-25436 Uetersen
Saksa

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Silapo 1 000 IU/0,3 ml injektioneste, liuos, esitötettyssä ruiskussa
epoetiini zeeta

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 esitötetty ruisku sisältää 1 000 IU epoetiini zeetaa

3. LUETTELO APUAINEISTA

Dinatriumfosfaattidihydraatti, natriumdivetyfosfaattidihydraatti, natriumkloridi, kalsiumklorididihydraatti, polysorbaatti 20, glysiini, leusiini, isoleusiini, treoniini, glutamiinihappo, fenyylialaniini, injektionesteisiin käytettävä vesi, natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen), kloorivetyhappo (pH:n säätämiseen).

Sisältää fenyylialaniinia, ks. lisätietoja selosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos, esitötettyssä ruiskussa.

1 esitötetty ruisku, jossa ei ole neulansuojusta, sisältää 0,3 ml injektionestettä, liuosta
6 esitötettyä ruiskua, joissa ei ole neulansuojusta, sisältää 0,3 ml injektionestettä, liuosta
1 esitötetty ruisku, jossa on neulansuojus, sisältää 0,3 ml injektionestettä, liuosta
6 esitötettyä ruiskua, joissa on neulansuojus, sisältää 0,3 ml injektionestettä, liuosta

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon tai ihon alle.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ei saa ravistaa.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYSET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C). Ei saa jäätyä.
Pidä esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/432/001 [1 esitäytetty ruisku]
EU/1/07/432/002 [6 esitäytettyä ruiskua]
EU/1/07/432/023 [1 esitäytetty ruisku, jossa on neulansuojus]
EU/1/07/432/024 [6 esitäytettyä ruiskua, joissa on neulansuojus]

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Silapo 1 000 IU

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
RUISKUN ETIKETIT**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Silapo 1 000 IU injektioneste
epoetiini zeeta
iv ja sc käyttö

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1 000 IU/0,3 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Silapo 2 000 IU/0,6 ml injektioneste, liuos, esitötettyssä ruiskussa
epoetiini zeeta

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 esitötetty ruisku sisältää 2 000 IU epoetiini zeetaa

3. LUETTELO APUAINEISTA

Dinatriumfosfaattidihydraatti, natriumdivetyfosfaattidihydraatti, natriumkloridi, kalsiumklorididihydraatti, polysorbaatti 20, glysiini, leusiini, isoleusiini, treoniini, glutamiinihappo, fenyylialaniini, injektionesteisiin käytettävä vesi, natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen), kloorivetyhappo (pH:n säätämiseen).

Sisältää fenyylialaniinia, ks. lisätietoja selosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos, esitötettyssä ruiskussa.

1 esitötetty ruisku, jossa ei ole neulansuojusta, sisältää 0,6 ml injektionestettä, liuosta
6 esitötettyä ruiskua, joissa ei ole neulansuojusta, sisältää 0,6 ml injektionestettä, liuosta
1 esitötetty ruisku, jossa on neulansuojus, sisältää 0,6 ml injektionestettä, liuosta
6 esitötettyä ruiskua, joissa on neulansuojus, sisältää 0,6 ml injektionestettä, liuosta

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon tai ihon alle.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ei saa ravistaa.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYSET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C). Ei saa jäätyä.
Pidä esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/432/003 [1 esitäytetty ruisku]
EU/1/07/432/004 [6 esitäytettyä ruiskua]
EU/1/07/432/025 [1 esitäytetty ruisku, jossa on neulansuojus]
EU/1/07/432/026 [6 esitäytettyä ruiskua, joissa on neulansuojus]

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Silapo 2 000 IU

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
RUISKUN ETIKETIT**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Silapo 2 000 IU injektioneste
epoetiini zeeta
iv ja sc käyttö

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

2 000 IU/0,6 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Silapo 3 000 IU/0,9 ml injektioneste, liuos, esitötettyssä ruiskussa epoetiini zeeta

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 esitötetty ruisku sisältää 3 000 IU epoetiini zeetaa

3. LUETTELO APUAINEISTA

Dinatriumfosfaattidihydraatti, natriumdivetyfosfaattidihydraatti, natriumkloridi, kalsiumklorididihydraatti, polysorbaatti 20, glysiini, leusiini, isoleusiini, treoniini, glutamiinihappo, fenyylialaniini, injektionesteisiin käytettävä vesi, natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen), kloorivetyhappo (pH:n säätämiseen).

Sisältää fenyylialaniinia, ks. lisätietoja selosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos, esitötettyssä ruiskussa.

1 esitötetty ruisku, jossa ei ole neulansuojusta, sisältää 0,9 ml injektionestettä, liuosta
6 esitötettyä ruiskua, joissa ei ole neulansuojusta, sisältää 0,9 ml injektionestettä, liuosta
1 esitötetty ruisku, jossa on neulansuojus, sisältää 0,9 ml injektionestettä, liuosta
6 esitötettyä ruiskua, joissa on neulansuojus, sisältää 0,9 ml injektionestettä, liuosta

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon tai ihon alle.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ei saa ravistaa.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYSET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C). Ei saa jäätyä.
Pidä esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/432/005 [1 esitäytetty ruisku]
EU/1/07/432/006 [6 esitäytettyä ruiskua]
EU/1/07/432/027 [1 esitäytetty ruisku, jossa on neulansuojus]
EU/1/07/432/028 [6 esitäytettyä ruiskua, joissa on neulansuojus]

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Silapo 3 000 IU

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
RUISKUN ETIKETIT**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Silapo 3 000 IU injektioneste
epoetiini zeeta
iv ja sc käyttö

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

3 000 IU/0,9 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Silapo 4 000 IU/0,4 ml injektioneste, liuos, esitötettyssä ruiskussa
epoetiini zeeta

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 esitötetty ruisku sisältää 4 000 IU epoetiini zeetaa

3. LUETTELO APUAINEISTA

Dinatriumfosfaattidihydraatti, natriumdivetyfosfaattidihydraatti, natriumkloridi, kalsiumklorididihydraatti, polysorbaatti 20, glysiini, leusiini, isoleusiini, treoniini, glutamiinihappo, fenyylialaniini, injektionesteisiin käytettävä vesi, natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen), kloorivetyhappo (pH:n säätämiseen).

Sisältää fenyylialaniinia, ks. lisätietoja selosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos, esitötettyssä ruiskussa.

1 esitötetty ruisku, jossa ei ole neulansuojusta, sisältää 0,4 ml injektionestettä, liuosta
6 esitötettyä ruiskua, joissa ei ole neulansuojusta, sisältää 0,4 ml injektionestettä, liuosta
1 esitötetty ruisku, jossa on neulansuojus, sisältää 0,4 ml injektionestettä, liuosta
6 esitötettyä ruiskua, joissa on neulansuojus, sisältää 0,4 ml injektionestettä, liuosta

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon tai ihon alle.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ei saa ravistaa.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYSET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C). Ei saa jäätyä.
Pidä esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/432/007 [1 esitäytetty ruisku]
EU/1/07/432/008 [6 esitäytettyä ruiskua]
EU/1/07/432/029 [1 esitäytetty ruisku, jossa on neulansuojus]
EU/1/07/432/030 [6 esitäytettyä ruiskua, joissa on neulansuojus]

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Silapo 4 000 IU

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
RUISKUN ETIKETIT**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Silapo 4 000 IU injektioneste
epoetiini zeeta
iv ja sc käyttö

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

4 000 IU/0,4 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Silapo 5 000 IU/0,5 ml injektioneste, liuos, esitötettyssä ruiskussa
epoetiini zeeta

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 esitötetty ruisku sisältää 5 000 IU epoetiini zeetaa

3. LUETTELO APUAINEISTA

Dinatriumfosfaattidihydraatti, natriumdivetyfosfaattidihydraatti, natriumkloridi, kalsiumklorididihydraatti, polysorbaatti 20, glysiini, leusiini, isoleusiini, treoniini, glutamiinihappo, fenyylialaniini, injektionesteisiin käytettävä vesi, natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen), kloorivetyhappo (pH:n säätämiseen).

Sisältää fenyylialaniinia, ks. lisätietoja selosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos, esitötettyssä ruiskussa.

1 esitötetty ruisku, jossa ei ole neulansuojusta, sisältää 0,5 ml injektionestettä, liuosta
6 esitötettyä ruiskua, joissa ei ole neulansuojusta, sisältää 0,5 ml injektionestettä, liuosta
1 esitötetty ruisku, jossa on neulansuojus, sisältää 0,5 ml injektionestettä, liuosta
6 esitötettyä ruiskua, joissa on neulansuojus, sisältää 0,5 ml injektionestettä, liuosta

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon tai ihon alle.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ei saa ravistaa.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYSET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C). Ei saa jäätyä.
Pidä esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/432/009 [1 esitäytetty ruisku]
EU/1/07/432/010 [6 esitäytettyä ruiskua]
EU/1/07/432/031 [1 esitäytetty ruisku, jossa on neulansuojus]
EU/1/07/432/032 [6 esitäytettyä ruiskua, joissa on neulansuojus]

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Silapo 5 000 IU

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
RUISKUN ETIKETIT**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Silapo 5 000 IU injektioneste
epoetiini zeeta
iv ja sc käyttö

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

5 000 IU/0,5 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Silapo 6 000 IU/0,6 ml injektioneste, liuos, esitötettyssä ruiskussa
epoetiini zeeta

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 esitötetty ruisku sisältää 6 000 IU epoetiini zeetaa

3. LUETTELO APUAINEISTA

Dinatriumfosfaattidihydraatti, natriumdivetyfosfaattidihydraatti, natriumkloridi, kalsiumklorididihydraatti, polysorbaatti 20, glysiini, leusiini, isoleusiini, treoniini, glutamiinihappo, fenyylialaniini, injektionesteisiin käytettävä vesi, natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen), kloorivetyhappo (pH:n säätämiseen).

Sisältää fenyylialaniinia, ks. lisätietoja selosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos, esitötettyssä ruiskussa.

1 esitötetty ruisku, jossa ei ole neulansuojusta, sisältää 0,6 ml injektionestettä, liuosta
6 esitötettyä ruiskua, joissa ei ole neulansuojusta, sisältää 0,6 ml injektionestettä, liuosta
1 esitötetty ruisku, jossa on neulansuojus, sisältää 0,6 ml injektionestettä, liuosta
6 esitötettyä ruiskua, joissa on neulansuojus, sisältää 0,6 ml injektionestettä, liuosta

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon tai ihon alle.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ei saa ravistaa.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYSET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C). Ei saa jäättyä.
Pidä esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/432/011 [1 esitäytetty ruisku]
EU/1/07/432/012 [6 esitäytettyä ruiskua]
EU/1/07/432/033 [1 esitäytetty ruisku, jossa on neulansuojus]
EU/1/07/432/034 [6 esitäytettyä ruiskua, joissa on neulansuojus]

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Silapo 6 000 IU

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
RUISKUN ETIKETIT**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Silapo 6 000 IU injektioneste
epoetiini zeeta
iv ja sc käyttö

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6 000 IU/0,6 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Silapo 8 000 IU/0,8 ml injektioneste, liuos, esitötettyssä ruiskussa
epoetiini zeeta

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 esitötetty ruisku sisältää 8 000 IU epoetiini zeetaa

3. LUETTELO APUAINEISTA

Dinatriumfosfaattidihydraatti, natriumdivetyfosfaattidihydraatti, natriumkloridi, kalsiumklorididihydraatti, polysorbaatti 20, glysiini, leusiini, isoleusiini, treoniini, glutamiinihappo, fenyylialaniini, injektionesteisiin käytettävä vesi, natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen), kloorivetyhappo (pH:n säätämiseen).

Sisältää fenyylialaniinia, ks. lisätietoja selosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos, esitötettyssä ruiskussa.

1 esitötetty ruisku, jossa ei ole neulansuojusta, sisältää 0,8 ml injektionestettä, liuosta
6 esitötettyä ruiskua, joissa ei ole neulansuojusta, sisältää 0,8 ml injektionestettä, liuosta
1 esitötetty ruisku, jossa on neulansuojus, sisältää 0,8 ml injektionestettä, liuosta
6 esitötettyä ruiskua, joissa on neulansuojus, sisältää 0,8 ml injektionestettä, liuosta

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon tai ihon alle.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ei saa ravistaa.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYSET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C). Ei saa jäätyä.
Pidä esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/432/013 [1 esitäytetty ruisku]
EU/1/07/432/014 [6 esitäytettyä ruiskua]
EU/1/07/432/035 [1 esitäytetty ruisku, jossa on neulansuojus]
EU/1/07/432/036 [6 esitäytettyä ruiskua, joissa on neulansuojus]

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Silapo 8 000 IU

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
RUISKUN ETIKETIT**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Silapo 8 000 IU injektioneste
epoetiini zeeta
iv ja sc käyttö

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

8 000 IU/0,8 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Silapo 10 000 IU/1 ml injektioneste, liuos, esitötetyssä ruiskussa
epoetiini zeeta

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 esitötetty ruisku sisältää 10 000 IU epoetiini zeetaa

3. LUETTELO APUAINEISTA

Dinatriumfosfaattidihydraatti, natriumdivetyfosfaattidihydraatti, natriumkloridi, kalsiumklorididihydraatti, polysorbaatti 20, glysiini, leusiini, isoleusiini, treoniini, glutamiinihappo, fenyylialaniini, injektionesteisiin käytettävä vesi, natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen), kloorivetyhappo (pH:n säätämiseen).

Sisältää fenyylialaniinia, ks. lisätietoja selosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos, esitötetyssä ruiskussa.

1 esitötetty ruisku, jossa ei ole neulansuojusta, sisältää 1 ml injektionestettä, liuosta
6 esitötettyä ruiskua, joissa ei ole neulansuojusta, sisältää 1 ml injektionestettä, liuosta
1 esitötetty ruisku, jossa on neulansuojus, sisältää 1 ml injektionestettä, liuosta
6 esitötettyä ruiskua, joissa on neulansuojus, sisältää 1 ml injektionestettä, liuosta

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon tai ihon alle.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ei saa ravistaa.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYSET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C). Ei saa jäättyä.
Pidä esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/432/015 [1 esitäytetty ruisku]
EU/1/07/432/016 [6 esitäytettyä ruiskua]
EU/1/07/432/037 [1 esitäytetty ruisku, jossa on neulansuojus]
EU/1/07/432/038 [6 esitäytettyä ruiskua, joissa on neulansuojus]

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Silapo 10 000 IU

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
RUISKUN ETIKETIT**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Silapo 10 000 IU injektioneste
epoetiini zeeta
iv ja sc käyttö

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

10 000 IU/1 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Silapo 20 000 IU/0,5 ml injektioneste, liuos, esitötettyssä ruiskussa
epoetiini zeeta

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 esitötetty ruisku sisältää 20 000 IU epoetiini zeetaa

3. LUETTELO APUAINEISTA

Dinatriumfosfaattidihydraatti, natriumdivetyfosfaattidihydraatti, natriumkloridi, kalsiumklorididihydraatti, polysorbaatti 20, glysiini, leusiini, isoleusiini, treoniini, glutamiinihappo, fenyylialaniini, injektionesteisiin käytettävä vesi, natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen), kloorivetyhappo (pH:n säätämiseen).

Sisältää fenyylialaniinia, ks. lisätietoja selosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos, esitötettyssä ruiskussa.

1 esitötetty ruisku, jossa ei ole neulansuojusta, sisältää 0,5 ml injektionestettä, liuosta
4 esitötettyä ruiskua, joissa ei ole neulansuojusta, sisältää 0,5 ml injektionestettä, liuosta
1 esitötetty ruisku, jossa on neulansuojus, sisältää 0,5 ml injektionestettä, liuosta
4 esitötettyä ruiskua, joissa on neulansuojus, sisältää 0,5 ml injektionestettä, liuosta
6 esitötettyä ruiskua, joissa on neulansuojus, sisältää 0,5 ml injektionestettä, liuosta

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon tai ihon alle.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ei saa ravistaa.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYSET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C). Ei saa jäätyä.
Pidä esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/432/017 [1 esitäytetty ruisku]
EU/1/07/432/020 [4 esitäytettyä ruiskua]
EU/1/07/432/039 [1 esitäytetty ruisku, jossa on neulansuojus]
EU/1/07/432/040 [4 esitäytettyä ruiskua, joissa on neulansuojus]
EU/1/07/432/045 [6 esitäytettyä ruiskua, joissa on neulansuojus]

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Silapo 20 000 IU

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN

NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
RUISKUN ETIKETIT**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Silapo 20 000 IU injektioneste
epoetiini zeeta
iv ja sc käyttö

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

20 000 IU/0,5 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Silapo 30 000 IU/0,75 ml injektioneste, liuos, esitötettyssä ruiskussa epoetiini zeeta

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 esitötetty ruisku sisältää 30 000 IU epoetiini zeetaa

3. LUETTELO APUAINEISTA

Dinatriumfosfaattidihydraatti, natriumdivetyfosfaattidihydraatti, natriumkloridi, kalsiumklorididihydraatti, polysorbaatti 20, glysiini, leusiini, isoleusiini, treoniini, glutamiinihappo, fenyylialaniini, injektionesteisiin käytettävä vesi, natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen), kloorivetyhappo (pH:n säätämiseen).

Sisältää fenyylialaniinia, ks. lisätietoja selosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos, esitötettyssä ruiskussa.

1 esitötetty ruisku, jossa ei ole neulansuojusta, sisältää 0,75 ml injektionestettä, liuosta
4 esitötettyä ruiskua, joissa ei ole neulansuojusta, sisältää 0,75 ml injektionestettä, liuosta
1 esitötetty ruisku, jossa on neulansuojus, sisältää 0,75 ml injektionestettä, liuosta
4 esitötettyä ruiskua, joissa on neulansuojus, sisältää 0,75 ml injektionestettä, liuosta
6 esitötettyä ruiskua, joissa on neulansuojus, sisältää 0,75 ml injektionestettä, liuosta

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon tai ihon alle.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ei saa ravistaa.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYSET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C). Ei saa jäätyä.
Pidä esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/432/018 [1 esitäytetty ruisku]
EU/1/07/432/021 [4 esitäytettyä ruiskua]
EU/1/07/432/041 [1 esitäytetty ruisku, jossa on neulansuojus]
EU/1/07/432/042 [4 esitäytettyä ruiskua, joissa on neulansuojus]
EU/1/07/432/046 [6 esitäytettyä ruiskua, joissa on neulansuojus]

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Silapo 30 000 IU

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN

NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
RUISKUN ETIKETIT**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Silapo 30 000 IU injektioneste
epoetiini zeeta
iv ja sc käyttö

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

30 000 IU/0,75 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Silapo 40 000 IU/1 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa
epoetiini zeeta

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 esitäytetty ruisku sisältää 40 000 IU epoetiini zeetaa

3. LUETTELO APUAINEISTA

Dinatriumfosfaattidihydraatti, natriumdivetyfosfaattidihydraatti, natriumkloridi, kalsiumklorididihydraatti, polysorbaatti 20, glysiini, leusiini, isoleusiini, treoniini, glutamiinihappo, fenyylialaniini, injektionesteisiin käytettävä vesi, natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen), kloorivetyhappo (pH:n säätämiseen).

Sisältää fenyylialaniinia, ks. lisätietoja selosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa.

1 esitäytetty ruisku, jossa ei ole neulansuojusta, sisältää 1 ml injektionestettä, liuosta
4 esitäytettyä ruiskua, joissa ei ole neulansuojusta, sisältää 1 ml injektionestettä, liuosta
1 esitäytetty ruisku, jossa on neulansuojus, sisältää 1 ml injektionestettä, liuosta
4 esitäytettyä ruiskua, joissa on neulansuojus, sisältää 1 ml injektionestettä, liuosta
6 esitäytettyä ruiskua, joissa on neulansuojus, sisältää 1 ml injektionestettä, liuosta

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon tai ihon alle.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ei saa ravistaa.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYSET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C). Ei saa jäätyä.
Pidä esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/432/019 [1 esitäytetty ruisku]
EU/1/07/432/022 [4 esitäytettyä ruiskua]
EU/1/07/432/043 [1 esitäytetty ruisku, jossa on neulansuojus]
EU/1/07/432/044 [4 esitäytettyä ruiskua, joissa on neulansuojus]
EU/1/07/432/047 [6 esitäytettyä ruiskua, joissa on neulansuojus]

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Silapo 40 000 IU

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN

NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
RUISKUN ETIKETIT**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Silapo 40 000 IU injektioneste
epoetiini zeeta
iv ja sc käyttö

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

40 000 IU/1 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoja käyttäjälle

Silapo 1 000 IU/0,3 ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
Silapo 2 000 IU/0,6 ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
Silapo 3 000 IU/0,9 ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
Silapo 4 000 IU/0,4 ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
Silapo 5 000 IU/0,5 ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
Silapo 6 000 IU/0,6 ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
Silapo 8 000 IU/0,8 ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
Silapo 10 000 IU/1 ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
Silapo 20 000 IU/0,5 ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
Silapo 30 000 IU/0,75 ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
Silapo 40 000 IU/1 ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

epoetiini zeeta

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Silapo on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Silapo-valmistetta
3. Miten Silapo-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Silapo-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Silapo on ja mihin sitä käytetään

Silapo sisältää vaikuttavana aineena epoetiini zeetaa, joka on veren punasolujen tuotantoa luuytimessä stimuloiva proteiini. Punasolut sisältävät hemoglobiinia, joka kuljettaa happea. Epoetiini zeeta on samanlainen kuin ihmisen elimistössä luontaisesti esiintyvä erytropoietiini proteiini ja vaikuttaa samalla tavoin.

- **Silapo-valmistetta käytetään munuaissairauteen liittyvän oireisen anemian hoitoon**
 - hemodialyysihoitoa saavilla lapsilla
 - hemodialyysi- tai peritoneaalidialyysihoitoa saavilla aikuisilla
 - vaikeaa anemiaa sairastavilla aikuisilla, jotka eivät vielä saa dialyysihoitoa.

Jos sinulla on munuaissairaus, munuaisesi eivät ehkä tuota riittävästi erytropoietiinia (tarvitaan punasolujen tuottamisessa), joten sinulla ei välttämättä ole riittävästi veren punasoluja. Silapo-hoito määrätään stimuloimaan luuydintä tuottamaan enemmän veren punasoluja.

- **Silapo-valmistetta käytetään anemian hoitoon aikuisille, jotka saavat solunsalpaajahoidon kiinteisiin kasvaimiin**, pahanlaatuisen imukudoskasvaimen tai luuydinsyöpään (multippeli myelooma) ja jotka saattavat tarvita verensiirtoa. Silapo voi vähentää näiden potilaiden verensiirron tarvetta.

- **Silapo-valmistetta voidaan antaa leikkaushoitoa tarvitseville aikuispotilaille, joilla on keskivaikea anemia ja joilta otetaan ennen leikkausta heidän omaa vertaan talteen**, jotta se voidaan antaa takaisin leikkauksen aikana tai sen jälkeen. Koska Silapo stimuloi veren punasolujen tuotantoa, näiltä potilailta voidaan ottaa talteen suurempi verimäärä.
- **Silapo-valmistetta voidaan antaa aikuisille potilaille, joilla on keskivaikea anemia, valmistauduttaessa vaativaan tuki- ja liikuntaelinten leikkaukseen** (esim. lonkan tai polven tekonivelleikkaus) mahdollisen verensiirron tarpeen vähentämiseksi.
- **Silapo-valmistetta voidaan antaa anemian hoitoon aikuisille potilaille, joilla on luuydinsairaus, jonka seurauksena verisolujen muodostuminen häiriintyy vaikea-asteisesti (myelodysplastinen oireyhtymä).** Silapo voi vähentää verensiirron tarvetta.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Silapo-valmistetta

Älä käytä Silapo-valmistetta

- **jos olet allerginen** epoetiini zeetalle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- **jos sinulla on todettu varhaispunasolujen niukkuutta** (luuydin ei kykene tuottamaan riittävästi veren punasoluja) jollakin punasolujen tuotantoa stimuloivalla valmisteella, myös Silapo-valmisteella, aiemmin annetun hoidon jälkeen. Katso kohta 4.
- **jos sinulla on korkea verenpaine**, jota ei ole saatu lääkkeiden avulla riittävästi hallintaan.
- **stimuloimaan veren punasolujen tuotantoa** (jotta sinulta voitaisiin ottaa enemmän verta talteen), **jos sinulle ei voi antaa omaa vertasi verensiirtona takaisin** leikkauksen aikana tai sen jälkeen.
- **jos valmistaudut vaativaan kiireettömään tuki- ja liikuntaelinten** (esim. lonkan tai polven) **leikkaukseen ja**
 - sinulla on vaikea sydäntauti
 - sinulla on vaikea laskimo- ja valtimosairaus
 - sinulla on äskettäin ollut sydäninfarkti tai aivohalvaus
 - sinulle ei voi antaa verta ohentavia lääkkeitä.

Silapo ei tällöin ehkä sovi sinulle. Keskustele asiasta lääkärin kanssa. Osa potilaista tarvitsee Silapo-hoidon aikana verisuonitukosriskiä vähentävää lääkitystä. **Jos et voi käyttää veritulppia ehkäiseviä lääkkeitä, et saa käyttää Silapo-valmistetta.**

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Silapo-valmistetta.

Ole erityisen varovainen Silapo-valmisteen suhteen

Silapo ja muut veren punasolutuotantoa kiihdyttävät valmisteet saattavat lisätä kaikkien potilaiden veritulppariskiä. Tämä riski saattaa olla suurempi, jos sinulla on muita veritulppien kehittymisen riskitekijöitä (esimerkiksi jos sinulla on aiemmin ollut veritulppa tai olet ylipainoinen, sairastat diabetesta tai sydäntautia tai olet leikkauksen tai sairauden takia pitkään vuodelevossa).

Kerro lääkärille, jos jokin näistä koskee sinua. Lääkäri selvittää, sopiiko Silapo sinulle.

Kerro lääkärille, jos jokin seuraavista koskee sinua. Silapo-hoito saattaa silti olla mahdollinen, mutta keskustele ensin lääkärin kanssa:

- **Jos tiedät, että sinulla on** tai on aiemmin ollut
 - **korkea verenpaine**
 - **epileptisiä kohtauksia tai kouristuksia**
 - **maksasairaus**
 - **muista syistä johtuva anemia**

– **porfyria (harvinainen verisairaus).**

- **Jos sairastat kroonista munuaisten vajaatoimintaa** ja etenkin jos Silapo-hoito ei tehoa riittävästi, lääkäri tarkistaa Silapo-annoksesi, koska Silapo-annoksen toistuva suurentaminen hoidon riittämättömän tehon vuoksi saattaa lisätä sydän- ja verisuonihaittariskiä sekä lisätä sydäninfarktin, aivohalvauksen ja kuoleman riskiä.
- **Jos sairastat syöpää**, ole varovainen Silapo-valmisteiden kaltaisten punasolujen tuotantoa kiihdyttävien valmisteiden suhteen, koska ne saattavat toimia kasvutekijöinä ja saattavat siten teoriassa vaikuttaa syövän etenemiseen. **Tilanteestasi riippuen voi verensiirto olla sinulle ensisijainen vaihtoehto. Keskustele tästä lääkärin kanssa.**
- **Jos sairastat syöpää**, sinun on syytä huomioida, että Silapo-hoitoon saattaa solunsalpaajahoidon saavilla pään ja kaulan alueen syöpää tai etäpesäkkeistä rintasyöpää sairastavilla potilailla liittyä lyhyempi elossaoloaika ja suurempi kuolleisuus.
- Epoetiinihoidon yhteydessä on ilmoitettu **vakavia ihoreaktioita**, mukaan lukien Stevens–Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä.

Stevens–Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi voi aluksi ilmetä vartalolla punoittavina kokardimaisina pilkkuina tai pyöreinä laikkuina, joiden keskellä on usein rakkula. Muita oireita voivat olla haavaumat suussa, kurkussa, nenässä, sukupuolielimissä sekä silmissä (silmien punoitus ja turpoaminen). Näitä vakavia ihottumia edeltää usein kuume ja/tai flunssan kaltaiset oireet. Ihottumat saattavat edetä laaja-alaiseksi ihon kesimiseksi ja hengenvaarallisiksi komplikaatioiksi.

Jos saat vakavan ihottuman tai jonkin muun näistä iho-oireista, lopeta Silapo-valmisteiden käyttö ja ota heti yhteyttä lääkäriin tai hakeudu heti hoitoon.

Ole erityisen varovainen muiden punasolutuotantoa stimuloivien valmisteiden suhteen:

Silapo kuuluu veren punasolutuotantoa stimuloivien lääkeaineiden ryhmään, jotka toimivat samalla tavoin kuin ihmisen elimistössä luontaisesti esiintyvä erytropoietiini. Terveystieteen ammattilainen kirjaa aina tietoihisi käyttämäsi lääkevalmisteiden nimet.

Jos sinulle annetaan hoidon aikana jotain muuta Silapo-valmisteiden kanssa samaan ryhmään kuuluvaa valmisteita, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen valmisteiden käyttöä.

Muut lääkevalmisteet ja Silapo

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Jos käytät siklosporiini-nimistä lääkettä (käytetään esimerkiksi munuaissiirron jälkeen), lääkäri saattaa määrätä verikokeita otettavaksi Silapo-hoidon aikana siklosporiinipitoisuuden tarkistamiseksi.

Rautalisä ja muut verenmuodostusta stimuloivat lääkeaineet saattavat voimistaa Silapo-valmisteiden tehoa. Lääkäri päättää, voitko käyttää niitä.

Jos saat hoitoa sairaalassa tai käyt lääkärin vastaanotolla, kerro, että saat Silapo-hoitoa. Se voi vaikuttaa muihin hoitoihin tai koetuloksiin.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

On tärkeää kertoa lääkärille, jos jokin seuraavista koskee sinua. Silapo-hoito saattaa silti olla mahdollinen, mutta keskustele ensin lääkärin kanssa.

- Jos olet raskaana tai imetat, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Tutkimustietoa Silapo vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

Silapo sisältää fenyylialaniinia

Tämä lääkevalmiste sisältää enintään 0,5 mg fenyylialaniinia per annosyksikkö. Fenyylialaniini voi olla haitallista, jos sinulla on fenyyliketonuria (PKU), harvinainen perinnöllinen sairaus, jossa kertyy fenyylialaniinia, koska elimistö ei kykene poistamaan sitä kunnolla.

Silapo sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Silapo-valmistetta käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

Lääkäri on otattanut sinulta verikokeita ja päättänyt, että tarvitset Silapo-hoitoa.

Silapo voidaan antaa

- **joko** pistoksena verenkiertoon (laskimoon) tai laskimoon asetetun katetrin kautta
- **tai** pistoksena ihon alle.

Lääkäri päättää Silapo-pistoksen antotavan. Pistoksen antaa tavallisesti lääkäri, sairaanhoitaja tai muu terveydenhoitohenkilöstö. Osa potilaista saattaa opetella myöhemmin pistämään itse lääkkeen ihon alle, riippuen siitä, miksi he tarvitsevat Silapo-hoitoa. Katso kohta *Ohjeet Silapo-pistoksen itse pistäville potilaille*.

Älä käytä Silapo-valmistetta:

- etikettiin ja ulkopakkaukseen merkityn viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen
- jos tiedät tai epäilet, että lääke on vahingossa jätynyt tai
- jos jääkaappi on ollut epäkunnossa.

Sinulle annettava Silapo-annos perustuu painoosi kilogrammoina. Lääkäri ottaa myös anemiasii syyn huomioon oikean annoksen määrittämisessä.

Lääkäri seuraa verenpainettasi säännöllisesti Silapo-hoidon aikana.

Munuaissairautta sairastavat

- Lääkäri pyrkii pitämään hemoglobiiniarvosi 10–12 g/dl välillä, koska korkea hemoglobiinipitoisuus saattaa lisätä veritulppien ja kuoleman vaaraa. Lasten hemoglobiiniarvo on pidettävä 9,5–11 g/dl välillä.
- Silapo-hoidon **suositeltu aloitusannos** aikuisille ja lapsille on 50 kansainvälistä yksikköä (International Units, IU) painokiloa (kg) kohden kolme kertaa viikossa.
- Peritoneaalidialyysihoitoa saaville potilaille Silapo-valmistetta saatetaan antaa kaksi kertaa viikossa.
- Silapo-hoito annetaan aikuisille ja lapsille joko pistoksena laskimoon tai laskimoon asetetun katetrin kautta. Jos tällainen antotapa (laskimoon tai katetrin kautta) ei ole helposti toteutettavissa, lääkäri saattaa päättää, että lääke annetaan ihon alle. Tämä koskee dialyysihoitoa saavia potilaita sekä potilaita, jotka eivät vielä saa dialyysihoitoa.
- Lääkäri määrää verikokeita otettavaksi säännöllisesti, jotta voidaan seurata, miten hoito tehoaa anemiaan ja saattaa muuttaa annosta, tavallisesti enintään neljän viikon välein. Hemoglobiinipitoisuuden suurenemista yli 2 g/dl neljän viikon aikana pitää välttää.

- Kun anemia on hoidettu, lääkäri jatkaa veriarvojen säännöllistä seuranta. Silapo-annosta ja -antotiheyttä voidaan muuttaa edelleen hoidon tehon perusteella. Lääkäri määrää pienimmän tehokkaan annoksen, jolla anemian oireet pysyvät poissa.
- Jos Silapo-hoito ei tehoa riittävästi, lääkäri tarkistaa annoksesi ja kertoo sinulle, tarvitseeko Silapo-annostasi muuttaa.
- Jos Silapo-hoidon antoväliä on pidennetty (pidemmäksi kuin kerran viikossa) hemoglobiinipitoisuus ei välttämättä pysy riittävänä, vaan Silapo-annosta saattaa olla tarpeen suurentaa tai antaa annoksia tiheämmin.
- Saatat saada rautalisää ennen Silapo-hoitoa ja sen aikana, jotta hoito tehoaisi paremmin.
- Jos saat dialyysihoitoa Silapo-hoidon aloituksen yhteydessä, dialyysihoito-ohjelmaasi saattaa olla syytä muuttaa. Lääkäri päättää tästä.

Solunsalpaajahoitoa saavat aikuiset

- Lääkäri voi aloittaa Silapo-hoidon, jos hemoglobiiniarvosi on 10 g/dl tai alempi.
- Lääkäri pyrkii pitämään hemoglobiiniarvosi 10–12 g/dl välillä, koska korkea hemoglobiinipitoisuus saattaa lisätä veritulppien ja kuoleman vaaraa.
- Aloitusannos on **joko** 150 IU painokiloa kohden kolme kertaa viikossa **tai** 450 IU painokiloa kohden kerran viikossa.
- Silapo annetaan pistoksena ihon alle.
- Lääkäri määrää verikokeita otettavaksi ja saattaa muuttaa annosta sen mukaan, miten hyvin Silapo tehoaa anemiasi hoitoon.
- Saatat saada rautalisää ennen Silapo-hoitoa ja sen aikana, jotta hoito tehoaisi paremmin.
- Jatkat tavallisesti Silapo-hoitoa kuukauden ajan solunsalpaajahoidon päättymisen jälkeen.

Omaa verta verensiirrossa saavat aikuiset

- **Suosittelun annos** on 600 IU painokiloa kohden kaksi kertaa viikossa.
- Silapo annetaan pistoksena laskimoon kolmen viikon ajan ennen leikkausta sen jälkeen, kun olet luovuttanut verta.
- Saatat saada rautalisää ennen Silapo-hoitoa ja sen aikana, jotta hoito tehoaisi paremmin.

Vaativaan tuki- ja liikuntaelinten leikkaukseen valmistautuvat aikuiset

- **Suosittelun annos** on 600 IU painokiloa kohden kerran viikossa
- Silapo-valmistetta annetaan pistoksena ihon alle viikoittain kolmen viikon ajan ennen leikkausta ja leikkauspäivänä.
- Jos terveydentila edellyttää leikkausajankohdan aikaistamista, sinulle annetaan päivittäin 300 IU/kg enintään kymmenen päivän ajan ennen leikkausta, leikkauspäivänä ja neljän päivän ajan leikkauksen jälkeen.
- Jos verikokeet osoittavat hemoglobiiniarvosi olevan liian suuri ennen leikkausta, hoito keskeytetään.
- Saatat saada rautalisää ennen Silapo-hoitoa ja sen aikana, jotta hoito tehoaisi paremmin.

Myelodysplastista oireyhtymää sairastavat aikuiset

- Lääkäri saattaa aloittaa sinulle Silapo-hoidon, jos hemoglobiinipitoisuutesi on 10 g/dl tai vähemmän. Hoidon tavoitteena on pitää hemoglobiinipitoisuus tasolla 10–12 g/dl, koska suurempi hemoglobiinipitoisuus saattaa lisätä veritulppien ja kuoleman riskiä.
- Silapo annetaan pistoksena ihon alle.
- Aloitusannos on 450 IU/kg kerran viikossa.
- Lääkäri määrää verikokeita ja saattaa muuttaa annosta sen mukaan, miten Silapo-hoito tehoaa anemiaan.

Ohjeet Silapo-pistoksen itse pistäville potilaille

Hoidon alussa Silapo-pistoksen antaa tavallisesti lääkäri tai sairaanhoitaja. Lääkäri saattaa ehdottaa myöhemmin, että voit itse opetella tai sinua hoitava henkilö voi opetella pistämään Silapo-pistoksen ihon alle.

- **Älä yritä pistää itse, ellei lääkäri tai sairaanhoitaja ole neuvonut sinulle, miten pistos pistetään.**

- Käytä Silapo-valmistetta juuri siten kuin lääkäri on määrännyt.
- Käytä Silapo-valmistetta vain, jos se on säilytetty oikein. Katso kohta 5 *Silapo-valmisteen säilyttäminen*.
- Anna Silapo-ruiskun lämmetä huoneenlämpöiseksi ennen käyttöä. Tämä vie tavallisesti 15–30 minuuttia.

Ota kustakin ruiskusta ainoastaan yksi annos Silapo-valmistetta.

Jos Silapo pistetään ihon alle (subkutaanisesti), kerralla pistetään yleensä enintään yksi millilitra (1 ml).

Silapo-valmiste annetaan yksinään, eikä sitä sekoiteta muihin injektionesteisiin.

Älä ravista Silapo-ruiskuja. Pitkäaikainen ja voimakas ravistaminen voi vahingoittaa valmistetta. Jos Silapo-valmistetta on ravistettu voimakkaasti, älä käytä sitä.

Pistoksen antaminen esitäytetyllä ruiskulla:

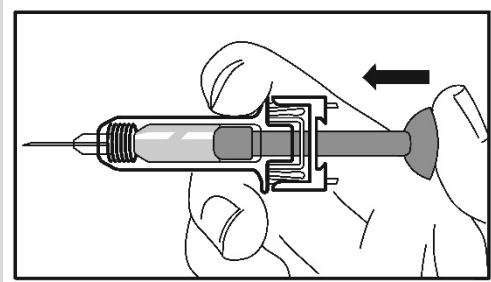
- Ota ruisku jääkaapista. Ruiskun sisällä olevan nesteen on annettava lämmetä huoneenlämpöiseksi. Älä poista neulan suojusta antaessasi ruiskun lämmetä huoneenlämpöiseksi.
- Tarkista, että ruiskussa on oikea annos, ettei viimeinen käyttöpäivä ole jo mennyt ja ettei ruisku ole vahingoittunut ja että neste on kirkasta ja ettei se ole jäänyt.
- Valitse pistoskohta. Hyviä alueita ovat reisien yläosa ja vatsa, mutta ei navan alue. Vaihda pistoskohtaa päivittäin.
- Pese kätesi. Puhdista pistoskohta antiseptisellä pyyhkeellä.
- Pidä kiinni ruiskun keskiosasta siten, että ruiskun suojattu neula osoittaa ylöspäin.
- Älä pidä kiinni ruiskun männästä, männän päästä tai neulan suojuksesta.
- Älä vedä mäntää ulospäin missään vaiheessa.
- Älä poista neulan suojusta esitäytetystä ruiskusta ennen kuin olet valmis antamaan pistoksen.
- Pidä kiinni ruiskun keskiosasta ja poista neulan suojus vetämällä suojusta varovasti kiertämättä sitä. Älä paina mäntää, koske neulaan tai ravista ruiskua.
- Ota ihopoimu kevyesti peukalon ja etusormen väliin. Älä purista ihoa.
- Työnnä neula kokonaan ihoon. Lääkärisi tai hoitajasi on saattanut näyttää sinulle, kuinka tämä tehdään.
- Paina mäntä pohjaan peukalolla niin pitkälle kuin se menee, jotta saat pistettyä koko annoksen. Pidä edelleen kiinni ihopoimusta ja paina mäntää hitaasti ja tasaisesti.
- Kun olet työntänyt männän niin pitkälle kuin se menee, vedä neula pois ihosta ja päästä ote ihopoimusta.
- Kun neula on vedetty ulos ihosta, pistoskohdasta saattaa vuotaa hieman verta. Se on normaalia. Voit painaa pistoskohtaa antiseptisellä pyyhkeellä muutaman sekunnin ajan pistoksen jälkeen.
- Hävitä käytetty ruisku laittamalla se pistävälle ja viiltäville jätteelle tarkoitettuun astiaan. Älä yritä laittaa neulan suojusta takaisin paikalleen.
- Älä koskaan hävitä käytettyjä ruiskuja talousjätteen mukana.

Pistoksen antaminen esitäytetyllä ruiskulla

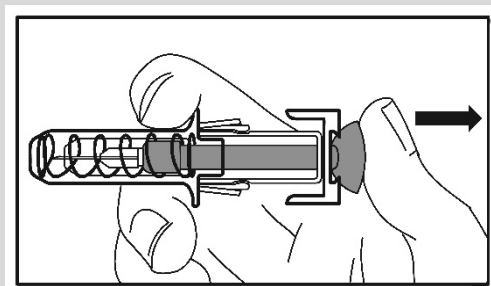
Esitäytettyyn ruiskuun on kiinnitetty neulansuojalaite, joka suojaa neulanpistovahingoilta.

- Ota ruisku jääkaapista. Ruiskun sisällä olevan nesteen on annettava lämmetä huoneenlämpöiseksi. Älä poista neulan suojusta antaessasi ruiskun lämmetä huoneenlämpöiseksi.
- Tarkista, että ruiskussa on oikea annos, ettei viimeinen käyttöpäivä ole jo mennyt ja ettei ruisku ole vahingoittunut ja että neste on kirkasta ja ettei se ole jäänyt.
- Valitse pistoskohta. Hyviä alueita ovat reisien yläosa ja vatsa, mutta ei navan alue. Vaihda pistoskohtaa päivittäin.
- Pese kätesi. Puhdista pistoskohta antiseptisellä pyyhkeellä.
- Pidä kiinni ruiskun keskiosasta siten, että ruiskun suojattu neula osoittaa ylöspäin.
- Älä pidä kiinni ruiskun männästä, männän päästä tai neulan suojuksesta.

- Älä vedä mäntää ulospäin missään vaiheessa.
- Älä poista neulan suojusta esitäytetystä ruiskusta ennen kuin olet valmis antamaan pistoksen.
- Pidä kiinni ruiskun keskiosasta ja poista neulan suojus vetämällä suojusta varovasti kiertämättä sitä. Älä paina mäntää, koske neulaan tai ravista ruiskua.
- Ota ihopoimu kevyesti peukalon ja etusormen väliin. Älä purista ihoa.
- Työnnä neula kokonaan ihoon. Lääkärisi tai hoitajasi on saattanut näyttää sinulle, kuinka tämä tehdään.
- Paina mäntää tukien samalla sormia ruiskun sormitukeen, kunnes ruisku on tyhjä. Neulansuojalaite EI aktivoitu, ellei KOKO annos ole tullut ulos ruiskusta.



- Kun olet työntänyt mäntän niin pitkälle kuin se menee, vedä neula pois ihosta ja päästä ote ihopoimusta.
- Vedä neula pois ihosta ja vapauta mäntä, jolloin neulansuojalaite pääsee asettumaan neulan suojaksi ja lukkiutuu paikalleen.



- Kun neula on vedetty ulos ihosta, pistoskohdasta saattaa vuotaa hieman verta. Se on normaalia. Voit painaa pistoskohtaa antiseptisellä pyyhkeellä muutaman sekunnin ajan pistoksen jälkeen.
- Hävitä käytetty ruisku laittamalla se pistävälle ja viiltäville jätteelle tarkoitettuun astiaan. Älä yritä laittaa neulan suojusta takaisin paikalleen.
- Älä koskaan hävitä käytettyjä ruiskuja talousjätteen mukana.

Jos käytät enemmän Silapo-valmistetta kuin sinun pitäisi

Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin tai sairaanhoitajaan, jos epäilet, että Silapo-valmistetta on pistetty liian suuri annos. Haittavaikutukset Silapo-yliannoksesta ovat epätodennäköisiä.

Jos unohtat ottaa Silapo-valmistetta

Ota seuraava pistos heti kun muistat. Jos seuraavaan pistokseen on alle vuorokausi aikaa, jätä unohtunut pistos ottamatta ja jatka hoitoa tavanomaiseen tapaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvatakseksi unohtamasi annoksen.

Jos sairastat C-hepatiittia ja saat sen hoitoon interferonia ja ribaviriinia

Kerro tästä lääkärille, koska Silapo käyttö samanaikaisesti interferonin ja ribaviriinin kanssa saattaa johtaa hoidon tehon häviämiseen ja harvinaisissa tapauksissa vaikea-asteisen anemian, varhaispunasolujen niukkuudeksi kutsutun tilan, kehittymiseen. Silapo-valmistetta ei ole hyväksytty C-hepatiittiin liittyvän anemian hoitoon.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, sairaanhoitajan tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kerro heti lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos havaitset jonkin seuraavassa luetellun haittavaikutuksen.

Epoetiinihoidon yhteydessä on ilmoitettu vakavia ihottumia, mukaan lukien Stevens–Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä. Nämä ihottumat saattavat ilmetä vartalolla punoittavina kokardimaisina pilkkuina tai pyöreinä laikkuina, joiden keskellä on usein rakkula, ihon kesimisenä sekä suun, kurkun, nenän, sukupuolielinten ja silmien haavaumina, ja niitä saattaa edeltää kuume ja flunssan kaltaiset oireet. Lopeta Silapo-valmisteen käyttö, jos saat tällaisia oireita, ja ota heti yhteyttä lääkäriin tai hakeudu heti hoitoon. Katso myös kohta 2.

Hyvin yleinen: voi esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä.

- **Ripuli**
- **Pahoinvointi**
- **Oksentelu**
- **Kuume**
- **Hengitysteiden tukkoisuutta**, kuten nenän tukkoisuutta ja kurkkukipua, on raportoitu munuaissairautta sairastavilla potilailla, jotka eivät vielä saa dialyysihoidoa.

Yleinen: voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä.

- **Kohonnut verenpaine. Päänsärky**, erityisesti äkillinen pistävä migreeninkaltainen päänsärky, **sekavuuden tunne tai kouristuskohtaukset** voivat olla merkkejä äkillisestä verenpaineen kohoamisesta, joka vaatii välitöntä hoitoa. Kohonnutta verenpainetta voidaan joutua hoitamaan lääkkeillä (tai korkean verenpaineen hoitoon jo käyttämäsi lääkitystä voidaan joutua muuttamaan).
- **Veritulpat** (mukaan lukien syvä laskimotukos ja keuhkoveritulppa), jotka voivat vaatia kiireellistä hoitoa. Oireina voi esiintyä **rintakipua, hengenahdistusta sekä kivuliasta turvotusta ja punoitusta tavallisesti jaloissa**.
- **Yskä**
- **Ihottumat, jotka saattavat aiheutua allergisesta reaktiosta.**
- **Luusto- tai lihaskipu**
- **Flunssankaltaiset oireet**, kuten päänsärky, nivelsärky ja -kipu, heikkoudentunne, vilunväristykset, väsymys ja huimaus. Näitä saattaa ilmetä yleisemmin hoidon alussa. Jos sinulle ilmaantuu näitä oireita, kun lääkettä annetaan suonensisäisesti, hitaampi injisointinopeus saattaa estää niiden ilmaantumisen seuraavilla antokerroilla.
- **Punoitus, polttelu ja kipu pistoskohdassa**
- **Nilkkojen, jalkojen ja sormien turvotus**
- **Kipu kädessä tai jalassa.**

Melko harvinainen: voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta.

- **Korkea kaliumpitoisuus veressä**, mikä voi aiheuttaa epänormaalin sydämen rytmin (tämä on hyvin yleinen haittavaikutus dialyysipotilailla)
- **Kouristukset**
- **Nenän tai hengitysteiden tukkoisuus**
- **Allerginen reaktio**
- **Nokkosihottuma.**

Harvinainen: voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta.

- **Veren varhaispunasolujen niukkuuden oireet**

Varhaispunasolujen niukkuus (puhdas punasoluplasia, PRCA) tarkoittaa, ettei luuydin kykene muodostamaan riittävästi veren punasoluja. Siitä saattaa aiheutua **äkillistä ja vaikeaa anemiaa, jonka oireita ovat**

- **epätavallinen väsymys**
- **huimauksen tunne**
- **hengenahdistus.**

Varhaispunasolujen niukkuutta on hyvin harvoin raportoitu esiintyneen lähinnä munuaistautia sairastavilla potilailla kuukausien tai vuosien Silapo-hoidon tai muiden punasolutuotantoa stimuloivien valmisteiden käytön jälkeen.

- Pienten verisolujen (verihiutaleiden), jotka ovat normaalisti mukana verihyytymien muodostumisessa, määrän lisääntymistä saattaa esiintyä erityisesti hoitoa aloitettaessa. Lääkärisi tarkkailee tätä.
- Vaikea allerginen reaktio, johon saattaa liittyä:
 - kasvojen, huulien, suun limakalvon, kielen tai kurkun turvotus
 - nielemis- tai hengitysvaikeus
 - kutiseva ihottuma (nokkosihottuma).
- Ongelmat veressä, jotka saattavat aiheuttaa kipua, virtsan värjäytymistä tummaksi tai ihon lisääntyntä herkistymistä valolle (porfyria).

Jos saat hemodialyysihoidoa:

- Dialyysisuunttiin saattaa muodostua **verihyytymiä** (tukoksia). Tämä on todennäköisempää, jos sinulla on alhainen verenpaine tai jos dialyysifistelissä on komplikaatio.
- **Verihyytymiä** saattaa muodostua myös hemodialyysilaitteistoon. Lääkäri saattaa lisätä dialyysin aikaista hepariiniannosta.

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle heti, jos havaitset jonkun näistä haittavaikutuksista, tai jos havaitset jotain muita haittavaikutuksia, kun sinulle annetaan Silapo-hoitoa.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, sairaanhoitajalle tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Silapo-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa ja etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP). Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Voit ottaa Silapo-valmisteen jääkaapista ja säilyttää sitä huoneenlämmössä (alle 25 °C:ssa) enintään kolmen päivän ajan. Kun ruisku on otettu jääkaapista ja se on lämmennyt huoneenlämpöiseksi (enintään 25 °C), se on käytettävä kolmen päivän kuluessa tai hävitettävä.

Ei saa jäätyä. Ei saa ravistaa.

Pidä esitötetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Älä käytä tätä lääkevalmistetta, jos huomaat, että sinetti on rikki, liuos on värjäytynyttä tai näet siinä hiukkasia. Jos havaitset jotakin näistä, hävitä lääkevalmiste.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Silapo sisältää

- Vaikuttava aine on epoetiini zeeta (valmistetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjasoluissa).

Silapo 1 000 IU/0,3 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 1 000 IU epoetiini zeetaa* (yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu ihmisen erytropoietiini) 0,3 ml:ssa injektionestettä, liuosta. Yksi millilitra liuosta sisältää 3 333 IU epoetiini zeetaa.

Silapo 2 000 IU/0,6 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 2 000 IU epoetiini zeetaa* (yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu ihmisen erytropoietiini) 0,6 ml:ssa injektionestettä, liuosta. Yksi millilitra liuosta sisältää 3 333 IU epoetiini zeetaa.

Silapo 3 000 IU/0,9 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 3 000 IU epoetiini zeetaa* (yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu ihmisen erytropoietiini) 0,9 ml:ssa injektionestettä, liuosta. Yksi millilitra liuosta sisältää 3 333 IU epoetiini zeetaa.

Silapo 4 000 IU/0,4 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 4 000 IU epoetiini zeetaa* (yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu ihmisen erytropoietiini) 0,4 ml:ssa injektionestettä, liuosta. Yksi millilitra liuosta sisältää 10 000 IU epoetiini zeetaa.

Silapo 5 000 IU/0,5 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 5 000 IU epoetiini zeetaa* (yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu ihmisen erytropoietiini) 0,5 ml:ssa injektionestettä, liuosta. Yksi millilitra liuosta sisältää 10 000 IU epoetiini zeetaa.

Silapo 6 000 IU/0,6 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 6 000 IU epoetiini zeetaa* (yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu ihmisen erytropoietiini) 0,6 ml:ssa injektionestettä, liuosta. Yksi millilitra liuosta sisältää 10 000 IU epoetiini zeetaa.

Silapo 8 000 IU/0,8 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 8 000 IU epoetiini zeetaa* (yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu ihmisen erytropoietiini) 0,8 ml:ssa injektionestettä, liuosta. Yksi millilitra liuosta sisältää 10 000 IU epoetiini zeetaa.

Silapo 10 000 IU/1 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 10 000 IU epoetiini zeetaa* (yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu ihmisen erytropoietiini) 1 ml:ssa injektionestettä, liuosta. Yksi millilitra liuosta sisältää 10 000 IU epoetiini zeetaa.

Silapo 20 000 IU/0,5 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 20 000 IU epoetiini zeetaa* (yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu ihmisen erytropoietiini) 0,5 ml:ssa injektionestettä, liuosta. Yksi millilitra liuosta sisältää 40 000 IU epoetiini zeetaa.

Silapo 30 000 IU/0,75 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 30 000 IU epoetiini zeetaa* (yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu ihmisen erytropoietiini) 0,75 ml:ssa injektionestettä, liuosta. Yksi millilitra liuosta sisältää 40 000 IU epoetiini zeetaa.

Silapo 40 000 IU/1 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 40 000 IU epoetiini zeetaa* (yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu ihmisen erytropoietiini) 1 ml:ssa injektionestettä, liuosta. Yksi millilitra liuosta sisältää 40 000 IU epoetiini zeetaa.

- Muut apuaineet ovat dinatriumfosfaattidihydraatti, natriumdivetyfosfaattidihydraatti, natriumkloridi, kalsiumklorididihydraatti, polysorbaatti 20, glysiini, leusiini, isoleusiini, treoniini, glutamiinihappo, fenyylialaniini, injektionesteisiin käytettävä vesi, natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen), kloorivetyhappo (pH:n säätämiseen).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Silapo on kirkas, väritön injektioneste esitäytetyssä ruiskussa, jossa on kiinteä injektioneula.

Esitäytetyt ruiskut sisältävät 0,3–1 ml liuosta riippuen epoetiini zeetan pitoisuudesta (ks. “Mitä Silapo sisältää”).

Yksi pakkaus sisältää 1, 4 tai 6 esitäytettyä ruiskua, joissa voi olla myös neulansuojalaite.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta <http://www.ema.europa.eu>.