

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Silapo 1 000 IE/0,3 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Silapo 2 000 IE/0,6 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Silapo 3 000 IE/0,9 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Silapo 4 000 IE/0,4 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Silapo 5 000 IE/0,5 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Silapo 6 000 IE/0,6 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Silapo 8 000 IE/0,8 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Silapo 10 000 IE/1 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Silapo 20 000 IE/0,5 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Silapo 30 000 IE/0,75 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Silapo 40 000 IE/1 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Silapo 1 000 IE/0,3 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

1 voorgevulde spuit met 0,3 ml oplossing voor injectie bevat 1 000 internationale eenheden (IE) epoëtine zeta (recombinant humaan erythropoëtine). De oplossing bevat 3 333 IE epoëtine zeta per ml.

Hulpstof met bekend effect

Elke voorgevulde spuit bevat 0,15 mg fenylalanine.

Silapo 2 000 IE/0,6 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

1 voorgevulde spuit met 0,6 ml oplossing voor injectie bevat 2 000 internationale eenheden (IE) epoëtine zeta (recombinant humaan erythropoëtine). De oplossing bevat 3 333 IE epoëtine zeta per ml.

Hulpstof met bekend effect

Elke voorgevulde spuit bevat 0,30 mg fenylalanine.

Silapo 3 000 IE/0,9 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

1 voorgevulde spuit met 0,9 ml oplossing voor injectie bevat 3 000 internationale eenheden (IE) epoëtine zeta (recombinant humaan erythropoëtine). De oplossing bevat 3 333 IE epoëtine zeta per ml.

Hulpstof met bekend effect

Elke voorgevulde spuit bevat 0,45 mg fenylalanine.

Silapo 4 000 IE/0,4 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

1 voorgevulde spuit met 0,4 ml oplossing voor injectie bevat 4 000 internationale eenheden (IE) epoëtine zeta (recombinant humaan erythropoëtine). De oplossing bevat 10 000 IE epoëtine zeta per ml.

Hulpstof met bekend effect

Elke voorgevulde spuit bevat 0,20 mg fenylalanine.

Silapo 5 000 IE/0,5 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

1 voorgevulde spuit met 0,5 ml oplossing voor injectie bevat 5 000 internationale eenheden (IE) epoëtine zeta (recombinant humaan erythropoëtine). De oplossing bevat 10 000 IE epoëtine zeta per ml.

Hulpstof met bekend effect

Elke voorgevulde spuit bevat 0,25 mg fenylalanine.

Silapo 6 000 IE/0,6 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

1 voorgevulde spuit met 0,6 ml oplossing voor injectie bevat 6 000 internationale eenheden (IE) epoëtine zeta (recombinant humaan erythropoëtine). De oplossing bevat 10 000 IE epoëtine zeta per ml.

Hulpstof met bekend effect

Elke voorgevulde spuit bevat 0,30 mg fenylalanine.

Silapo 8 000 IE/0,8 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

1 voorgevulde spuit met 0,8 ml oplossing voor injectie bevat 8 000 internationale eenheden (IE) epoëtine zeta (recombinant humaan erythropoëtine). De oplossing bevat 10 000 IE epoëtine zeta per ml.

Hulpstof met bekend effect

Elke voorgevulde spuit bevat 0,40 mg fenylalanine.

Silapo 10 000 IE/1 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

1 voorgevulde spuit met 1 ml oplossing voor injectie bevat 10 000 internationale eenheden (IE) epoëtine zeta (recombinant humaan erythropoëtine). De oplossing bevat 10 000 IE epoëtine zeta per ml.

Hulpstof met bekend effect

Elke voorgevulde spuit bevat 0,50 mg fenylalanine.

Silapo 20 000 IE/0,5 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

1 voorgevulde spuit met 0,5 ml oplossing voor injectie bevat 20 000 internationale eenheden (IE) epoëtine zeta (recombinant humaan erythropoëtine). De oplossing bevat 40 000 IE epoëtine zeta per ml.

Hulpstof met bekend effect

Elke voorgevulde spuit bevat 0,25 mg fenylalanine.

Silapo 30 000 IE/0,75 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

1 voorgevulde spuit met 0,75 ml oplossing voor injectie bevat 30 000 internationale eenheden (IE) epoëtine zeta (recombinant humaan erythropoëtine). De oplossing bevat 40 000 IE epoëtine zeta per ml.

Hulpstof met bekend effect

Elke voorgevulde spuit bevat 0,38 mg fenylalanine.

Silapo 40 000 IE/1 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

1 voorgevulde spuit met 1 ml oplossing voor injectie bevat 40 000 internationale eenheden (IE) epoëtine zeta (recombinant humaan erythropoëtine). De oplossing bevat 40 000 IE epoëtine zeta per ml.

Hulpstof met bekend effect

Elke voorgevulde spuit bevat 0,50 mg fenylalanine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

*Geproduceerd door recombinante DNA-technologie in cellijnen van ovariumcellen van Chinese Hamsters (CHO).

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in voorgevulde spuit (injectie).
Heldere, kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Silapo is geïndiceerd voor de behandeling van symptomatische anemie bij chronisch nierfalen:

- bij volwassenen en kinderen in de leeftijd van 1 tot 18 jaar die hemodialyse ondergaan en bij volwassen patiënten die peritoneale dialyse ondergaan (zie rubriek 4.4).
- bij volwassenen met nierinsufficiëntie die nog geen dialyse ondergaan, voor de behandeling van ernstige anemie van renale oorsprong, vergezeld van klinische symptomen (zie rubriek 4.4).

Silapo is geïndiceerd bij volwassen patiënten die chemotherapie krijgen voor vaste tumoren, maligne lymfoom (lymfekanker) of multipel myeloom, en die risico op transfusie lopen, omwille van de algemene toestand van de patiënt (bijv. cardiovasculaire status, reeds bestaande anemie bij het begin van de chemotherapie) voor de behandeling van anemie en vermindering van bloedtransfusiebehoefte.

Silapo is geïndiceerd bij volwassenen in een predonatieprogramma om de opbrengst van autoloog bloed te verhogen. Behandeling mag uitsluitend worden gegeven aan patiënten met matig-ernstige anemie (met een hemoglobineconcentratiebereik tussen 10 en 13 g/dl [van 6,2 tot 8,1 mmol/l], zonder ijzerdeficiëntie) indien de bloedbewaarprocedures niet beschikbaar of onvoldoende zijn wanneer de geplande grote electieve chirurgische ingreep grote hoeveelheden bloed vereist (4 eenheden bloed of meer voor vrouwen en 5 eenheden bloed of meer voor mannen).

Silapo is geïndiceerd bij volwassenen die geen ijzertekort hebben, voorafgaand aan een grote electieve orthopedische ingreep, waarbij het risico op transfusiecomplicaties naar verwachting hoog is, om blootstelling aan allogene bloedtransfusies te verminderen. Het gebruik moet worden beperkt tot patiënten met matige anemie (bijv. met een hemoglobineconcentratiebereik tussen 10 en 13 g/dl) bij wie vooraf geen voorraad autoloog bloed werd verzameld en bij wie het te verwachten bloedverlies matig zal zijn (900 tot 1 800 ml).

Silapo is geïndiceerd voor de behandeling van symptomatische anemie (hemoglobineconcentratie ≤ 10 g/dl) bij volwassenen met primaire myelodysplastische syndromen (MDS) met een laag risico of intermediair-1-risico die een lage serumconcentratie erythropoëtine (< 200 mE/ml) hebben.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Silapo moet worden ingesteld onder toezicht van artsen die ervaring hebben met de behandeling van patiënten die lijden aan de hiervóór vermelde aandoeningen.

Dosering

Voordat behandeling met Silapo wordt gestart en bij de beslissing om de dosis te verhogen, moeten alle andere oorzaken van anemie (ijzer-, foliumzuur- of vitamine B12-deficiëntie, aluminiumintoxicatie, infectie of ontsteking, bloedverlies, hemolyse en beenmergfibrose van welke etiologie ook) worden beoordeeld en behandeld. Om een optimale respons op Silapo te verzekeren, dient een adequate ijzervoorraad aanwezig te zijn en moet, indien nodig, ijzer worden gesuppleerd (zie rubriek 4.4).

Behandeling van symptomatische anemie bij volwassenen met chronisch nierfalen

De symptomen en gevolgen van anemie verschillen soms per leeftijd, geslacht en co-morbide medische aandoeningen. Beoordeling door een arts van de toestand en het ziekteverloop van de individuele patiënt is noodzakelijk.

Het aanbevolen gewenste hemoglobineconcentratiebereik ligt tussen 10 g/dl en 12 g/dl (van 6,2 tot 7,5 mmol/l). Silapo moet worden toegediend om het hemoglobine tot niet hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) te verhogen. Een grotere stijging in hemoglobine dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) binnen een periode van vier weken moet vermeden worden. Als dit zich voordoet, moet de dosis dienovereenkomstig worden aangepast.

Incidentele hemoglobinewaarden boven en onder het gewenste hemoglobineconcentratiebereik kunnen vanwege de intra-patiëntvariabiliteit worden waargenomen. Hemoglobinevariabiliteit dient te worden behandeld middels dosisaanpassing, waarbij het hemoglobineconcentratiebereik van 10 g/dl (6,2 mmol/l) tot 12 g/dl (7,5 mmol/l) als leidraad moet dienen.

Een langdurige hemoglobineconcentratie van hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient te worden vermeden. Als de hemoglobinespiegel met meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) per maand stijgt of als de hemoglobineconcentratie aanhoudend hoger is dan 12 g/dl (7,5 mmol/l), moet de dosis Silapo met 25% worden verlaagd. Als de hemoglobineconcentratie tot boven de 13 g/dl (8,1 mmol/l) stijgt, moet de behandeling gestopt worden tot de hemoglobineconcentratie weer onder de 12 g/dl (7,5 mmol/l) gedaald is, waarna de behandeling met Silapo moet worden hervat met een dosis die 25% lager is dan de voorgaande dosis.

Patiënten moeten nauwlettend worden gevolgd om er zeker van te zijn dat de laagst mogelijke werkzame dosis Silapo gebruikt wordt voor een voldoende behandeling van anemie en van de symptomen van anemie met behoud van een hemoglobineconcentratie kleiner of gelijk aan 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Voorzichtigheid is geboden met verhoging van doses erythropoësestimulerende geneesmiddelen (*erythropoiesis-stimulating agent* (ESA)) bij patiënten met chronisch nierfalen. Bij patiënten met een slechte hemoglobinerespons op ESA dienen alternatieve verklaringen voor de slechte respons overwogen te worden (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

De behandeling met Silapo verloopt in twee fasen: de correctiefase en de onderhoudsbehandeling.

Volwassen patiënten die hemodialyse ondergaan

Bij hemodialysepatiënten bij wie intraveneuze toegang routinematig beschikbaar is, verdient de intraveneuze toediening de voorkeur.

Correctiefase

De aanvangsdosis is 50 IE/kg, driemaal per week.

Verhoog of verlaag de dosis, indien nodig, met 25 IE/kg (driemaal per week) totdat het gewenste hemoglobineconcentratiebereik tussen 10 g/dl en 12 g/dl (6,2 en 7,5 mmol/l) is bereikt (de aanpassingen dienen te worden uitgevoerd per periode van ten minste vier weken).

Onderhoudsbehandeling

De aanbevolen totale wekelijkse dosis ligt tussen 75 IE/kg en 300 IE/kg.

De juiste dosisaanpassing moet worden gedaan om de hemoglobinewaarden binnen het gewenste concentratiebereik te houden tussen 10 en 12 g/dl (6,2 en 7,5 mmol/l).

Patiënten met initieel erg lage hemoglobinewaarden (< 6 g/dl of < 3,75 mmol/l) hebben mogelijk een hogere onderhoudsdosis nodig dan patiënten bij wie de initiële anemie minder ernstig is (> 8 g/dl of > 5 mmol/l).

Volwassen patiënten met nierinsufficiëntie die nog geen dialyse ondergaan

Bij patiënten bij wie de intraveneuze toedieningsweg niet routinematig beschikbaar is, kan Silapo subcutaan worden toegediend.

Correctiefase

Aanvangsdosis van 50 IE/kg driemaal per week, indien nodig gevolgd door dosisverhogingen met 25 IE/kg (driemaal per week) tot het beoogde doel is bereikt (de aanpassingen dienen te gebeuren per periode ten minste vier weken).

Onderhoudsbehandeling

Tijdens de onderhoudsbehandeling kan Silapo driemaal per week toegediend worden of, in geval van subcutane toediening, eenmaal per week of eenmaal per twee weken.

Om de hemoglobinewaarde op het gewenste niveau te houden tussen 10 g/dl en 12 g/dl (6,2 en 7,5 mmol/l) moeten de juiste aanpassingen in dosis en doseringsintervallen worden gedaan. Bij verlengde doseringsintervallen kan een verhoging van de dosis nodig zijn.

De maximale dosis mag niet hoger zijn dan 150 IE/kg, driemaal per week, 240 IE/kg (tot maximaal 20 000 IE) eenmaal per week, of 480 IE/kg (tot maximaal 40 000 IE) eenmaal per twee weken.

Volwassen patiënten die peritoneale dialyse ondergaan

Bij patiënten bij wie de intraveneuze toedieningsweg niet routinematig beschikbaar is, kan Silapo subcutaan worden toegediend.

Correctiefase

De aanvangsdosis is 50 IE/kg, tweemaal per week.

Onderhoudsbehandeling

De aanbevolen onderhoudsdosis is tussen 25 IE/kg en 50 IE/kg, tweemaal per week in 2 gelijkwaardige injecties.

Om de hemoglobinewaarde binnen het gewenste concentratiebereik tussen 10 g/dl en 12 g/dl (6,2 en 7,5 mmol/l) te houden, moet de juiste dosisaanpassing worden gedaan.

Behandeling van volwassen patiënten met door chemotherapie veroorzaakte anemie

De symptomen en gevolgen van anemie verschillen soms per leeftijd, geslacht en algehele ziektelast. Beoordeling door een arts van de toestand en het ziekteverloop van de individuele patiënt is noodzakelijk.

Silapo dient te worden toegediend aan patiënten met anemie (bijv. hemoglobineconcentratie ≤ 10 g/dl [6,2 mmol/l]).

De aanvangsdosis bedraagt 150 IE/kg subcutaan, driemaal per week.

Een andere mogelijkheid is het toedienen van Silapo in een aanvangsdosis van 450 IE/kg subcutaan, eenmaal per week.

Om de hemoglobinewaarde binnen het gewenste concentratiebereik tussen 10 g/dl en 12 g/dl (van 6,2 tot 7,5 mmol/l) te houden, moet de juiste dosisaanpassing worden gedaan.

Incidentele hemoglobineconcentraties boven en onder het gewenste hemoglobineconcentratiebereik kunnen vanwege de intra-patiëntvariabiliteit worden waargenomen. Hemoglobinevariabiliteit dient te worden behandeld middels dosisaanpassing, waarbij het na te streven hemoglobineconcentratiebereik tussen 10 g/dl (6,2 mmol/l) en 12 g/dl (7,5 mmol/l) als leidraad moet dienen.

Een langdurige hemoglobineconcentratie van hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient te worden vermeden; richtlijnen voor een geschikte dosisaanpassing voor wanneer hemoglobineconcentraties tot boven 12 g/dl (7,5 mmol/l) stijgen, worden hieronder gegeven.

- Wanneer de hemoglobinewaarden gestegen zijn met minstens 1 g/dl (0,62 mmol/l) of wanneer het aantal reticulocyten gestegen is tot ≥ 40 000 cellen/ μ l boven de uitgangswaarde na 4 weken behandeling, moet de dosis van 150 IE/kg driemaal per week of 450 IE/kg een maal per week, behouden blijven.

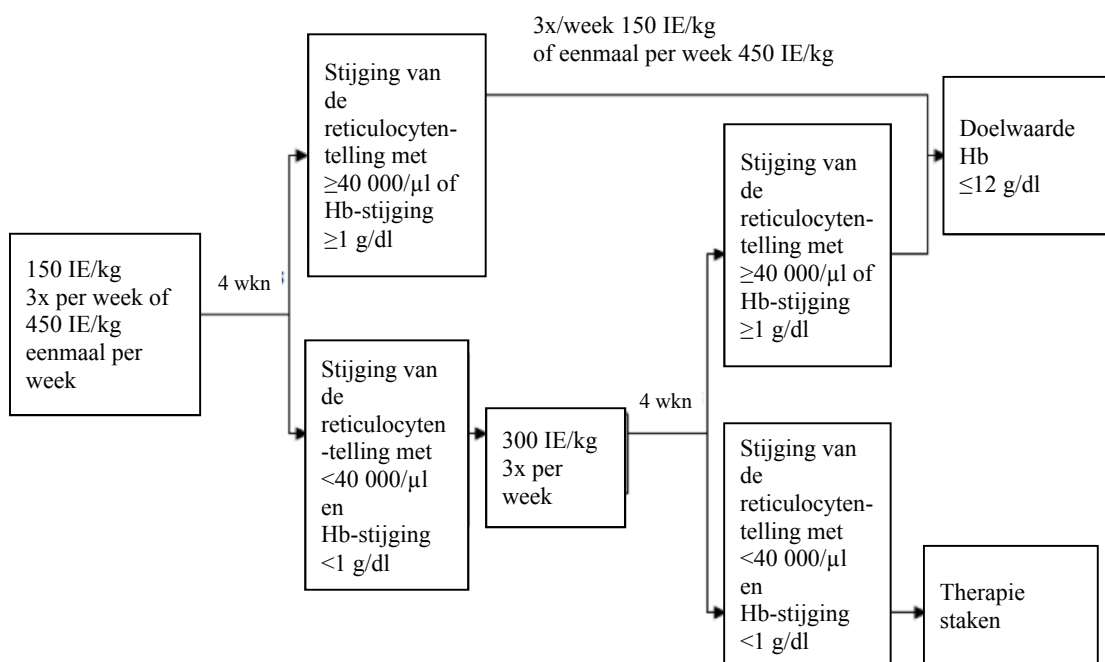
- Wanneer de stijging van de hemoglobinewaarden < 1 g/dl ($< 0,62$ mmol/l) is en wanneer het aantal reticulocyten gestegen is tot $< 40\ 000$ cellen/ μ l boven de uitgangswaarde, moet de dosis verhoogd worden tot 300 IE/kg driemaal per week. Wanneer na nog eens vier weken therapie, met een dosis van 300 IE/kg driemaal per week, de hemoglobinewaarden gestegen zijn met ≥ 1 g/dl (0,62 mmol/l) of het aantal reticulocyten gestegen is $\geq 40\ 000$ cellen/ μ l, moet de dosis van 300 IE/kg driemaal per week gehandhaafd worden.
- Wanneer de hemoglobinewaarden gestegen zijn met < 1 g/dl ($< 0,62$ mmol/l) en het aantal reticulocyten gestegen is met $< 40\ 000$ cellen/ μ l boven de uitgangswaarde, is het onwaarschijnlijk dat de therapie aanslaat en moet deze daarom worden gestaakt.

Dosisaanpassing om de hemoglobineconcentraties tussen 10 g/dl en 12 g/dl (6,2 en 7,5 mmol/l) te houden

Verlaag de dosis Silapo met ongeveer 25 tot 50% als de hemoglobineconcentratie oploopt met meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) per maand of als de hemoglobineconcentratie boven de 12 g/dl (7,5 mmol/l) uitkomt.

Als de hemoglobineconcentratie boven 13 g/dl (8,1 mmol/l) uitkomt, stop dan met de behandeling totdat de concentratie weer onder de 12 g/dl (7,5 mmol/l) is en hervat vervolgens de behandeling met Silapo in een dosering van 25% lager dan de vorige dosis.

Het aanbevolen doseringsregime wordt in het volgende diagram beschreven*:



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

De patiënten moeten nauwlettend worden gecontroleerd om er zeker van te zijn dat de laagst aanbevolen dosis ESA gebruikt wordt om een adequate beheersing van de symptomen van anemie te bieden.

De behandeling met Silapo moet worden voortgezet tot één maand na het beëindigen van de chemotherapie.

Behandeling van volwassen operatiepatiënten in het predonatieprogramma van autoloog bloed

Patiënten met een milde vorm van anemie (hematocriet van 33 tot 39%) die op voorhand ≥ 4 eenheden bloed nodig hebben, moeten met 600 IE/kg Silapo intraveneus behandeld worden, tweemaal per week, gedurende 3 weken voorafgaand aan de operatie. Silapo moet toegediend worden na beëindiging van de bloeddonatieprocedure.

Behandeling van volwassen patiënten die voor een grote electieve orthopedische ingreep zijn ingepland

De aanbevolen dosis is 600 IE/kg Silapo subcutaan wekelijks toegediend gedurende drie weken (dag -21, -14 en -7) voorafgaand aan de ingreep en op de dag van de ingreep.

Als de preoperatieve voorbereidingsperiode om medische redenen moet worden ingekort tot minder dan drie weken, moet Silapo 300 IE/kg dagelijks subcutaan worden toegediend gedurende 10 opeenvolgende dagen voorafgaand aan de ingreep, op de dag van de ingreep en gedurende vier dagen onmiddellijk erna.

Als de hemoglobinewaarde 15 g/dl (9,38 mmol/l) of hoger is gedurende de preoperatieve periode, moet de toediening van Silapo worden gestopt en mogen geen verdere doses meer worden toegediend.

Behandeling van volwassen patiënten met laag- of intermediair-1-risico MDS

Silapo dient te worden toegediend aan patiënten met symptomatische anemie (bijv. hemoglobineconcentratie ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)).

De aanbevolen startdosis is Silapo 450 IE/kg (maximale totale dosis is 40 000 IE) eenmaal per week subcutaan toegediend, met niet minder dan 5 dagen tussen de doses.

Om de hemoglobineconcentraties binnen het concentratiebereik van 10 g/dl tot 12 g/dl (6,2 tot 7,5 mmol/l) te houden, dienen gepaste dosisaanpassingen te worden uitgevoerd. Het wordt aanbevolen de initiële erythroïdrespons 8 tot 12 weken na de start van de behandeling te beoordelen. Dosisverhogingen en -verlagingen dienen uitgevoerd te worden met één doseringsniveau tegelijk (zie onderstaand diagram). Een hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient vermeden te worden.

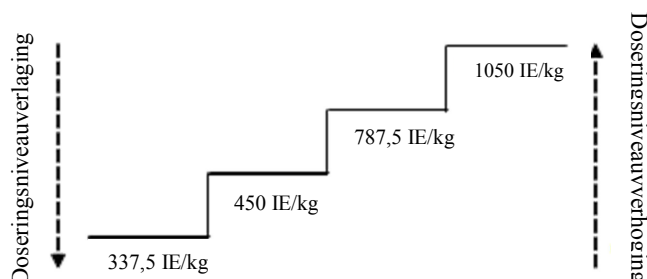
Dosisverhoging

De dosis dient niet te worden verhoogd tot boven de maximale dosis van 1 050 IE/kg (totale dosis 80 000 IE) per week. Als de patiënt na een dosisverlaging een verminderde respons heeft of als de hemoglobineconcentratie met ≥ 1 g/dl daalt, dient de dosis te worden verhoogd met één doseringsniveau. Tussen de dosisverhogingen dienen minimaal 4 weken te verstrijken.

Dosisonderbreking en -verlaging

De toediening van Silapo dient te worden onderbroken wanneer de hemoglobineconcentratie hoger is dan 12 g/dl (7,5 mmol/l). Zodra de hemoglobinewaarde < 11 g/dl is, kan de dosis worden herstart op hetzelfde doseringsniveau of één doseringsniveau lager, al naar gelang het oordeel van de arts.

Verlaging van de dosis met één doseringsniveau dient te worden overwogen als er een snelle stijging van de hemoglobineconcentratie (> 2 g/dl in 4 weken) plaatsvindt.



De symptomen en sequelae van anemie verschillen soms per leeftijd, geslacht en comorbide medische aandoeningen. Beoordeling door een arts van de toestand en het ziekteverloop van de individuele patiënt is noodzakelijk.

Pediatrische patiënten

Behandeling van symptomatische anemie bij patiënten met chronisch nierfalen die hemodialyse ondergaan

De symptomen en gevolgen van anemie verschillen soms per leeftijd, geslacht en comorbide aandoeningen. Beoordeling door een arts van de toestand en het ziekteverloop van de individuele patiënt is noodzakelijk.

Bij pediatrische patiënten ligt het aanbevolen hemoglobineconcentratiebereik tussen 9,5 g/dl en 11 g/dl (5,9 en 6,8 mmol/l). Silapo moet worden toegediend voor een hemoglobinstijging tot maximaal 11 g/dl (6,8 mmol/l). Een grotere stijging in hemoglobine dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) binnen een periode van vier weken moet vermeden worden. Als dit zich voordoet, moet de dosis dienovereenkomstig worden aangepast.

Patiënten moeten nauwlettend worden gecontroleerd om er zeker van te zijn dat de laagst aanbevolen dosis van Silapo gebruikt wordt om een adequate beheersing van anemie en van de anemiesymptomen te bieden.

De behandeling met Silapo is verdeeld in twee fasen: de correctiefase en de onderhoudsbehandeling.

Bij pediatrische patiënten die hemodialyse ondergaan en bij wie intraveneuze toegang gemakkelijk toegankelijk is, verdient de intraveneuze toediening de voorkeur.

Correctiefase

De aanvangsdosis is 50 IE/kg intraveneus, driemaal per week.

Verhoog of verlaag de dosis, indien nodig, met 25 IE/kg (driemaal per week) totdat het gewenste hemoglobineconcentratiebereik tussen 9,5 g/dl en 11 g/dl (5,9 en 6,8 mmol/l) is bereikt (de aanpassingen dienen te gebeuren per periode van ten minste vier weken).

Onderhoudsbehandeling

Om de hemoglobinewaarden binnen het gewenste concentratiebereik tussen 9,5 g/dl en 11 g/dl (5,9 en 6,8 mmol/l) te houden, moet de juiste dosisaanpassing worden gedaan.

Meestal hebben kinderen met een lichaamsgewicht onder de 30 kg een hogere onderhoudsdosis nodig dan kinderen boven de 30 kg en volwassenen. Zo werden de volgende onderhoudsdoses vastgesteld in klinische studies na 6 maanden behandeling.

	Dosis (IE/kg driemaal per week toegediend)	
Gewicht (kg)	Mediaan	Gebruikelijke onderhoudsdosis
<10	100	75-150
10-30	75	60-150
>30	33	30-100

Pediatrische patiënten met een initieel erg lage hemoglobineconcentratie (<6,8 g/dl of <4,25 mmol/l) kunnen een hogere onderhoudsdosis nodig hebben dan patiënten bij wie de initiële hemoglobineconcentratie hoger is (>6,8 g/dl of >4,25 mmol/l).

Anemie bij patiënten met chronisch nierfalen voordat dialyse is ingesteld of op peritoneale dialyse

De veiligheid en werkzaamheid van Silapo zijn niet vastgesteld bij patiënten met chronisch nierfalen met anemie voordat dialyse is ingesteld of op peritoneale dialyse. De momenteel beschikbare gegevens voor het subcutaan gebruik van Silapo bij deze populaties worden beschreven in rubriek 5.1, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Behandeling van pediatrische patiënten met door chemotherapie geïnduceerde anemie

De veiligheid en werkzaamheid van Silapo bij kinderen die chemotherapie ondergaan, zijn niet vastgesteld (zie rubriek 5.1).

Behandeling van kinderen in een predonatieprogramma van autoloog bloed vóór een operatie

De veiligheid en werkzaamheid van Silapo bij kinderen zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Behandeling van kinderen bij wie een grote electieve orthopedische operatie is gepland

De veiligheid en werkzaamheid van Silapo bij kinderen zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

Voor het gebruik moet de Silapo-spuut enige tijd blijven liggen om op kamertemperatuur te komen. Dit duurt doorgaans tussen de 15 en 30 minuten.

Behandeling van symptomatische anemie bij volwassen patiënten met chronisch nierfalen

Bij patiënten met chronisch nierfalen bij wie intraveneuze toegang routinematig beschikbaar is (hemodialysepatiënten), verdient intraveneuze toediening van Silapo de voorkeur.

Indien intraveneuze toegang niet gemakkelijk toegankelijk is (predialyse- en peritoneaaldialysepatiënten), kan Silapo via een subcutane injectie worden toegediend.

Behandeling van volwassen patiënten met door chemotherapie geïnduceerde anemie

Silapo moet via een subcutane injectie worden toegediend.

Behandeling van volwassen patiënten in een predonatieprogramma van autoloog bloed vóór een operatie

Silapo moet via de intraveneuze toedieningsweg worden toegediend.

Behandeling van volwassen patiënten bij wie een grote electieve orthopedische operatie is gepland

Silapo moet via een subcutane injectie worden toegediend.

Behandeling van volwassen patiënten met laag- of intermediair-1-risico MDS

Silapo dient als subcutane injectie te worden toegediend.

Behandeling van symptomatische anemie bij kinderen met chronisch nierfalen die hemodialyse ondergaan

Bij pediatrische patiënten met chronisch nierfalen bij wie intraveneuze toegang gemakkelijk toegankelijk is (hemodialysepatiënten), verdient intraveneuze toediening van Silapo de voorkeur.

Intraveneuze toediening

Dien toe gedurende ten minste 1 tot 5 minuten, afhankelijk van de totale dosis. Bij patiënten die hemodialyse ondergaan mag tijdens de dialyse een bolusinjectie worden gegeven via een geschikte veneuze cuff in de dialyselijn. Als alternatief kan de injectie aan het eind van de dialyse worden gegeven via de fistelnaald. Dit wordt gevolgd door 10 ml isotone zoutoplossing om de lijn te spoelen en om een adequate injectie van het product in de circulatie te verzekeren (zie Dosering, **Volwassen patiënten die hemodialyse ondergaan**).

Een langzamere toediening verdient de voorkeur bij patiënten die met griepachtige symptomen reageren op de behandeling (zie rubriek 4.8).

Dien Silapo niet toe als intraveneus infuus of in combinatie met andere geneesmiddeloplossingen (zie rubriek 6.6 voor verdere informatie).

Subcutane toediening

Per injectieplaats mag een maximaal volume van 1 ml in het algemeen niet worden overschreden. In het geval dat een groter volume moet worden geïnjecteerd, dienen meerdere injectieplaatsen te worden gebruikt.

De injecties moeten worden toegediend in de ledematen of in de buik.

Wanneer door de arts wordt vastgesteld dat Silapo veilig en effectief door een patiënt of zorgverlener zelf subcutaan kan worden toegediend, moeten instructies worden gegeven met betrekking tot de juiste dosering en toediening.

Zoals met alle injecteerbare producten moet worden gecontroleerd of er geen deeltjes in de oplossing of kleurveranderingen aanwezig zijn.

“Instructies voor het zelf inspuiten van Silapo” staan in rubriek 3 aan de bijsluiter.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Patiënten die Pure Red-Cell Aplasia (PRCA, erytroblastopenie) ontwikkelen na een behandeling met een erytropoëtine mogen geen Silapo of andere erytropoëtine toegediend krijgen (zie rubriek 4.4).

Ongecontroleerde hypertensie.

Alle contra-indicaties die verband houden met predonatieprogramma's van autoloog bloed moeten in acht worden genomen bij patiënten die hiervoor ook Silapo krijgen toegediend.

Het gebruik van Silapo bij patiënten bij wie een grote electieve orthopedische operatie is gepland en die niet deelnemen aan een predonatieprogramma van autoloog bloed, is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige aandoening van de kransslagaders, de perifere arteriën, de carotiden of de bloedvaten van de hersenen, waaronder ook patiënten die recent een myocardinfarct of een cerebrovasculair accident hebben doorgemaakt.

Patiënten die een operatie ondergaan en die om welke reden dan ook geen adequate antitrombotische profylaxe kunnen krijgen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemene informatie

Bij alle patiënten die Silapo toegediend krijgen, dient de bloeddruk voortdurend gemonitord en, waar nodig, te worden gecontroleerd. Een behandeling met Silapo moet met de nodige voorzichtigheid worden toegepast bij onbehandelde, onvoldoende behandelde of moeilijk te behandelen hypertensie. Mogelijk moet een behandeling tegen hypertensie ingesteld worden of een bestaande dosis verhoogd worden. Wanneer de bloeddruk niet onder controle kan worden gebracht, moet de behandeling met Silapo worden stopgezet.

Hypertensieve crisis met encefalopathie en convulsies, die de onmiddellijke aandacht van een arts en intensieve medische verzorging vereist, is ook tijdens behandeling met epoëtine alfa opgetreden bij patiënten met een tot dan toe normale of lage bloeddruk. Bijzondere aandacht moet uitgaan naar plotselinge stekende migraine-achtige hoofdpijnen als mogelijk waarschuwingssignaal (zie rubriek 4.8).

Silapo moet met de nodige voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met epilepsie, een voorgeschiedenis van convulsies of medische aandoeningen die predisponeren voor epileptische activiteit, zoals infecties van het centrale zenuwstelsel en hersenmetastases.

Silapo moet voorzichtig worden gebruikt bij patiënten met chronisch leverfalen. De veiligheid van Silapo is niet vastgesteld bij patiënten met leverdisfunctie.

Bij patiënten die ESA's ontvangen is een verhoogde incidentie van thrombotic vascular events; (TVE's) waargenomen (zie rubriek 4.8). Hiertoe behoren veneuze en arteriële trombose en embolieën (waaronder enkele met fatale afloop), zoals diepveneuze trombose, longembolie, trombose in de retina en myocardinfarct. Bovendien zijn er cerebrovasculaire accidenten (waaronder herseninfarct, cerebrale hemorragie en transiënte ischemische aanvallen) gemeld.

Het vermelde risico op deze TVE's moet zorgvuldig worden afgewogen tegen de voordelen die behandeling met Silapo kan opleveren, in het bijzonder bij patiënten met reeds bestaande risicofactoren voor TVE, waaronder obesitas en een voorgeschiedenis van TVE's (bijv. diepveneuze trombose, longembolie en cerebrovasculair accident).

Bij alle patiënten moeten de hemoglobineconcentraties nauwlettend gevolgd worden wegens een mogelijk hoger risico van trombo-embolische voorvallen en fatale afloop wanneer patiënten worden behandeld bij hemoglobineconcentraties boven het concentratiebereik voor de gebruiksindicatie.

Het is mogelijk dat, afhankelijk van de dosis, het aantal bloedplaatjes matig stijgt tijdens een behandeling met Silapo. De stijging neemt weer af naarmate de behandeling wordt voortgezet. Daarnaast werd trombocytemie boven het normale bereik gemeld. Het wordt aanbevolen de telling van de bloedplaatjes regelmatig te controleren in de eerste 8 weken van de therapie.

Alle andere oorzaken van anemie, (ijzer-, folium- of vitamine B₁₂-deficiëntie, aluminiumintoxicatie, infectie of ontsteking, bloedverlies, hemolyse en beenmergfibrose van welke etiologie dan ook) moeten beoordeeld en behandeld worden voor therapie met Silapo, en bij de beslissing om de dosis te verhogen. In de meeste gevallen zullen de ferritinewaarden in het serum dalen, samen met de stijging in het volume packed cells. Om een optimale respons op de behandeling met Silapo te verzekeren, moet men zich van adequate ijzeropslagwaarden verzekeren en moet, indien nodig, ijzer worden gesuppleerd (zie rubriek 4.2):

- Voor patiënten met chronisch nierfalen worden ijzersupplementen (elementair ijzer 200 tot 300 mg/dag oraal voor volwassenen en 100 tot 200 mg/dag oraal voor kinderen) aanbevolen als de serumferritinewaarden lager zijn dan 100 ng/ml.
- Voor kankerpatiënten worden ijzersupplementen (elementair ijzer 200 tot 300 mg/dag oraal) aanbevolen als de transferrinesaturatie lager is dan 20%.
- Patiënten in een predonatieprogramma van autoloog bloed dienen enkele weken voor het begin van de afname van autoloog bloed ijzersupplementen te krijgen (elementair ijzer 200 mg/dag oraal) om hoge ijzervoorraden te verkrijgen voor het begin van en tijdens de behandeling met Silapo.
- Patiënten bij wie een grote electieve orthopedische operatie is gepland dienen tijdens de behandeling met Silapo ijzersupplementen te krijgen (elementair ijzer 200 mg/dag oraal). Indien mogelijk moet de ijzersuppletie eerder worden begonnen dan de behandeling met Silapo, om voldoende ijzervoorraden op te bouwen.

Zeer zelden werd het ontstaan of verergeren van porfyrie gezien bij patiënten die werden behandeld met epoëtine alfa. Silapo dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met porfyrie.

Er zijn ernstige bijwerkingen van de huid zoals Stevens-Johnson-syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, gemeld in verband met epoëtinebehandeling. Er zijn ernstigere gevallen waargenomen met langwerkende epoëtines.

Op het moment van voorschrijven dienen patiënten te worden geïnformeerd over de klachten en verschijnselen en nauwlettend te worden gecontroleerd op huidreacties. Als zich klachten en

verschijnselen voordoen die duiden op deze reacties, dient behandeling met Silapo onmiddellijk te worden stopgezet en dient een alternatieve behandeling overwogen te worden.

Als bij de patiënt een ernstige huidreactie zoals SJS of TEN is ontstaan als gevolg van het gebruik van Silapo, mag behandeling met Silapo nooit opnieuw worden gestart bij deze patiënt.

Om de traceerbaarheid van ESA's te verbeteren, dienen de merknaam en het lotnummer van de toegediende ESA duidelijk opgenomen (of genoteerd) te worden in het dossier van de patiënt.

Patiënten mogen alleen onder de juiste supervisie overgezet worden van het ene ESA naar een ander.

Pure Red-Cell Aplasia (PRCA)

Antilichaam-gemedieerde Pure Red-Cell Aplasia (PRCA, erytroblastopenie) is gemeld na maanden tot jaren behandeling met epoëtines. Er zijn ook gevallen gemeld bij patiënten met hepatitis C, behandeld met interferon en ribavirine, wanneer tegelijkertijd ESA's werden gebruikt. Silapo is niet goedgekeurd voor de behandeling van anemie geassocieerd met hepatitis C.

Bij patiënten met een plotselinge verminderde werkzaamheid, die gekenmerkt wordt door een verlaging in hemoglobine (1-2 g/dl per maand) met een verhoogde behoefte aan transfusies, dient een reticulocytentelling te gebeuren en dienen de typische oorzaken van non-respons (bijv. ijzer-, folium- of vitamine B₁₂-deficiëntie, aluminiumintoxicatie, infectie of ontsteking, bloedverlies, hemolyse en beenmergfibrose van welke etiologie ook) onderzocht te worden.

In geval van paradoxale afname van hemoglobine en ontwikkeling van ernstige anemie, gepaard met een laag aantal reticulocyten, dient onmiddellijk de behandeling met Silapo beëindigd te worden en een test te worden uitgevoerd op antilichamen tegen erytropoëetine. Een beenmergonderzoek dient ook te worden overwogen om de diagnose PRCA te kunnen stellen.

Geen enkele andere ESA-therapie mag gestart worden vanwege het risico op kruisreactie.

Behandeling van symptomatische anemie bij volwassenen en kinderen met chronisch nierfalen

Bij patiënten met chronisch nierfalen die worden behandeld met Silapo moeten de hemoglobinewaarden regelmatig worden gemeten totdat een stabiel niveau bereikt is en daarna periodiek.

Bij patiënten met chronisch nierfalen dient de snelheid waarmee het hemoglobinegehalte mag toenemen rond 1 g/dl (0,62 mmol/l) per maand te bedragen en niet hoger te zijn dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) per maand, om de risico's op een toename in hypertensie tot een minimum te beperken.

Bij patiënten met chronisch nierfalen mogen de onderhoudsconcentraties van hemoglobine niet hoger liggen dan de bovengrens van het hemoglobineconcentratiebereik, zoals aanbevolen in rubriek 4.2. In klinische studies werd een hoger risico op overlijden en ernstige cardiovasculaire voorvallen waargenomen wanneer ESA's toegediend werden om een hemoglobineconcentratie tot boven 12 g/dl (7,5 mmol/l) na te streven.

Gecontroleerde klinische studies hebben geen significant voordeel getoond dat toe te wijzen is aan de toediening van epoëtines wanneer de hemoglobineconcentratie stijgt tot boven het niveau dat nodig is om de symptomen van anemie onder controle te houden en bloedtransfusie te vermijden.

Men dient voorzichtig te zijn met verhogingen van de doses van Silapo bij patiënten met chronisch nierfalen, aangezien hoge cumulatieve epoëtinedoses gepaard kunnen gaan met een verhoogd risico op overlijden en ernstige cardiovasculaire en cerebrovasculaire voorvallen. Bij patiënten met een slechte hemoglobinerespons op epoëtines dient rekening te worden gehouden met andere mogelijke verklaringen voor de slechte respons (zie rubrieken 4.2 en 5.1).

Patiënten met chronisch nierfalen die behandeld worden met Silapo via de subcutane toedieningsweg moeten regelmatig gecontroleerd worden op verminderde werkzaamheid, gedefinieerd als geen of een

verminderde respons op de behandeling met Silapo bij patiënten die voordien wel een respons vertoonden. Dit wordt gekarakteriseerd door een aanhoudende verlaging van de hemoglobineconcentratie, ondanks een verhoging van de dosering van Silapo (zie rubriek 4.8).

Het kan zijn dat bij enkele patiënten met verlengde doseringsintervallen van Silapo (langer dan eenmaal per week) de hemoglobineconcentraties niet hoog genoeg blijven (zie rubriek 5.1). Bij hen kan het nodig zijn de dosis van Silapo te verhogen. De hemoglobineconcentraties dienen regelmatig te worden gecontroleerd.

Shunttromboses zijn opgetreden bij hemodialysepatiënten, vooral bij patiënten die een neiging vertonen tot hypotensie of bij wie arterioveneuze fistels complicaties vertonen (bijv. stenosen, aneurysmen, enz.). Vroege revisie van de shunt en tromboseprofylaxe, bijvoorbeeld door toediening van acetylsalicylzuur, wordt bij deze patiënten aanbevolen.

In uitzonderlijke gevallen werd hyperkaliëmie waargenomen, hoewel causaliteit niet is vastgesteld. Bij patiënten met chronisch nierfalen moeten de elektrolyten in het serum regelmatig worden gecontroleerd.

Indien een verhoogde of stijgende serumspiegel van kalium optreedt, dient, naast geschikte behandeling van de hyperkaliëmie, een onderbreking van de behandeling met Silapo in overweging te worden genomen tot de serumspiegel van kalium zich heeft genormaliseerd.

Bij behandeling met Silapo is tijdens de hemodialyse vaak een verhoging van de heparinedosis vereist als gevolg van een stijging van het hematocriet. Occlusie van het dialysesysteem is mogelijk als de heparinisatie niet optimaal is.

Volgens de huidige inzichten versnelt de behandeling van anemie met Silapo bij volwassenen met nierinsufficiëntie die nog geen dialyse ondergaan, de achteruitgang van de nierfunctie niet.

Behandeling van patiënten met door chemotherapie geïnduceerde anemie

Bij kankerpatiënten die worden behandeld met Silapo moeten de hemoglobinewaarden regelmatig worden gemeten totdat een stabiel niveau is bereikt, en daarna periodiek.

Epoëtines zijn groeifactoren die vooral de aanmaak van rode bloedcellen (RBC's) stimuleren. Erytropoëtine-receptoren kunnen tot expressie komen op het oppervlak van diverse tumorcellen. Zoals met alle groeifactoren is er een bezorgdheid dat epoëtines de groei van tumoren zouden kunnen stimuleren.

De rol van ESA's in tumorprogressie of verminderde progressievrije overleving, kan niet worden uitgesloten. In gecontroleerde klinische onderzoeken is het gebruik van epoëtine alfa en andere ESA's in verband gebracht met verminderde locoregionale tumorcontrole of verminderde algehele overleving:

- verminderde locoregionale controle bij patiënten met gevorderde hoofd-halskanker die bestraald werden als ze een toediening kregen om een hemoglobineconcentratie hoger dan 14 g/dl (8,7 mmol/l) na te streven;
- verkorte algehele overleving en meer overlijdensgevallen toegeschreven aan ziekteprogressie na 4 maanden bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker die chemotherapie kregen en bij wie een hemoglobineconcentratie tussen 12 en 14 g/dl (van 7,5 tot 8,7 mmol/l) nagestreefd werd;
- verhoogd risico op overlijden als een hemoglobineconcentratie van 12 g/dl (7,5 mmol/l) nagestreefd werd bij patiënten met actieve maligne aandoening die noch chemotherapie noch radiotherapie kregen. ESA's zijn niet geïndiceerd voor gebruik bij deze patiëntenpopulatie;
- een geobserveerde 9% toename van het risico op ziekteprogressie of overlijden bij de epoëtine alfa plus *standard of care* (SOC) groep in een primaire analyse en een 15% toename van het risico welke statistisch niet kan worden uitgesloten bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker die chemotherapie kregen en bij wie een hemoglobineconcentratie tussen 10 en 12 g/dl (6,2 tot 7,5 mmol/l) nagestreefd werd.

Gezien het bovenstaande dient bloedtransfusie in sommige klinische situaties de voorkeur te hebben voor de behandeling van anemie bij patiënten met kanker. De beslissing om een behandeling met recombinant erythropoëtine te geven, dient gebaseerd te zijn op een baten-risicobeoordeling samen met de individuele patiënt. Hierbij dient rekening te worden gehouden met de specifieke klinische context. Factoren die in overweging moeten worden genomen bij deze beoordeling zijn het type tumor en het stadium waarin die zich bevindt, de mate van anemie, de levensverwachting, de omgeving waarin de patiënt wordt behandeld en de voorkeur van de patiënt (zie rubriek 5.1).

Bij kankerpatiënten die chemotherapie krijgen, moet een vertraging van 2-3 weken tussen het toedienen van ESA en het verschijnen van de erythropoëtinegeïnduceerde rode bloedcellen in acht genomen worden bij het evalueren of de behandeling met Silapo is aangewezen (patiënt met transfusierisico).

Operatiepatiënten in een predonatieprogramma van autoloog bloed

Alle bijzondere waarschuwingen en voorzorgen behorend tot predonatieprogramma's van autoloog bloed, vooral routinematige volumevervangings, moeten worden nageleefd.

Patiënten die voor een grote electieve orthopedische operatie zijn ingepland

Rondom een operatie dient altijd goed bloedmanagement te worden betracht.

Patiënten die voor een grote electieve orthopedische operatie zijn ingepland, dienen een adequate antitrombotische profylaxe te krijgen, omdat zich bij operatiepatiënten trombotische en vasculaire voorvallen kunnen voordoen, in het bijzonder bij patiënten met een onderliggende hart- en vaatziekte. Daarnaast moeten speciale voorzorgsmaatregelen worden genomen bij patiënten met een predispositie voor de ontwikkeling van diepveneuze trombose (DVT). Bovendien kan bij patiënten die op uitgangsniveau een hemoglobinewaarde hebben van > 13 g/dl ($> 8,1$ mmol/l), de mogelijkheid niet worden uitgesloten dat de behandeling met Silapo gepaard zou kunnen gaan met een verhoogd risico op postoperatieve trombotische/vasculaire voorvallen. Daarom mag Silapo niet worden gebruikt bij patiënten met een hemoglobinewaarde op uitgangsniveau > 13 g/dl ($> 8,1$ mmol/l).

Dit geneesmiddel bevat maximaal 0,5 mg fenylalanine per doseringseenheid. Fenylalanine kan schadelijk zijn voor patiënten met fenylketonurie (PKU), een zeldzame erfelijke aandoening waarbij fenylalanine zich ophoopt doordat het lichaam dit niet goed kan omzetten.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosiseenheid, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er bestaat geen bewijs dat erop wijst dat de behandeling met erythropoëtine het metabolisme van andere geneesmiddelen wijzigt.

Geneesmiddelen die erythropoëse verlagen, kunnen de respons op Silapo verminderen.

Omdat ciclosporine gebonden is aan RBC's, bestaat de mogelijkheid van geneesmiddeleninteractie. Indien Silapo gelijktijdig met ciclosporine gegeven wordt, moeten de bloedwaarden voor ciclosporine gecontroleerd worden en moet de dosis ciclosporine aangepast worden wanneer het hematocriet stijgt.

Er zijn geen aanwijzingen die duiden op een interactie tussen Silapo en G-CSF of GM-CSF met betrekking tot hematologische differentiatie of proliferatie van door biopsie verkregen tumormonsters *in vitro*.

Bij vrouwelijke volwassen patiënten met gemetastaseerde borstkanker had gelijktijdige subcutane toediening van 40 000 IE/ml epoëtine alfa met trastuzumab 6 mg/kg geen effect op de farmacokinetiek van trastuzumab.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van epoëtine bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Daarom mag Silapo uitsluitend gebruikt worden bij zwangerschap wanneer de mogelijke voordelen zwaarder wegen dan de mogelijke risico's voor de foetus. Het gebruik van Silapo wordt niet aanbevolen bij zwangere operatiepatiënten die deelnemen aan een predonatieprogramma voor autoloog bloed.

Borstvoeding

Het is niet bekend of exogeen epoëtine zeta in de moedermelk wordt uitgescheiden. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van Silapo bij vrouwen die borstvoeding geven. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Silapo moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Het gebruik van Silapo wordt niet aanbevolen bij operatiepatiënten die borstvoeding geven en deelnemen aan een predonatieprogramma voor autoloog bloed.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen onderzoeken die het mogelijke effect van Silapo op de vruchtbaarheid bij de man of bij de vrouw nagaan.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoeken uitgevoerd naar de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerking tijdens behandeling met epoëtine alfa is een dosisafhankelijke stijging van de bloeddruk of verergering van bestaande hypertensie. De bloeddruk moet regelmatig gecontroleerd worden, vooral in het begin van de therapie (zie rubriek 4.4).

De meest voorkomende bijwerkingen die zijn waargenomen in klinische onderzoeken naar epoëtine alfa, zijn diarree, misselijkheid, braken, pyrexie en hoofdpijn. Griepachtige ziekte kan optreden vooral in het begin van de behandeling.

In studies met verlengde doseringsintervallen bij volwassen patiënten met nierinsufficiëntie die nog geen dialyse ondergaan, is melding gemaakt van luchtwegcongestie, waaronder gevallen van congestie van de bovenste luchtwegen, neuscongestie en nasofaryngitis.

Een toegenomen incidentie van trombotische vasculaire voorvallen (*thrombotic vascular events*; TVE's) is waargenomen bij patiënten die werden behandeld met ESA's (zie rubriek 4.4).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Het algehele veiligheidsprofiel van epoëtine alfa werd beoordeeld bij 2 094 anemische personen van de in totaal 3 417 proefpersonen aan 25 gerandomiseerde, dubbelblinde studies in vergelijking met placebo of met 'standaardzorg'. Er werden 228 met epoëtine alfa behandelde proefpersonen met chronisch nierfalen (CRF) geïnccludeerd in vier studies bij chronisch nierfalen (twee studies bij predialyse [N=131 blootgestelde CRF-proefpersonen] en twee bij dialyse [N=97 blootgestelde CRF-personen]); 1 404 blootgestelde proefpersonen met kanker in 16 studies bij anemie door chemotherapie; 147 blootgestelde proefpersonen in twee studies bij autologe-bloeddonatie; 213 blootgestelde proefpersonen in één studie in de peri-operatieve periode; en 102 blootgestelde proefpersonen in 2 MDS-studies. Bijwerkingen gemeld bij $\geq 1\%$ van de proefpersonen die in deze studies werden behandeld met epoëtine alfa, zijn weergegeven in de onderstaande tabel.

Frequentiedefinities: Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); zeer zelden ($< 1/10\ 000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/Orgaanklasse (SOC) volgens MedDRA	Bijwerking (voorkeursterm)	Frequentie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Erythroblastopenie ³ , Trombocytemie	Zelden
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hyperkaliëmie ¹	Soms
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid ³	Soms
	Anafylactische reactie ³	Zelden
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Vaak
	Convulsie	Soms
Bloedvataandoeningen	Hypertensie, veneuze en arteriële trombose ²	Vaak
	Hypertensieve crisis ³	Niet bekend
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Hoesten	Vaak
	Luchtwegcongestie	Soms
Maagdarmstelselaandoeningen	Diarree, nausea, braken	Zeer vaak
Huid- en onderhuidaandoeningen	Rash	Vaak
	Urticaria ³	Soms
	Angioneurotisch oedeem ³	Niet bekend
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Artralgie, botpijn, myalgie, pijn in extremiteiten	Vaak
Congenitale, familiale en genetische aandoeningen	Porfyrie acuut ³	Zelden
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pyrexie	Zeer vaak
	Koude rillingen, influenza-achtige ziekte, injectieplaatsreactie, oedeem perifeer	Vaak
	Geneesmiddel ineffectief ³	Niet bekend
Onderzoeken	Positief voor antilichamen tegen erythroëetine	Zelden

¹ Vaak bij dialyse

² Hieronder vallen arteriële en veneuze, fatale en niet-fatale voorvallen, zoals diepe veneuze trombose, longembolie, retinale trombose, arteriële trombose (waaronder myocardinfarct), cerebrovasculaire accidenten (waaronder cerebraal infarct en cerebrale bloeding), transiënte ischemische aanvallen en shunt trombose (waaronder dialyse-apparaat), en trombose in aneurysma's van arterioveneuze shunts

³ Behandeld in de subrubriek hieronder en/of in rubriek 4.4

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Overgevoeligheidsreacties, zoals gevallen van rash (waaronder urticaria), anafylactische reacties en angioneurotisch oedeem zijn gemeld (zie rubriek 4.4).

Er zijn ernstige bijwerkingen van de huid zoals Stevens-Johnson-syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, gemeld in verband met epoëetinebehandeling (zie rubriek 4.4).

Hypertensieve crisis met encefalopathie en convulsies, die de onmiddellijke aandacht van een arts en intensieve medische verzorging vereist, is ook opgetreden tijdens behandeling met epoëetine alfa bij patiënten met tot dan toe normale of lage bloeddruk. Bijzondere aandacht moet uitgaan naar plotselinge stekende migraine-achtige hoofdpijnen als mogelijk waarschuwingssignaal (zie rubriek 4.4).

Door antilichaam gemedieerde pure red-cell aplasia is zeer zelden gemeld bij <1/10 000 gevallen per patiëntjaar na maanden- tot jarenlange behandeling met epoëtines (zie rubriek 4.4). Er zijn meer gevallen gemeld met de subcutane (SC) toedieningsweg dan met de IV-toedieningsweg.

Volwassen patiënten met MDS met laag risico of intermediair-1-risico

In de gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicenterstudie ondervonden 4 proefpersonen (4,7%) TVE's (plotselinge dood, ischemische beroerte, embolie en flebitis). Alle TVE's traden op in de groep met epoëtine alfa, in de eerste 24 weken van de studie. In drie gevallen werd TVE bevestigd en in het resterende geval (plotselinge dood), werd het trombo-embolische voorval niet bevestigd. Twee proefpersonen hadden significante risicofactoren (atriumfibrillatie, hartfalen en tromboflebitis).

Pediatrische patiënten met chronisch nierfalen die hemodialyse ondergaan

De blootstelling van pediatrische patiënten met chronisch nierfalen die hemodialyse ondergaan in klinische onderzoeken en postmarketingervaring is beperkt. Bij deze populatie werden geen pediatrie-specifieke bijwerkingen gemeld die niet eerder genoemd zijn in de bovenstaande tabel, of die niet consistent waren met de onderliggende ziekte.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

De therapeutische marge van erytropoëtine is erg breed. Overdosering van erytropoëtine kan effecten teweeg brengen die uitlopers zijn van de farmacologische effecten van het hormoon. Flebotomie kan worden uitgevoerd wanneer er zich uitzonderlijk hoge hemoglobinewaarden voordoen. Bijkomende ondersteunende hulp moet geboden worden, naar behoefte.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Overige middelen bij anemie, erytropoëtine
ATC-code: B03XA01

Silapo is een biosimilar. Gedetailleerde informatie is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

Werkingsmechanisme

Erytropoëtine (EPO) is een glycoproteïnehormoon dat voornamelijk door de nieren wordt geproduceerd als reactie op hypoxie. Het is de belangrijkste regulator van de productie van rode bloedcellen (RBC's). EPO is betrokken bij alle fasen van de erytroïde ontwikkeling en heeft zijn voornaamste effect op het niveau van erytroïde precursorcellen. Na binding van EPO aan zijn celoppervlakreceptor activeert het signaaloverdrachtsroutes die apoptose belemmeren, en stimuleert het proliferatie van erytroïde cellen. Recombinant-humaan EPO (epoëtine zeta), tot expressie gebracht in ovariumcellen van Chinese hamsters, heeft 165 aminozuren in een volgorde die identiek is aan die van EPO in humane urine; de 2 zijn niet van elkaar te onderscheiden op basis van functionele tests. Het schijnbare moleculaire gewicht van erytropoëtine is 32 000 tot 40 000 dalton.

Erytropoëtine is een groeifactor die in de eerste plaats de productie van rode bloedcellen stimuleert. Erytropoëtinerceptoren kunnen tot expressie komen op het oppervlak van velerlei soorten tumorcellen.

Farmacodynamische effecten

Gezonde vrijwilligers

Na enkelvoudige doses (20 000 tot 160 000 IE subcutaan) van epoëtine alfa werd een dosisafhankelijke respons waargenomen van de onderzochte farmacodynamische markers, waaronder reticulocyten, RBC's en hemoglobine. Een duidelijk concentratie-tijdprofiel met piek en terugkeer naar baseline werd gezien in veranderingen in het percentage reticulocyten. Een minder duidelijk profiel werd gezien in RBC's en hemoglobine. In het algemeen stegen alle farmacodynamische markers lineair met de dosis waarbij de maximale respons werd bereikt bij de hoogste dosisniveaus.

Verdere farmacodynamische studies verkenden toediening van 40 000 IE eenmaal per week in vergelijking met 150 IE/kg driemaal per week. Ondanks verschillen in concentratie-tijdprofielen was de farmacodynamische respons (zoals gemeten aan de hand van veranderingen in het percentage reticulocyten, hemoglobine en totale RBC's) bij deze twee schema's vergelijkbaar. Aanvullende studies vergeleken het schema van 40 000 IE epoëtine alfa eenmaal per week met subcutane toedieningen tweemaal per week van doseringen variërend van 80 000 tot 120 000 IE. In het algemeen lijkt, op basis van de resultaten van deze farmacodynamische studies bij gezonde personen, het toedieningsschema van 40 000 IE eenmaal per week efficiënter RBC's te produceren dan de schema's van twee toedieningen per week, ondanks een waargenomen vergelijkbare reticulocytenproductie in het schema met toediening eenmaal en tweemaal per week.

Chronisch nierfalen

Epoëtine alfa blijkt erythropoëse te stimuleren bij anemische patiënten met chronisch nierfalen, waaronder patiënten die dialyse ondergaan en patiënten vóór dialyse. Het eerste bewijs van een respons op epoëtine alfa is een toename in het aantal reticulocyten binnen 10 dagen, gevolgd door toenames in het aantal rode bloedcellen, de hemoglobine- en de hematocrietwaarde, gewoonlijk binnen 2 tot 6 weken. De hemoglobinerespons varieert tussen patiënten en kan worden beïnvloed door de ijzervoorraden en de aanwezigheid van gelijktijdige medische problemen.

Door chemotherapie geïnduceerde anemie

Het is gebleken dat epoëtine alfa, driemaal per week of eenmaal per week toegediend, na de eerste maand behandeling van kankerpatiënten met anemie die chemotherapie kregen het hemoglobinegehalte verhoogt en de behoefte aan transfusies verlaagt.

In een onderzoek waarin de doseringsschema's van 150 IE/kg driemaal per week en 40 000 IE eenmaal per week werden vergeleken bij gezonde personen en bij kankerpatiënten met anemie, waren de veranderingen in de tijd in het percentage reticulocyten, hemoglobine en het totale aantal rode bloedcellen bij de twee doseringsschema's vergelijkbaar, zowel bij de gezonde personen als bij de kankerpatiënten met anemie. Van de respectievelijke farmacodynamische parameters waren de AUC's bij de gezonde personen bij de dosering van 150 IE/kg driemaal per week en bij 40 000 IE eenmaal per week vergelijkbaar, evenals bij de kankerpatiënten met anemie.

Volwassen operatiepatiënten in een predonatieprogramma van autoloog bloed

Epoëtine alfa blijkt de productie van rode bloedcellen te stimuleren voor een verhoging van de opbrengst van afname van autoloog bloed en voor een beperking van de daling van hemoglobine bij volwassen patiënten bij wie een grote electieve operatie is gepland en van wie niet wordt verwacht dat ze hun volledige perioperatieve bloedbehoefte van tevoren doneren. De grootste effecten zijn waargenomen bij patiënten met een lage hemoglobineconcentratie (≤ 13 g/dl; 8,1 mmol/l).

Behandeling van volwassen patiënten die voor een grote electieve orthopedische ingreep zijn gepland

Bij patiënten bij wie een grote electieve orthopedische operatie is gepland met een hemoglobineconcentratie van >10 tot ≤ 13 g/dl vóór de behandeling, is aangetoond dat epoëtine alfa het risico op het ontvangen van allogene transfusies verkleint en het erythroïde herstel bespoedigt (verhoogde hemoglobineconcentraties, hematocrietwaarden en reticulocytenaantallen).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Chronisch nierfalen

Epoëtine alfa is onderzocht in klinische studies bij volwassen patiënten met chronisch nierfalen en anemie, waaronder patiënten die hemodialyse ondergaan en patiënten vóór dialyse, voor de behandeling van anemie en de handhaving van de hematocriet binnen een streefconcentratiebereik van 30 tot 36%.

In klinische studies met aanvangsdoses van 50 tot 150 IE/kg, driemaal per week, reageerde ongeveer 95% van alle patiënten met een klinisch significante verhoging van de hematocrietwaarde. Na een behandeling van ongeveer twee maanden hadden vrijwel alle patiënten geen transfusie meer nodig. Zodra de streefwaarde voor hematocriet was bereikt, werd voor elke patiënt een individuele onderhoudsdosering vastgesteld.

In de drie grootste klinische studies die zijn uitgevoerd bij volwassen patiënten die dialyse ondergingen, bedroeg de mediane onderhoudsdosis die nodig was om de hematocriet tussen 30% en 36% te houden ongeveer 75 IE/kg, driemaal per week gegeven.

In een dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicenterstudie naar de levenskwaliteit bij patiënten met chronisch nierfalen die hemodialyse ondergingen, werd een klinisch en statistisch significante verbetering aangetoond toen na zes maanden behandeling vermoeidheid, fysieke symptomen, relaties en depressies (*Kidney Disease Questionnaire*; vragenlijst over nierziekte) werden gemeten bij de patiënten die met epoëtine alfa werden behandeld ten opzichte van de placebogroep. Patiënten uit de groep behandeld met epoëtine alfa, werden ook opgenomen in een open-label extensiestudie, die verbeteringen in hun levenskwaliteit aantoonde die nog 12 maanden aanhielden.

Volwassen patiënten met nierinsufficiëntie die nog geen dialyse ondergaan

In klinische studies uitgevoerd bij patiënten met chronisch nierfalen die geen dialyse ondergingen en die werden behandeld met epoëtine alfa, was de gemiddelde duur van de behandeling bijna vijf maanden. Deze patiënten reageerden op behandeling met epoëtine alfa op een vergelijkbare manier als die waargenomen werd bij patiënten die dialyse ondergingen. Patiënten met chronisch nierfalen die geen dialyse ondergingen, vertoonden een dosisafhankelijke en aanhoudende stijging in de hematocriet, ongeacht of epoëtine alfa intraveneus of subcutaan werd toegediend.

Via welke route epoëtine alfa ook werd toegediend, er werden vergelijkbare hematocrietstijgingen gezien. Bovendien is aangetoond dat doses van epoëtine alfa van 75 tot 150 IE/kg per week de hematocrietwaarden tot zes maanden op 36 tot 38% hielden.

In 2 studies met toediening van epoëtine alfa met verlengde doseringsintervallen (driemaal per week, eenmaal per week, eenmaal per 2 weken en eenmaal per 4 weken) bleven de hemoglobineconcentraties bij enkele patiënten met verlengde doseringsintervallen niet hoog genoeg en bereikten deze de in het protocol vastgelegde criteria voor terugtrekking uit de studie (0% in de groep van eenmaal per week, 3,7% in de groep van eenmaal per 2 weken en 3,3% in de groep van eenmaal per 4 weken).

Een gerandomiseerde, prospectieve studie (CHOIR) evalueerde 1 432 anemiepatiënten met chronisch nierfalen die geen dialyse ondergingen. De patiënten werden toegewezen aan behandeling met epoëtine alfa met als doel een onderhoudshemoglobineconcentratie van 13,5 g/dl (hoger dan de aanbevolen hemoglobineconcentratie van 11,3 g/dl). Een groot cardiovasculair voorval (overlijden, myocardinfarct, beroerte of ziekenhuisopname voor congestief hartfalen) kwam voor bij 125 (18%) van de 715 patiënten in de groep met hoger hemoglobine, tegenover 97 (14%) van de 717 patiënten in de groep met lager hemoglobine (hazardratio [HR] 1,3; 95% BI: 1,0, 1,7; $p = 0,03$).

Gepoolde post-hoc-analyses van klinische studies met ESA's zijn uitgevoerd bij patiënten met chronisch nierfalen (patiënten met en zonder dialyse, en met en zonder diabetes). Voor de mortaliteit (alle oorzaken) en voor cardiovasculaire en cerebrovasculaire voorvallen werd een tendens gezien tot verhoogde risicoschattingen, geassocieerd met hogere cumulatieve ESA-doses onafhankelijk van de diabetes- of dialysestatus (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Behandeling van patiënten met chemotherapie geïnduceerde anemie

Epoëtine alfa is onderzocht in klinische studies bij volwassen kankerpatiënten met anemie met lymfoïde en solide tumoren, en bij patiënten op diverse chemotherapieschema's, zowel met als zonder platina. In deze studies is gebleken dat epoëtine alfa, driemaal per week en eenmaal per week toegediend, na de eerste behandelmaand bij kankerpatiënten met anemie het hemoglobine verhoogt en de transfusiebehoefte verlaagt. In enkele studies werd de dubbelblinde fase gevolgd door een open-label fase waarin alle patiënten epoëtine alfa ontvingen en waarin aanhouden van het effect werd geconstateerd.

De beschikbare bewijzen duiden erop dat patiënten met hematologische maligniteiten en patiënten met solide tumoren op dezelfde wijze op behandeling met epoëtine alfa reageren, en dat patiënten met of zonder tumorinfiltratie in het beenmerg vergelijkbaar reageren op therapie met epoëtine alfa. Aan de hand van een vergelijkbare oppervlakte onder de neutrofielen-tijdcurve is aangetoond dat de intensiteit van de chemotherapie bij de epoëtine alfa-groep en de placebogroep in de chemotherapiestudies vergelijkbaar was. Dit werd ook aangetoond doordat de proportie patiënten bij wie het absolute aantal neutrofielen daalde tot onder 1 000 en 500 cellen/ μ l in de groepen behandeld met epoëtine alfa en met placebo vergelijkbaar was.

In een prospectieve gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie uitgevoerd bij 375 anemische patiënten, met verschillende niet-myeloïde maligniteiten, die platinavrije chemotherapie kregen, werd een significante afname gevonden van anemiegerelateerde complicaties (bijv. vermoeidheid, afgenomen energie, en vermindering van de activiteit), die met de volgende instrumenten en schalen zijn bepaald: Schaal voor Functionele Evaluatie van Anemie ten gevolge van kankertherapie (*Functional Assessment of Cancer Therapy-Anaemia* (FACT-An)), algemene schaal, FACT-An-vermoeidheidsschaal (FACT-An *fatigue scale*), en de Kanker-Lineair-Analogue schaal (*Cancer Linear Analogue Scale* (CLAS)). Twee andere kleinere, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies slaagden er niet in een significante verbetering van de parameters voor de kwaliteit van leven aan te tonen op respectievelijk de EORTC-QLQ-C30 of de CLAS-schaal.

Overleving en tumorprogressie zijn onderzocht in vijf grootschalige gecontroleerde studies met in totaal 2 833 patiënten. Vier studies waren dubbelblinde placebogecontroleerde studies, één was een open-labelstudie. Voor de onderzoeken werden ofwel patiënten gerekruteerd die behandeld werden met chemotherapie (twee onderzoeken) of patiëntenpopulaties bij wie ESA's niet waren geïndiceerd: anemie bij patiënten met kanker die geen chemotherapie kregen, en hoofd- en halskankerpatiënten die radiotherapie kregen. De streefwaarde voor hemoglobine in twee onderzoeken was > 13 g/dl (8,1 mmol/l); in de andere drie onderzoeken was deze 12 tot 14 g/dl (7,5 tot 8,7 mmol/l). In de open-labelstudie was er geen verschil in algehele overleving tussen patiënten behandeld met recombinant humaan erytropoëtine en de controlepatiënten. In de vier placebogecontroleerde onderzoeken lagen de hazardratio's voor algehele overleving tussen 1,25 en 2,47 ten gunste van de controlegroep. Deze onderzoeken lieten een consistent onverklaard statistisch significant grotere sterfte zien bij patiënten die anemie hadden bij diverse veel voorkomende kankers en die recombinant humaan erytropoëtine kregen, vergeleken met de controles. De resultaten voor de algehele overleving in de studies konden niet bevredigend worden verklaard door verschillen in de incidentie van trombose en aanverwante complicaties tussen patiënten die recombinant humaan erytropoëtine kregen en de controlegroep.

Een data-analyse op patiëntniveau werd eveneens uitgevoerd bij meer dan 13 900 kankerpatiënten (op chemo-, radio-, chemoradiotherapie of zonder therapie) die deelnamen aan 53 gecontroleerde klinische studies met verschillende epoëtines. Een meta-analyse van de algehele overlevingsgegevens gaf een hazardratio-puntschatting van 1,06 ten gunste van de controles (95% BI: 1,00; 1,12; 53 studies en 13 933 patiënten). Voor de kankerpatiënten op chemotherapie was de algehele hazardratio voor overleving 1,04 (95% BI: 0,97; 1,11; 38 studies en 10 441 patiënten). Meta-analyses geven ook consistent een significant verhoogd relatief risico op trombo-embolische voorvallen bij kankerpatiënten die recombinant humaan erytropoëtine kregen (zie rubriek 4.4).

Er werd een gerandomiseerde, open-label multicenterstudie uitgevoerd bij 2 098 vrouwen met gemetastaseerde borstkanker met anemie die eerstelijns- of tweedelijnschemotherapie kregen. Dit was een non-inferioriteitsstudie die was opgezet om een 15% toename van het risico op tumorprogressie of

op overlijden van epoëtine alfa plus *standard of care* (SOC) in vergelijking met alleen SOC uit te sluiten. Op het moment van de afsluiting van de klinische fase was de mediane progressievrije overleving (PFS) op basis van de door de onderzoeker vastgestelde progressie van de ziekte 7,4 maanden in elke arm (HR 1,09, 95% BI: 0,99, 1,20), wat aantoont dat de doelstelling van de studie niet was gehaald. Significant minder patiënten in de arm met epoëtine alfa plus SOC kregen RBC-transfusies (5,8% versus 11,4%); significant meer patiënten in de arm met epoëtine alfa plus SOC hadden echter trombotische vasculaire voorvallen (2,8% versus 1,4%). Bij de eindanalyse werden 1 653 overlijdensgevallen gemeld. De mediane algehele overleving in de groep van epoëtine alfa plus SOC was 17,8 maanden tegenover 18,0 maanden in de groep met alleen SOC (HR 1,07, 95% BI: 0,97; 1,18). De mediane tijd tot progressie (TTP) op basis van de door de onderzoeker vastgestelde progressie van de ziekte (PD, *progression of disease*) was 7,5 maanden in de groep van epoëtine alfa plus SOC en 7,5 maanden in de SOC-groep (HR 1,099, 95% BI: 0,998; 1,210). De mediane TTP op basis van de door de onafhankelijke beoordelingscommissie (IRC, *independent review committee*) vastgestelde PD was 8,0 maanden in de groep van epoëtine alfa plus SOC en 8,3 maanden in de SOC-groep (HR 1,033, 95% BI: 0,924; 1,156).

Predonatieprogramma van autoloog bloed

Het effect van epoëtine alfa bij het vergemakkelijken van donatie van autoloog bloed bij patiënten met lage hematocrietwaarden ($\leq 39\%$ en zonder onderliggende anemie als gevolg van ijzertekort) bij wie een grote orthopedische operatie is gepland, werd geëvalueerd in een dubbelblinde, placebogecontroleerde studie uitgevoerd bij 204 patiënten en een enkelblinde, placebogecontroleerde studie bij 55 patiënten.

In de dubbelblinde studie werden patiënten eenmaal per dag om de 3 tot 4 dagen gedurende 3 weken (in totaal 6 doses) intraveneus behandeld met epoëtine alfa 600 IE/kg of placebo. Gemiddeld konden patiënten die met epoëtine alfa werden behandeld, significant meer eenheden bloed vooraf doneren (4,5 eenheden) dan met placebo behandelde patiënten (3,0 eenheden).

In de enkelblinde studie werden patiënten eenmaal per dag om de 3 tot 4 dagen gedurende 3 weken (in totaal 6 doses) intraveneus behandeld met epoëtine alfa 300 IE/kg of 600 IE/kg of placebo. Patiënten die met epoëtine alfa werden behandeld, konden ook hier significant meer eenheden bloed vooraf doneren (epoëtine alfa 300 IE/kg = 4,4 eenheden; epoëtine alfa 600 IE/kg = 4,7 eenheden) dan met placebo behandelde patiënten (2,9 eenheden).

Behandeling met epoëtine alfa verminderde het risico van blootstelling aan allogene bloed met 50% in vergelijking met patiënten die geen epoëtine alfa kregen.

Grote electieve orthopedische operatie

Het effect van epoëtine alfa (300 IE/kg of 100 IE/kg) op de blootstelling aan allogene bloedtransfusies is onderzocht in een placebogecontroleerde, dubbelblinde, klinische studie bij volwassen patiënten zonder ijzertekort bij wie een grote electieve orthopedische heup- of knieoperatie was gepland. Epoëtine alfa werd subcutaan toegediend gedurende de 10 dagen vóór de operatie, op de dag van de operatie en gedurende vier dagen na de operatie. Patiënten werden gestratificeerd volgens hun baseline hemoglobinewaarde (≤ 10 g/dl, >10 tot ≤ 13 g/dl en >13 g/dl).

Epoëtine alfa 300 IE/kg zorgde voor een significante verlaging van het risico op een allogene transfusie bij patiënten die voor de behandeling een hemoglobinewaarde hadden van > 10 tot ≤ 13 g/dl. Van de patiënten behandeld met epoëtine alfa 300 IE/kg had 16% een transfusie nodig, van de patiënten behandeld met epoëtine alfa 100 IE/kg 23% en van de patiënten behandeld met placebo 45%.

Een open-label studie met parallelle groepen bij volwassen personen zonder ijzertekort bij wie een grote electieve orthopedische heup- of knieoperatie was gepland en die voor de ingreep een hemoglobinewaarde hadden van ≥ 10 tot ≤ 13 g/dl, vergeleek epoëtine alfa 300 IE/kg subcutaan dagelijks gedurende tien dagen voorafgaand aan de operatie, op de dag van de operatie en gedurende vier dagen na de operatie, met epoëtine alfa 600 IE/kg subcutaan eenmaal per week gedurende drie weken voorafgaand aan de operatie en op de dag van de operatie.

De gemiddelde stijging in hemoglobine van voor de behandeling tot vlak voor de operatie was in de groep behandeld met 600 IE/kg per week twee keer zo groot als die waargenomen werd in de groep behandeld met 300 IE/kg per dag (respectievelijk 1,44 g/dl en 0,73 g/dl). De gemiddelde hemoglobinewaarden in de periode na de ingreep waren voor beide behandelgroepen vergelijkbaar.

De erythropoëtische respons die werd waargenomen in beide behandelgroepen resulteerde in vergelijkbare transfusiepercentages (16% bij de groep van wekelijks 600 IE/kg en 20% bij de groep van dagelijks 300 IE/kg).

Behandeling van volwassen patiënten met MDS met laag- risico of intermediair-1-risico

In een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicenterstudie werden de werkzaamheid en veiligheid van epoëtine alfa geëvalueerd bij volwassen anemische proefpersonen met MDS met laag- risico of intermediair-1-risico.

De proefpersonen werden ingedeeld naar serumconcentratie erythropoëtine (sEPO) en voorgaande transfusiestatus bij de screening. Belangrijke uitgangskennmerken voor het stratum met < 200 mE/ml worden getoond in onderstaande tabel.

Uitgangskennmerken voor proefpersonen met sEPO < 200 mE/ml bij de screening		
	Gerandomiseerd	
	Epoëtine alfa	Placebo
Totaal (N) ^b	85 ^a	45
Screening sEPO < 200 mE/ml (N)	71	39
Hemoglobine (g/l)		
N	71	39
Gemiddelde	92,1 (8,57)	92,1 (8,51)
Mediaan	94,0	96,0
Bereik	(71, 109)	(69 ; 105)
95% BI voor gemiddelde	(90,1 ; 94,1)	(89,3 ; 94,9)
Voorgaande transfusies		
N	71	39
Ja	31 (43,7%)	17 (43,6%)
≤ 2 eenheden erythrocyten	16 (51,6%)	9 (52,9%)
> 2 en ≤ 4 eenheden erythrocyten	14 (45,2%)	8 (47,1%)
>4 eenheden erythrocyten	1 (3,2%)	0
Nee	40 (56,3%)	22 (56,4%)
^a Voor één proefpersoon waren geen sEPO-gegevens beschikbaar		
^b In het stratum met ≥ 200 mE/ml waren er 13 proefpersonen in de groep met epoëtine alfa en 6 proefpersonen in de placebogroep		

Erythroïdrespons werd gedefinieerd volgens de criteria van de International Working Group (IWG) van 2006 als een stijging van de hemoglobinewaarde van ≥ 1,5 g/dl ten opzichte van de uitgangswaarde of als een daling van het aantal toegediende eenheden erythrocyten met ten minste 4 eenheden per 8 weken ten opzichte van de 8 weken voorafgaand aan de uitgangstoestand, en een responsduur van ten minste 8 weken.

De erythroïdrespons gedurende de eerste 24 weken van de studie werd aangetoond bij 27/85 (31,8%) proefpersonen in de groep met epoëtine alfa ten opzichte van 2/45 (4,4%) proefpersonen in de placebogroep (p<0,001). Alle proefpersonen met respons bevonden zich in het stratum met sEPO < 200 mE/ml tijdens de screening. In dat stratum vertoonden 20/40 (50%) proefpersonen zonder voorgaande transfusies een erythroïdrespons gedurende de eerste 24 weken, ten opzichte van 7/31 (22,6%) proefpersonen met voorgaande transfusies (twee proefpersonen met voorgaande transfusie bereikten het primaire eindpunt gebaseerd op daling van het aantal toegediende eenheden met ten minste 4 eenheden per 8 weken ten opzichte van de 8 weken voorafgaand aan de uitgangstoestand).

De mediane tijd vanaf de uitgangstoestand tot de eerste transfusie was statistisch significant langer in de groep met epoëtine alfa dan die in de placebogroep (49 vs. 37 dagen; $p=0,046$). Na 4 weken behandeling nam de tijd tot de eerste transfusie verder toe in de groep met epoëtine alfa (142 vs. 50 dagen, $p=0,007$). Het percentage proefpersonen in de groep met epoëtine alfa dat een transfusie kreeg, daalde van 51,8% in de 8 weken voorafgaand aan de uitgangstoestand naar 24,7% tussen week 16 en 24, ten opzichte van de placebogroep die in dezelfde periode een toename van het transfusiepercentage steeg van 48,9% naar 54,1% liet zien.

Pediatrische patiënten

Chronisch nierfalen

Epoëtine alfa werd onderzocht in een open-label, niet-gerandomiseerde, 52 weken durende, klinische studie met open dosisbereik bij pediatrische patiënten met chronisch nierfalen die hemodialyse ondergingen. De mediane leeftijd van patiënten die in de studie werden opgenomen, was 11,6 jaar (bereik 0,5 tot 20,1 jaar).

Epoëtine alfa werd intraveneus toegediend in een dosis van 75 IE/kg/week verdeeld over 2 of 3 doses na de dialyse, getitreerd met 75 IE/kg/week met intervallen van 4 weken (tot een maximum van 300 IE/kg/week), om zo een hemoglobinesijging van 1 g/dl/maand te bereiken. Het nagestreefde hemoglobineconcentratiebereik was 9,6 tot 11,2 g/dl. Het hemoglobineconcentratieniveau werd bereikt bij 81% van de patiënten. De mediane tijd tot het bereiken van de streefwaarde was 11 weken en de mediane dosis op het moment dat de streefwaarde werd bereikt, was 150 IE/kg/week. Van de patiënten bij wie de streefwaarde werd bereikt, gebeurde dat bij 90% op een doseringsschema van driemaal per week.

Na 52 weken behoorde 57% van de patiënten nog steeds tot de studie, en werden ze behandeld met een mediane dosis van 200 IE/kg/week.

Er zijn beperkte klinische gegevens over subcutane toediening bij kinderen. In 5 kleinschalige, open-label, ongecontroleerde studies (aantal patiënten variërend van 9 tot 22, totaal $N=72$) is epoëtine alfa subcutaan toegediend aan kinderen in startdoseringen van 100 IE/kg/week tot 150 IE/kg/week met de mogelijkheid om te verhogen tot maximaal 300 IE/kg/week.

De meeste deelnemers aan deze studies waren predialysepatiënten ($N=44$); 27 patiënten kregen peritoneale dialyse en 2 patiënten kregen hemodialyse. De leeftijden varieerden van 4 maanden tot 17 jaar. Over het algemeen genomen hebben deze studies methodologische beperkingen, maar de behandeling ging gepaard met positieve tendensen in de richting van hogere hemoglobinewaarden. Er werden geen onverwachte ongewenste voorvallen gemeld (zie rubriek 4.2).

Chemotherapie-geïnduceerde anemie

Epoëtine alfa 600 IE/kg (eenmaal per week intraveneus of subcutaan toegediend) is geëvalueerd in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie van 16 weken en in een gerandomiseerde, gecontroleerde, open-label studie van 20 weken bij anemische pediatrische patiënten die myelosuppressieve chemotherapie kregen voor de behandeling van diverse non-myeloïde maligniteiten in de kindertijd.

In de 16 weken durende studie ($N=222$) was er, in vergelijking met placebo, bij de met epoëtine alfa behandelde patiënten geen statistisch significant effect op de door patiënten of door ouders gemelde scores op de *Paediatric Quality of Life Inventory of Cancer Module* (het primaire eindpunt voor werkzaamheid). Bovendien was er tussen de epoëtine alfa-groep en placebo geen statistisch verschil in de proportie patiënten die transfusies van erythrocytenconcentraat nodig had.

In de 20 weken durende studie ($N=225$) werd geen significant verschil waargenomen in het primaire eindpunt voor werkzaamheid, namelijk de proportie patiënten die een transfusie met rode bloedcellen nodig had na dag 28 (62% van de epoëtine alfa-patiënten tegenover 69% van de patiënten die de standaardbehandeling kregen).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na subcutane injectie bereiken de serumwaarden van erythropoëtine een piek na 12 tot 18 uur na het toedienen van de dosis. Er was geen accumulatie na wekelijkse subcutane toediening van meerdere doses van 600 IE/kg.

De absolute biobeschikbaarheid van subcutaan injecteerbaar erythropoëtine is ongeveer 20% bij gezonde proefpersonen.

Distributie

Het gemiddelde distributievolume was 49,3 ml/kg na intraveneuze doses van 50 en 100 IE/kg bij gezonde proefpersonen. Na intraveneuze toediening van erythropoëtine bij proefpersonen met chronisch nierfalen varieerde het distributievolume van 57-107 ml/kg na eenmalige toediening (12 IE/kg) tot 42-64 ml/kg na meervoudige toediening (48-192 IE/kg). Het distributievolume is bijgevolg iets groter dan de plasmaruimte.

Eliminatie

De halfwaardetijd van erythropoëtine na meervoudige intraveneuze toediening is ongeveer 4 uur bij gezonde proefpersonen. De halfwaardetijd voor de subcutane toedieningsweg is geschat op ongeveer 24 uur bij gezonde proefpersonen.

De gemiddelde schijnbare klaring voor de schema's van 150 IE/kg driemaal per week en 40 000 IE eenmaal per week bij gezonde proefpersonen was respectievelijk 31,2 en 12,6 ml/uur/kg. De gemiddelde schijnbare klaring voor de schema's van 150 IE/kg driemaal per week en 40 000 IE eenmaal per week bij kankerpatiënten met anemie was respectievelijk 45,8 en 11,3 ml/uur/kg. Bij de meeste kankerpatiënten met anemie die een cyclische chemotherapie kregen, was de schijnbare klaring lager na subcutane doses van 40 000 IE eenmaal per week en 150 IE/kg driemaal per week in vergelijking met de waarden bij gezonde proefpersonen.

Lineariteit/non-lineariteit

Bij gezonde proefpersonen werd een dosisevenredige stijging van serumconcentraties van erythropoëtine waargenomen na intraveneuze toediening van 150 en 300 IE/kg, driemaal per week. Subcutane toediening van eenmalige doses van 300 tot 2 400 IE/kg erythropoëtine resulteerde in een lineair verband tussen de gemiddelde C_{max} en de dosis, en tussen de gemiddelde AUC en de dosis. Een omgekeerd verband tussen de schijnbare klaring en de dosis werd waargenomen bij gezonde proefpersonen.

In studies ter verkenning van verlenging van het doseringsinterval (40 000 IE eenmaal per week, en 80 000, 100 000 en 120 000 IE tweemaal per week) werd een lineair maar niet-dosisevenredig verband waargenomen tussen de gemiddelde C_{max} en de dosis, en tussen de gemiddelde AUC en de dosis bij steady-state.

Farmacokinetische/farmacodynamische relaties

Erythropoëtines vertonen een dosisgerelateerd effect op hematologische parameters dat onafhankelijk is van de toedieningsweg.

Pediatrische patiënten

Een halfwaardetijd van ongeveer 6,2 tot 8,7 uur is gemeld bij pediatriese proefpersonen met chronisch nierfalen na meervoudige intraveneuze toediening van erythropoëtine. Het farmacokinetische profiel van erythropoëtines bij kinderen en adolescenten blijkt vergelijkbaar te zijn met dat bij volwassenen.

Er zijn beperkte farmacokinetische gegevens bij neonaten.

Een studie bij 7 premature neonaten met een zeer laag geboortegewicht en bij 10 gezonde volwassenen aan wie intraveneus erythropoëtine werd gegeven, suggereerde dat het distributievolume

ongeveer 1,5 tot 2 keer hoger was bij de premature neonaten dan bij de gezonde volwassenen, en dat de klaring ongeveer 3 keer hoger was bij de premature neonaten dan bij gezonde volwassenen.

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met chronisch nierfalen is de halfwaardetijd van intraveneus toegediend erythropoëtine licht verlengd in vergelijking met gezonde proefpersonen, namelijk ongeveer 5 uur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In toxicologische studies met herhaalde dosering bij honden en ratten, maar niet bij apen, werd de therapie met epoëtine alfa geassocieerd met subklinische beenmergfibrose. Beenmergfibrose is een bekende complicatie van chronisch nierfalen bij de mens en zou in verband kunnen worden gebracht met secundaire hyperparathyreoïdie of onbekende factoren. De incidentie van beenmergfibrose was niet verhoogd in studies bij hemodialysepatiënten die gedurende 3 jaar behandeld werden met epoëtine alfa, vergeleken met een controlegroep van dialysepatiënten die niet met epoëtine alfa behandeld werden).

Epoëtine alfa induceert geen genmutaties bij bacteriën (Ames-test), chromosomale afwijkingen in zoogdiercellen, micronuclei bij muizen of genmutatie op de HGPRT-locus.

Langetermijnonderzoeken naar carcinogeniteit zijn niet uitgevoerd. Tegenstrijdige publicaties in de literatuur, gebaseerd op *in vitro* bevindingen met humane tumormonsters, wijzen erop dat erythropoëtines een rol zouden kunnen spelen als tumorproliferatoren. De betekenis hiervan voor de klinische situatie is onduidelijk.

In celkweken van humane beenmergcellen stimuleert epoëtine alfa specifiek de erythropoëse en heeft het geen invloed op de leukopoëse. Cytotoxische werking van epoëtine alfa op beenmergcellen kon niet worden vastgesteld.

In dierstudies werd aangetoond dat epoëtine alfa het lichaamsgewicht van de foetus verminderde, de ossificatie vertraagde en de foetale mortaliteit verhoogde wanneer het in wekelijkse doses werd toegediend die ongeveer 20 keer zo hoog waren als de aanbevolen wekelijkse dosis voor de mens. Deze wijzigingen worden geïnterpreteerd als secundair aan de verminderde gewichtstoename van het moederlichaam, en de betekenis voor de mens is onbekend bij de therapeutische doseringsniveaus in kwestie.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Dinatriumfosfaatdihydraat
Natriumdihydrogeenfosfaatdihydraat
Natriumchloride
Calciumchloridedihydraat
Polysorbaat 20
Glycine
Leucine
Isoleucine
Threonine
Glutaminezuur
Fenylalanine
Water voor injecties
Natriumhydroxide (voor aanpassing van de pH)
Zoutzuur (voor aanpassing van de pH)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

30 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij het bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C tot 8°C). Dit temperatuurbereik moet nauwgezet worden gehandhaafd tot aan de toediening bij de patiënt.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor ambulante gebruik mag het geneesmiddel uit de koelkast worden genomen, zonder te worden teruggeplaatst, gedurende een periode van maximaal 3 dagen bij een temperatuur van niet meer dan 25°C. Als het geneesmiddel aan het einde van deze periode niet is gebruikt, dient het te worden vernietigd.

Niet in de vriezer bewaren en niet schudden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Silapo 1 000 IE/0,3 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

0,3 ml oplossing voor injectie in type I glazen voorgevulde injectiespuit met een vaste stalen naald en een zuigerstopper bekleed met PTFE met of zonder naaldbeschermer.

Elk pak bevat 1 of 6 voorgevulde injectiespuiten.

Silapo 2 000 IE/0,6 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

0,6 ml oplossing voor injectie in type I glazen voorgevulde injectiespuit met een vaste stalen naald en een zuigerstopper bekleed met PTFE met of zonder naaldbeschermer.

Elk pak bevat 1 of 6 voorgevulde injectiespuiten.

Silapo 3 000 IE/0,9 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

0,9 ml oplossing voor injectie in type I glazen voorgevulde injectiespuit met een vaste stalen naald en een zuigerstopper bekleed met PTFE met of zonder naaldbeschermer.

Elk pak bevat 1 of 6 voorgevulde injectiespuiten.

Silapo 4 000 IE/0,4 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

0,4 ml oplossing voor injectie in type I glazen voorgevulde injectiespuit met een vaste stalen naald en een zuigerstopper bekleed met PTFE met of zonder naaldbeschermer.

Elk pak bevat 1 of 6 voorgevulde injectiespuiten.

Silapo 5 000 IE/0,5 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

0,5 ml oplossing voor injectie in type I glazen voorgevulde injectiespuit met een vaste stalen naald en een zuigerstopper bekleed met PTFE met of zonder naaldbeschermer.

Elk pak bevat 1 of 6 voorgevulde injectiespuiten.

Silapo 6 000 IE/0,6 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

0,6 ml oplossing voor injectie in type I glazen voorgevulde injectiespuit met een vaste stalen naald en een zuigerstopper bekleed met PTFE met of zonder naaldbeschermer.

Elk pak bevat 1 of 6 voorgevulde injectiespuiten.

Silapo 8 000 IE/0,8 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

0,8 ml oplossing voor injectie in type I glazen voorgevulde injectiespuit met een vaste stalen naald en een zuigerstopper bekleed met PTFE met of zonder naaldbeschermer.
Elk pak bevat 1 of 6 voorgevulde injectiespuiten.

Silapo 10 000 IE/1 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

1 ml oplossing voor injectie in type I glazen voorgevulde injectiespuit met een vaste stalen naald en een zuigerstopper bekleed met PTFE met of zonder naaldbeschermer.
Elk pak bevat 1 of 6 voorgevulde injectiespuiten.

Silapo 20 000 IE/0,5 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

0,5 ml oplossing voor injectie in type I glazen voorgevulde injectiespuit met een vaste stalen naald en een zuigerstopper bekleed met PTFE met of zonder naaldbeschermer.
Elk pak bevat 1, 4 of 6 voorgevulde injectiespuiten.

Silapo 30 000 IE/0,75 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

0,75 ml oplossing voor injectie in type I glazen voorgevulde injectiespuit met een vaste stalen naald en een zuigerstopper bekleed met PTFE met of zonder naaldbeschermer.
Elk pak bevat 1, 4 of 6 voorgevulde injectiespuiten.

Silapo 40 000 IE/1 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

1 ml oplossing voor injectie in type I glazen voorgevulde injectiespuit met een vaste stalen naald en een zuigerstopper bekleed met PTFE met of zonder naaldbeschermer.
Elk pak bevat 1, 4 of 6 voorgevulde injectiespuiten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Silapo moet niet worden gebruikt maar worden vernietigd

- als de sluitzegel is verbroken,
- als de vloeistof gekleurd is of als u er partikels in rond ziet zweven,
- als er vloeistof is weggelekt uit een voorgevulde injectiespuit of wanneer er condensatie zichtbaar is binnen de verzegelde blisterverpakking,
- als u weet of denkt dat het per ongeluk ingevroren is geweest, of
- als er uitval van de koelkast is geweest.

Het product is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik. Neem niet meer dan één dosis Silapo uit elke spuit.

Niet schudden.

Al het ongebruikt geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Silapo 1 000 IE/0,3 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

EU/1/07/432/001 [1 voorgevulde spuit]
EU/1/07/432/002 [6 voorgevulde spuiten]
EU/1/07/432/023 [1 voorgevulde spuit met naaldbeschermer]
EU/1/07/432/024 [6 voorgevulde spuiten met naaldbeschermer]

Silapo 2 000 IE/0,6 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

EU/1/07/432/003 [1 voorgevulde spuit]
EU/1/07/432/004 [6 voorgevulde spuiten]
EU/1/07/432/025 [1 voorgevulde spuit met naaldbeschermer]
EU/1/07/432/026 [6 voorgevulde spuiten met naaldbeschermer]

Silapo 3 000 IE/0,9 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

EU/1/07/432/005 [1 voorgevulde spuit]
EU/1/07/432/006 [6 voorgevulde spuiten]
EU/1/07/432/027 [1 voorgevulde spuit met naaldbeschermer]
EU/1/07/432/028 [6 voorgevulde spuiten met naaldbeschermer]

Silapo 4 000 IE/0,4 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

EU/1/07/432/007 [1 voorgevulde spuit]
EU/1/07/432/008 [6 voorgevulde spuiten]
EU/1/07/432/029 [1 voorgevulde spuit met naaldbeschermer]
EU/1/07/432/030 [6 voorgevulde spuiten met naaldbeschermer]

Silapo 5 000 IE/0,5 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

EU/1/07/432/009 [1 voorgevulde spuit]
EU/1/07/432/010 [6 voorgevulde spuiten]
EU/1/07/432/031 [1 voorgevulde spuit met naaldbeschermer]
EU/1/07/432/032 [6 voorgevulde spuiten met naaldbeschermer]

Silapo 6 000 IE/0,6 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

EU/1/07/432/011 [1 voorgevulde spuit]
EU/1/07/432/012 [6 voorgevulde spuiten]
EU/1/07/432/033 [1 voorgevulde spuit met naaldbeschermer]
EU/1/07/432/034 [6 voorgevulde spuiten met naaldbeschermer]

Silapo 8 000 IE/0,8 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

EU/1/07/432/013 [1 voorgevulde spuit]
EU/1/07/432/014 [6 voorgevulde spuiten]
EU/1/07/432/035 [1 voorgevulde spuit met naaldbeschermer]
EU/1/07/432/036 [6 voorgevulde spuiten met naaldbeschermer]

Silapo 10 000 IE/1 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

EU/1/07/432/015 [1 voorgevulde spuit]
EU/1/07/432/016 [6 voorgevulde spuiten]
EU/1/07/432/037 [1 voorgevulde spuit met naaldbeschermer]
EU/1/07/432/038 [6 voorgevulde spuiten met naaldbeschermer]

Silapo 20 000 IE/0,5 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

EU/1/07/432/017 [1 voorgevulde spuit]
EU/1/07/432/020 [4 voorgevulde spuiten]
EU/1/07/432/039 [1 voorgevulde spuit met naaldbeschermer]
EU/1/07/432/040 [4 voorgevulde spuiten met naaldbeschermer]
EU/1/07/432/045 [6 voorgevulde spuiten met naaldbeschermer]

Silapo 30 000 IE/0,75 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

EU/1/07/432/018 [1 voorgevulde spuit]

EU/1/07/432/021 [4 voorgevulde spuiten]

EU/1/07/432/041 [1 voorgevulde spuit met naaldbeschermer]

EU/1/07/432/042 [4 voorgevulde spuiten met naaldbeschermer]

EU/1/07/432/046 [6 voorgevulde spuiten met naaldbeschermer]

Silapo 40 000 IE/1 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

EU/1/07/432/019 [1 voorgevulde spuit]

EU/1/07/432/022 [4 voorgevulde spuiten]

EU/1/07/432/043 [1 voorgevulde spuit met naaldbeschermer]

EU/1/07/432/044 [4 voorgevulde spuiten met naaldbeschermer]

EU/1/07/432/047 [6 voorgevulde spuiten met naaldbeschermer]

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 december 2007

Datum van laatste verlenging: 20 december 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

Norbitec GmbH
Pinnauallee 4
D-23456 Uetersen
Duitsland

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

KARTONNEN VERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Silapo 1 000 IE/0,3 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
epoëtine zeta

2. GEHALTE AAN werkzame stof(fen)

1 voorgevulde spuit bevat 1 000 IE epoëtine zeta

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Dinatriumfosfaatdihydraat, natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat, natriumchloride, calciumchloridedihydraat, polysorbaat 20, glycine, leucine, isoleucine, threonine, glutaminezuur, fenylalanine, water voor injecties, natriumhydroxide (voor aanpassing van de pH), zoutzuur (voor aanpassing van de pH).

Bevat fenylalanine, zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

1 voorgevulde injectiespuit zonder naaldbeschermer dewelke 0,3 ml oplossing voor injectie bevat
6 voorgevulde injectiespuiten zonder naaldbeschermer dewelke 0,3 ml oplossing voor injectie bevatten
1 voorgevulde injectiespuit met naaldbeschermer dewelke 0,3 ml oplossing voor injectie bevat
6 voorgevulde injectiespuiten met naaldbeschermer dewelke 0,3 ml oplossing voor injectie bevatten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEGEN

Voor intraveneus en subcutaan gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Niet schudden.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TEGEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.
De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR EHT EVRWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAAVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/432/001 [1 voorgevulde spuit]
EU/1/07/432/002 [6 voorgevulde spuiten]
EU/1/07/432/023 [1 voorgevulde spuit met naaldbeschermer]
EU/1/07/432/024 [6 voorgevulde spuiten met naaldbeschermer]

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATION IN BRAILLE

Silapo 1 000 IE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN

NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

SPUITETIKETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Silapo 1 000 IE injectie
epoëtine zeta
IV/SC gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 000 IE/0,3 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**KARTONNEN VERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Silapo 2 000 IE/0,6 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
epoëtine zeta

2. GEHALTE AAN werkzame stof(fen)

1 voorgevulde spuit bevat 2 000 IE epoëtine zeta

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Dinatriumfosfaatdihydraat, natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat, natriumchloride, calciumchloridedihydraat, polysorbaat 20, glycine, leucine, isoleucine, threonine, glutaminezuur, fenylalanine, water voor injecties, natriumhydroxide (voor aanpassing van de pH), zoutzuur (voor aanpassing van de pH).

Bevat fenylalanine, zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

1 voorgevulde injectiespuit zonder naaldbeschermer dewelke 0,6 ml oplossing voor injectie bevat
6 voorgevulde injectiespuiten zonder naaldbeschermer dewelke 0,6 ml oplossing voor injectie bevatten
1 voorgevulde injectiespuit met naaldbeschermer dewelke 0,6 ml oplossing voor injectie bevat
6 voorgevulde injectiespuiten met naaldbeschermer dewelke 0,6 ml oplossing voor injectie bevatten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEGEN

Voor intraveneus en subcutaan gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Niet schudden.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.
De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR EHT EVRWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAAVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/432/003 [1 voorgevulde spuit]
EU/1/07/432/004 [6 voorgevulde spuiten]
EU/1/07/432/025 [1 voorgevulde spuit met naaldbeschermer]
EU/1/07/432/026 [6 voorgevulde spuiten met naaldbeschermer]

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATION IN BRAILLE**

Silapo 2 000 IE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN

NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

SPUITETIKETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Silapo 2 000 IE injectie
epoëtine zeta
IV/SC gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

2 000 IE/0,6 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**KARTONNEN VERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Silapo 3 000 IE/0,9 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
epoëtine zeta

2. GEHALTE AAN werkzame stof(fen)

1 voorgevulde spuit bevat 3 000 IE epoëtine zeta

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Dinatriumfosfaatdihydraat, natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat, natriumchloride, calciumchloridedihydraat, polysorbaat 20, glycine, leucine, isoleucine, threonine, glutaminezuur, fenylalanine, water voor injecties, natriumhydroxide (voor aanpassing van de pH), zoutzuur (voor aanpassing van de pH).

Bevat fenylalanine, zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

1 voorgevulde injectiespuit zonder naaldbeschermer dewelke 0,9 ml oplossing voor injectie bevat
6 voorgevulde injectiespuiten zonder naaldbeschermer dewelke 0,9 ml oplossing voor injectie bevatten
1 voorgevulde injectiespuit met naaldbeschermer dewelke 0,9 ml oplossing voor injectie bevat
6 voorgevulde injectiespuiten met naaldbeschermer dewelke 0,9 ml oplossing voor injectie bevatten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEGEN

Voor intraveneus en subcutaan gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Niet schudden.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TEGEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.
De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR EHT EVRWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAAVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/432/005 [1 voorgevulde spuit]
EU/1/07/432/006 [6 voorgevulde spuiten]
EU/1/07/432/027 [1 voorgevulde spuit met naaldbeschermer]
EU/1/07/432/028 [6 voorgevulde spuiten met naaldbeschermer]

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATION IN BRAILLE**

Silapo 3 000 IE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN

NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

SPUITETIKETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Silapo 3 000 IE injectie
epoëtine zeta
IV/SC gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

3 000 IE/0,9 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**KARTONNEN VERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Silapo 4 000 IE/0,4 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
epoëtine zeta

2. GEHALTE AAN werkzame stof(fen)

1 voorgevulde spuit bevat 4 000 IE epoëtine zeta

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Dinatriumfosfaatdihydraat, natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat, natriumchloride, calciumchloridedihydraat, polysorbaat 20, glycine, leucine, isoleucine, threonine, glutaminezuur, fenylalanine, water voor injecties, natriumhydroxide (voor aanpassing van de pH), zoutzuur (voor aanpassing van de pH).

Bevat fenylalanine, zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

1 voorgevulde injectiespuit zonder naaldbeschermer dewelke 0,4 ml oplossing voor injectie bevat
6 voorgevulde injectiespuiten zonder naaldbeschermer dewelke 0,4 ml oplossing voor injectie bevatten
1 voorgevulde injectiespuit met naaldbeschermer dewelke 0,4 ml oplossing voor injectie bevat
6 voorgevulde injectiespuiten met naaldbeschermer dewelke 0,4 ml oplossing voor injectie bevatten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEGEN

Voor intraveneus en subcutaan gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Niet schudden.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TEGEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.
De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR EHT EVRWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAAVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/432/007 [1 voorgevulde spuit]
EU/1/07/432/008 [6 voorgevulde spuiten]
EU/1/07/432/029 [1 voorgevulde spuit met naaldbeschermer]
EU/1/07/432/030 [6 voorgevulde spuiten met naaldbeschermer]

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATION IN BRAILLE**

Silapo 4 000 IE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN

NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

SPUITETIKETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Silapo 4 000 IE injectie
epoëtine zeta
IV/SC gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

4 000 IE/0,4 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**KARTONNEN VERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Silapo 5 000 IE/0,5 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
epoëtine zeta

2. GEHALTE AAN werkzame stof(fen)

1 voorgevulde spuit bevat 5 000 IE epoëtine zeta

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Dinatriumfosfaatdihydraat, natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat, natriumchloride, calciumchloridedihydraat, polysorbaat 20, glycine, leucine, isoleucine, threonine, glutaminezuur, fenylalanine, water voor injecties, natriumhydroxide (voor aanpassing van de pH), zoutzuur (voor aanpassing van de pH).

Bevat fenylalanine, zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

1 voorgevulde injectiespuit zonder naaldbeschermer dewelke 0,5 ml oplossing voor injectie bevat
6 voorgevulde injectiespuiten zonder naaldbeschermer dewelke 0,5 ml oplossing voor injectie bevatten
1 voorgevulde injectiespuit met naaldbeschermer dewelke 0,5 ml oplossing voor injectie bevat
6 voorgevulde injectiespuiten met naaldbeschermer dewelke 0,5 ml oplossing voor injectie bevatten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEGEN

Voor intraveneus en subcutaan gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Niet schudden.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TEGEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.
De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR EHT EVRWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAAVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/432/009 [1 voorgevulde spuit]
EU/1/07/432/010 [6 voorgevulde spuiten]
EU/1/07/432/031 [1 voorgevulde spuit met naaldbeschermer]
EU/1/07/432/032 [6 voorgevulde spuiten met naaldbeschermer]

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATION IN BRAILLE**

Silapo 5 000 IE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN

NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

SPUITETIKETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Silapo 5 000 IE injectie
epoëtine zeta
IV/SC gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

5 000 IE/0,5 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**KARTONNEN VERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Silapo 6 000 IE/0,6 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
epoëtine zeta

2. GEHALTE AAN werkzame stof(fen)

1 voorgevulde spuit bevat 6 000 IE epoëtine zeta

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Dinatriumfosfaatdihydraat, natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat, natriumchloride, calciumchloridedihydraat, polysorbaat 20, glycine, leucine, isoleucine, threonine, glutaminezuur, fenylalanine, water voor injecties, natriumhydroxide (voor aanpassing van de pH), zoutzuur (voor aanpassing van de pH).

Bevat fenylalanine, zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

1 voorgevulde injectiespuit zonder naaldbeschermer dewelke 0,6 ml oplossing voor injectie bevat
6 voorgevulde injectiespuiten zonder naaldbeschermer dewelke 0,6 ml oplossing voor injectie bevatten
1 voorgevulde injectiespuit met naaldbeschermer dewelke 0,6 ml oplossing voor injectie bevat
6 voorgevulde injectiespuiten met naaldbeschermer dewelke 0,6 ml oplossing voor injectie bevatten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEGEN

Voor intraveneus en subcutaan gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Niet schudden.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.
De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR EHT EVRWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAAVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/432/011 [1 voorgevulde spuit]
EU/1/07/432/012 [6 voorgevulde spuiten]
EU/1/07/432/033 [1 voorgevulde spuit met naaldbeschermer]
EU/1/07/432/034 [6 voorgevulde spuiten met naaldbeschermer]

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATION IN BRAILLE**

Silapo 6 000 IE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN

NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

SPUITTIKETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Silapo 6 000 IE injectie
epoëtine zeta
IV/SC gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6 000 IE/0,6 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**KARTONNEN VERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Silapo 8 000 IE/0,8 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
epoëtine zeta

2. GEHALTE AAN werkzame stof(fen)

1 voorgevulde spuit bevat 8 000 IE epoëtine zeta

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Dinatriumfosfaatdihydraat, natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat, natriumchloride, calciumchloridedihydraat, polysorbaat 20, glycine, leucine, isoleucine, threonine, glutaminezuur, fenylalanine, water voor injecties, natriumhydroxide (voor aanpassing van de pH), zoutzuur (voor aanpassing van de pH).

Bevat fenylalanine, zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

1 voorgevulde injectiespuit zonder naaldbeschermer dewelke 0,8 ml oplossing voor injectie bevat
6 voorgevulde injectiespuiten zonder naaldbeschermer dewelke 0,8 ml oplossing voor injectie bevatten
1 voorgevulde injectiespuit met naaldbeschermer dewelke 0,8 ml oplossing voor injectie bevat
6 voorgevulde injectiespuiten met naaldbeschermer dewelke 0,8 ml oplossing voor injectie bevatten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEGEN

Voor intraveneus en subcutaan gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Niet schudden.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.
De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR EHT EVRWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAAVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/432/013 [1 voorgevulde spuit]
EU/1/07/432/014 [6 voorgevulde spuiten]
EU/1/07/432/035 [1 voorgevulde spuit met naaldbeschermer]
EU/1/07/432/036 [6 voorgevulde spuiten met naaldbeschermer]

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATION IN BRAILLE

Silapo 8 000 IE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN

NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

SPUITTIKETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Silapo 8 000 IE injectie
epoëtine zeta
IV/SC gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

8 000 IE/0,8 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

KARTONNEN VERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Silapo 10 000 IE/1 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
epoëtine zeta

2. GEHALTE AAN werkzame stof(fen)

1 voorgevulde spuit bevat 10 000 IE epoëtine zeta

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Dinatriumfosfaatdihydraat, natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat, natriumchloride, calciumchloridedihydraat, polysorbaat 20, glycine, leucine, isoleucine, threonine, glutaminezuur, fenylalanine, water voor injecties, natriumhydroxide (voor aanpassing van de pH), zoutzuur (voor aanpassing van de pH).

Bevat fenylalanine, zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

1 voorgevulde injectiespuit zonder naaldbeschermer dewelke 1 ml oplossing voor injectie bevat
6 voorgevulde injectiespuiten zonder naaldbeschermer dewelke 1 ml oplossing voor injectie bevatten
1 voorgevulde injectiespuit met naaldbeschermer dewelke 1 ml oplossing voor injectie bevat
6 voorgevulde injectiespuiten met naaldbeschermer dewelke 1 ml oplossing voor injectie bevatten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEGEN

Voor intraveneus en subcutaan gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Niet schudden.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TEGEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.
De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR EHT EVRWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAAVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/432/015 [1 voorgevulde spuit]
EU/1/07/432/016 [6 voorgevulde spuiten]
EU/1/07/432/037 [1 voorgevulde spuit met naaldbeschermer]
EU/1/07/432/038 [6 voorgevulde spuiten met naaldbeschermer]

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATION IN BRAILLE**

Silapo 10 000 IE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN

NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

SPUITETIKETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Silapo 10 000 IE injectie
epoëtine zeta
IV/SC gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

10 000 IE/1 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

KARTONNEN VERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Silapo 20 000 IE/0,5 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
epoëtine zeta

2. GEHALTE AAN werkzame stof(fen)

1 voorgevulde spuit bevat 20 000 IE epoëtine zeta

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Dinatriumfosfaatdihydraat, natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat, natriumchloride, calciumchloridedihydraat, polysorbaat 20, glycine, leucine, isoleucine, threonine, glutaminezuur, fenylalanine, water voor injecties, natriumhydroxide (voor aanpassing van de pH), zoutzuur (voor aanpassing van de pH).

Bevat fenylalanine, zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

1 voorgevulde injectiespuit zonder naaldbeschermer dewelke 0,5 ml oplossing voor injectie bevat
4 voorgevulde injectiespuiten zonder naaldbeschermer dewelke 0,5 ml oplossing voor injectie bevatten
1 voorgevulde injectiespuit met naaldbeschermer dewelke 0,5 ml oplossing voor injectie bevat
4 voorgevulde injectiespuiten met naaldbeschermer dewelke 0,5 ml oplossing voor injectie bevatten
6 voorgevulde injectiespuiten met naaldbeschermer dewelke 0,5 ml oplossing voor injectie bevatten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEGEN

Voor intraveneus en subcutaan gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Niet schudden.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TEGEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.
De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR EHT EVRWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAAVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/432/017 [1 voorgevulde spuit]
EU/1/07/432/020 [4 voorgevulde spuiten]
EU/1/07/432/039 [1 voorgevulde spuit met naaldbeschermer]
EU/1/07/432/040 [4 voorgevulde spuiten met naaldbeschermer]
EU/1/07/432/045 [6 voorgevulde spuiten met naaldbeschermer]

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATION IN BRAILLE**

Silapo 20 000 IE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

SPUITTIKETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Silapo 20 000 IE injectie
epoëtine zeta
IV/SC gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

20 000 IE/0,5 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**KARTONNEN VERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Silapo 30 000 IE/0,75 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
epoëtine zeta

2. GEHALTE AAN werkzame stof(fen)

1 voorgevulde spuit bevat 30 000 IE epoëtine zeta

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Dinatriumfosfaatdihydraat, natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat, natriumchloride, calciumchloridedihydraat, polysorbaat 20, glycine, leucine, isoleucine, threonine, glutaminezuur, fenylalanine, water voor injecties, natriumhydroxide (voor aanpassing van de pH), zoutzuur (voor aanpassing van de pH).

Bevat fenylalanine, zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

1 voorgevulde injectiespuit zonder naaldbeschermer dewelke 0,75 ml oplossing voor injectie bevat
4 voorgevulde injectiespuiten zonder naaldbeschermer dewelke 0,75 ml oplossing voor injectie bevatten

1 voorgevulde injectiespuit met naaldbeschermer dewelke 0,75 ml oplossing voor injectie bevat
4 voorgevulde injectiespuiten met naaldbeschermer dewelke 0,75 ml oplossing voor injectie bevatten
6 voorgevulde injectiespuiten met naaldbeschermer dewelke 0,75 ml oplossing voor injectie bevatten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEGEN

Voor intraveneus en subcutaan gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Niet schudden.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TEGEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.
De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR EHT EVRWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAAVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/432/018 [1 voorgevulde spuit]
EU/1/07/432/021 [4 voorgevulde spuiten]
EU/1/07/432/041 [1 voorgevulde spuit met naaldbeschermer]
EU/1/07/432/042 [4 voorgevulde spuiten met naaldbeschermer]
EU/1/07/432/046 [6 voorgevulde spuiten met naaldbeschermer]

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATION IN BRAILLE

Silapo 30 000 IE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

SPUITETIKETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Silapo 30 000 IE injectie
epoëtine zeta
IV/SC gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

30 000 IE/0,75 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

KARTONNEN VERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Silapo 40 000 IE/1 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
epoëtine zeta

2. GEHALTE AAN werkzame stof(fen)

1 voorgevulde spuit bevat 40 000 IE epoëtine zeta

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Dinatriumfosfaatdihydraat, natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat, natriumchloride, calciumchloridedihydraat, polysorbaat 20, glycine, leucine, isoleucine, threonine, glutaminezuur, fenylalanine, water voor injecties, natriumhydroxide (voor aanpassing van de pH), zoutzuur (voor aanpassing van de pH).

Bevat fenylalanine, zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

1 voorgevulde injectiespuit zonder naaldbeschermer dewelke 1 ml oplossing voor injectie bevat
4 voorgevulde injectiespuiten zonder naaldbeschermer dewelke 1 ml oplossing voor injectie bevatten
1 voorgevulde injectiespuit met naaldbeschermer dewelke 1 ml oplossing voor injectie bevat
4 voorgevulde injectiespuiten met naaldbeschermer dewelke 1 ml oplossing voor injectie bevatten
6 voorgevulde injectiespuiten met naaldbeschermer dewelke 1 ml oplossing voor injectie bevatten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEGEN

Voor intraveneus en subcutaan gebruik.

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

Niet schudden.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TEGEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.
De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR EHT EVRWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAAVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/432/019 [1 voorgevulde spuit]
EU/1/07/432/022 [4 voorgevulde spuiten]
EU/1/07/432/043 [1 voorgevulde spuit met naaldbeschermer]
EU/1/07/432/044 [4 voorgevulde spuiten met naaldbeschermer]
EU/1/07/432/047 [6 voorgevulde spuiten met naaldbeschermer]

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATION IN BRAILLE

Silapo 40 000 IE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

SPUITETIKETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Silapo 40 000 IE injectie
epoëtine zeta
IV/SC gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

40 000 IE/1 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Silapo 1 000 IE/0,3 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Silapo 2 000 IE/0,6 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Silapo 3 000 IE/0,9 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Silapo 4 000 IE/0,4 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Silapo 5 000 IE/0,5 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Silapo 6 000 IE/0,6 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Silapo 8 000 IE/0,8 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Silapo 10 000 IE/1 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Silapo 20 000 IE/0,5 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Silapo 30 000 IE/0,75 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Silapo 40 000 IE/1 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

epoëtine zeta

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Silapo en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Silapo en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Silapo bevat de werkzame stof epoëtine zeta – een proteïne dat het beenmerg stimuleert om meer rode bloedcellen te produceren, die hemoglobine (een substantie die zuurstof transporteert) bevatten. Epoëtine zeta is een kopie van het menselijke eiwit erytropoëtine en werkt op dezelfde manier.

- **Dit middel wordt gebruikt voor de behandeling van symptomatische anemie (bloedarmoede) als gevolg van een nierziekte**

- bij kinderen die hemodialyse ondergaan
- bij volwassenen die hemodialyse of peritoneale dialyse ondergaan
- bij volwassenen met ernstige anemie die nog geen dialyse ondergaan

Als u aan een nierziekte lijdt, kunt u een tekort aan rode bloedcellen hebben als uw nieren niet genoeg erytropoëtine produceren (dit is noodzakelijk voor de productie van rode bloedcellen). Dit middel wordt voorgeschreven om uw beenmerg te stimuleren tot het aanmaken van meer rode bloedcellen.

- **Dit middel wordt gebruikt voor de behandeling van anemie bij volwassenen die chemotherapie krijgen voor vaste tumoren**, maligne lymfoom of multipel myeloom (beenmergkanker) die mogelijk een bloedtransfusie nodig hebben. Dit middel kan de behoefte aan bloedtransfusies verminderen bij deze patiënten.

- **Dit middel wordt gebruikt bij volwassenen met matige anemie die vóór een operatie een hoeveelheid van hun eigen bloed afstaan**, zodat zij hun eigen bloed terug kunnen krijgen tijdens of na de operatie. Omdat Silapo de productie van rode bloedcellen stimuleert, kunnen de artsen bij deze personen meer bloed afnemen.
- **Dit middel wordt gebruikt bij volwassenen met matige anemie die binnenkort een grote orthopedische operatie ondergaan** (bijvoorbeeld heup- of knie vervangingsoperaties) om de mogelijke behoefte aan bloedtransfusies te verminderen.
- **Dit middel wordt gebruikt voor de behandeling van anemie bij volwassenen met een beenmergststoornis waarbij de aanmaak van bloedcellen ernstig is verstoord (myelodysplastische syndromen)**. Dit middel kan de noodzaak tot bloedtransfusie verminderen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- **Als bij u erythroblastopenie werd vastgesteld** (het beenmerg kan niet voldoende rode bloedcellen aanmaken) na een eerdere behandeling met een middel dat de aanmaak van rode bloedcellen stimuleert (waaronder dit middel). Zie rubriek 4.
- **Als u hoge bloeddruk heeft**, die niet goed onder controle kan worden gebracht met geneesmiddelen.
- Om de productie van uw rode bloedcellen te stimuleren (zodat artsen meer bloed bij u kunnen afnemen) als u tijdens of na de operatie **geen transfusies met uw eigen bloed kunt ontvangen**.
- **Als u binnenkort een grote niet-spoedeisende orthopedische ingreep moet ondergaan** (zoals een heup- of knieoperatie) en u:
 - een ernstige hartaandoening heeft
 - een ernstige bloedvataandoening heeft
 - onlangs een hartaanval of beroerte heeft doorgemaakt
 - geen middelen mag innemen om het bloed te verdunnen,

kan het zijn dat dit middel niet geschikt is voor u. Bespreek dit met uw arts. Bij een behandeling met dit middel moeten sommige patiënten geneesmiddelen innemen om het risico op vorming van bloedstolsels te verminderen. **Als u geen geneesmiddelen mag innemen om bloedstolsels te voorkomen, mag u dit middel niet gebruiken.**

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

Dit middel en andere middelen die de aanmaak van rode bloedcellen stimuleren, kunnen bij alle patiënten het risico verhogen op het ontstaan van een bloedstolsel. Dat risico kan hoger zijn als u andere risicofactoren heeft voor het ontstaan van bloedstolsels (bijvoorbeeld als u in het verleden een bloedstolsel heeft gehad of u heeft overgewicht, diabetes of een hartziekte, of u kunt lange tijd onvoldoende bewegen vanwege een operatie of ziekte). Informeer uw arts alstublieft over deze zaken. Uw arts zal u helpen te beslissen of dit middel geschikt voor u is.

Vertel het uw arts als een van de volgende omstandigheden op u van toepassing is. U kunt dit middel mogelijk nog wel gebruiken, maar u dient dit eerst met uw arts te overleggen:

- **Als u weet dat u last heeft** of heeft gehad van:
 - **hoge bloeddruk**
 - **epileptische aanvallen of stuipen**

- **een leveraandoening**
 - **anemie door andere oorzaken**
 - **porfyrie (een zeldzame bloedstoornis)**
- **Als u een patiënt bent met chronisch nierfalen**, en in het bijzonder als u onvoldoende op dit middel reageert, zal uw arts uw dosis controleren. Het herhaaldelijk verhogen van de dosis als u niet op de behandeling reageert, kan namelijk het risico op problemen van hart en bloedvaten vergroten, waardoor u mogelijk een groter risico heeft op een hartinfarct, een beroerte en overlijden.
 - **Als u een kankerpatiënt bent**, moet u weten dat middelen die de aanmaak van rode bloedcellen stimuleren (zoals dit middel), als groeifactor kunnen fungeren en daardoor in theorie ook de verdere ontwikkeling van uw kanker kunnen beïnvloeden. **Afhankelijk van uw individuele situatie kan een bloedtransfusie de voorkeur hebben. Bespreek dit met uw arts.**
 - **Als u kankerpatiënt bent**, moet u weten dat het gebruik van dit middel in verband gebracht wordt met een verkorte levensduur en een hoger sterftecijfer bij patiënten met hoofd- en halskanker en bij patiënten met uitgezaaide borstkanker die chemotherapie krijgen.
 - Er zijn **ernstige bijwerkingen van de huid**, zoals Stevens-Johnson-syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN), gemeld in verband met epoëtinebehandeling.

SJS/TEN kunnen in eerste instantie verschijnen als rode schietschijfachtige vlekken of ronde plekken op de romp, vaak met blaren in het midden. Ook kunnen er blaren in en rond de mond, keel, neus, geslachtsdelen en ogen (rode en gezwollen ogen) optreden. Deze ernstige vormen van huiduitslag worden vaak voorafgegaan door koorts en/of griepachtige verschijnselen. De uitslag kan zich ook ontwikkelen tot uitgebreide vervelling van de huid en levensbedreigende complicaties.

Stop met gebruik van dit middel en neem onmiddellijk contact op met uw arts of roep direct medische hulp in als bij u ernstige huiduitslag of een van deze andere huidklachten optreedt.

Wees extra voorzichtig met andere geneesmiddelen die de productie van rode bloedcellen stimuleren:

Dit middel behoort tot de groep van producten die de productie van rode bloedcellen stimuleren, op de manier zoals het menselijke eiwit erytropoëtine dit doet. Uw arts zal altijd nauwkeurig het product dat u gebruikt registreren.

Indien u van deze groep tijdens uw behandeling een ander geneesmiddel dan dit middel krijgt, meld dit dan aan uw arts of apotheker voordat u dit gaat gebruiken.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Silapo nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Wanneer u een geneesmiddel inneemt dat ciclosporine wordt genoemd (dat bijvoorbeeld wordt gebruikt na niertransplantaties), zal uw arts bloedtesten voorschrijven om de ciclosporinewaarden te controleren zo lang u dit middel gebruikt.

Ijzersupplementen en andere bloedstimulerende middelen kunnen de werkzaamheid van dit middel versterken. Uw arts beslist of u die mag innemen.

Als u een ziekenhuis, kliniek of huisarts bezoekt, vertel dan dat u wordt behandeld met dit middel. Het kan andere behandelingen of testresultaten beïnvloeden.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Het is belangrijk dat u het uw arts vertelt als een van de volgende gevallen op u van toepassing is. Dit middel kan toch nog geschikt zijn voor u, maar bespreek het eerst met uw arts.

- Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de effecten van Silapo op de vruchtbaarheid.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Er is geen onderzoek uitgevoerd naar de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Silapo bevat fenylalanine

Dit middel bevat maximaal 0,5 mg fenylalanine per doseringseenheid. Fenylalanine kan schadelijk zijn als u fenylketonurie (PKU) heeft, een zeldzame erfelijke aandoening waarbij fenylalanine zich ophoopt doordat het lichaam dit niet goed kan omzetten.

Silapo bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosiseenheid, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

Uw arts heeft bloedonderzoeken uitgevoerd en heeft besloten dat u dit middel nodig heeft.

Dit middel kan worden gegeven via een injectie:

- **ofwel** in een ader of een buisje dat in een ader zit (intraveneus)
- **ofwel** onder de huid (subcutaan).

Uw arts zal beslissen hoe dit middel geïnjecteerd zal worden. Doorgaans zullen de injecties door een arts, verpleegkundige of ander medisch personeel aan u gegeven worden. Sommige patiënten kunnen, afhankelijk van de reden waarom zij dit middel nodig hebben, later leren zelf de injecties onder de huid toe te dienen: zie *Instructies voor het zelf inspuiten van Silapo*.

Dit middel mag niet worden gebruikt:

- na de uiterste houdbaarheidsdatum die op het etiket en de doos staat vermeld
- als u weet of denkt dat het middel per ongeluk ingevroren is geweest, of
- als de koelkast buiten werking is geweest.

De dosis die u krijgt, is gebaseerd op uw lichaamsgewicht in kilogram. De oorzaak van uw anemie is ook een factor waarmee uw arts rekening zal houden bij het bepalen van de juiste dosis.

Uw arts zal uw bloeddruk regelmatig meten tijdens het gebruik van dit middel.

Patiënten met nierziekte

- Uw arts zal uw hemoglobineconcentratie tussen 10 en 12 g/dl houden, omdat een hoge hemoglobinewaarde het risico op bloedstolsels en overlijden kan verhogen. Bij kinderen moet de hemoglobineconcentratie tussen 9,5 en 11 g/dl gehouden worden.
- **De aanbevolen startdoser**ing bij volwassenen en kinderen is 50 Internationale Eenheden (IE) per kilogram (/kg) lichaamsgewicht driemaal per week toegediend.
- Bij patiënten die peritoneale dialyse ondergaan, kan dit middel tweemaal per week worden toegediend.

- Bij volwassenen en kinderen wordt dit middel toegediend via een injectie, hetzij in een ader (intraveneus) of in een buisje dat in een ader is geplaatst. Als een dergelijke toedieningswijze (in een ader of buisje) niet gemakkelijk beschikbaar is, kan uw arts beslissen dit middel onder de huid te injecteren (subcutaan). Dat geldt ook voor patiënten met dialyse en patiënten die nog geen dialyse krijgen.
- Uw arts zal regelmatig bloedonderzoeken voorschrijven om na te gaan hoe uw anemie reageert, en kan de dosis verder aanpassen, gewoonlijk niet vaker dan om de vier weken. Een toename van hemoglobine van meer dan 2 g/dl in een periode van vier weken moet worden vermeden.
- Nadat uw anemie is gecorrigeerd, zal uw arts nog regelmatig bloedonderzoeken laten uitvoeren. Uw dosis van dit middel en de frequentie van toediening kunnen verder worden aangepast om uw reactie op de behandeling te behouden. Uw arts zal de laagste werkzame dosis gebruiken die de verschijnselen van uw anemie onder controle kan houden.
- Indien u onvoldoende reageert op dit middel, zal uw arts uw dosis controleren en u op de hoogte brengen als u de dosis moet veranderen.
- Als er bij u een langere tijd tussen de toedieningen van dit middel zit (meer dan een week), kan het zijn dat uw hemoglobineconcentraties niet hoog genoeg blijven en dat u een hogere dosis nodig heeft of dat het vaker toegediend moet worden.
- U kunt vóór en tijdens de behandeling met dit middel ijzersupplementen toegediend krijgen om de behandeling doeltreffender te maken.
- Als u bij het begin van de behandeling met Silapo ook dialyse ondergaat, kan het nodig zijn om uw dialysebehandeling aan te passen. Uw arts zal hierover beslissen.

Volwassenen die chemotherapie krijgen

- Uw arts kan een behandeling met dit middel starten als uw hemoglobineconcentratie 10 g/dl of lager is.
- Uw arts zal uw hemoglobineconcentratie tussen 10 en 12 g/dl houden, omdat een hoge hemoglobineconcentratie het risico op bloedstolsels en overlijden kan verhogen.
- De startdosering is **ofwel** 150 IE per kilogram lichaamsgewicht, driemaal per week **of** 450 IE per kilogram lichaamsgewicht eenmaal per week.
- Dit middel wordt toegediend via een injectie onder de huid.
- Uw arts zal bloedonderzoeken laten uitvoeren en kan de dosis aanpassen, afhankelijk van hoe uw anemie op de behandeling met dit middel reageert.
- U kunt vóór en tijdens de behandeling met dit middel ijzersupplementen toegediend krijgen om de behandeling doeltreffender te maken.
- Na het einde van de chemotherapie zult u doorgaans nog een maand met dit middel behandeld worden.

Volwassenen die bloed afstaan om zelf weer terug te krijgen

- **De aanbevolen dosering** is 600 IE per kilogram lichaamsgewicht tweemaal per week.
- Dit middel wordt via injectie in een ader toegediend meteen nadat u bloed heeft afgestaan, gedurende 3 weken die aan de chirurgische ingreep voorafgaan.
- U kunt vóór en tijdens de behandeling met dit middel ijzersupplementen toegediend krijgen om de behandeling doeltreffender te maken.

Volwassenen die voor een grote orthopedische ingreep zijn ingepland

- De aanbevolen dosering is 600 IE per kilogram lichaamsgewicht eenmaal per week.
- Dit middel wordt gegeven via een injectie onder de huid, elke week gedurende drie weken voorafgaand aan de ingreep en op de dag van de ingreep.
- Als er een medische noodzaak bestaat om de tijd tot aan uw operatie in te korten, krijgt u een dagelijkse dosis van 300 IE/kg gedurende maximaal tien dagen voorafgaand aan de operatie, op de dag van de operatie en gedurende vier dagen erna.
- Als uit bloedonderzoek blijkt dat uw hemoglobine te hoog is vóór de operatie, wordt de behandeling gestopt.
- U kunt vóór en tijdens de behandeling met dit middel ijzersupplementen toegediend krijgen om de behandeling doeltreffender te maken.

Volwassenen met myelodysplastisch syndroom

- Uw arts kan een behandeling met dit middel starten als uw hemoglobineconcentratie 10 g/dl of lager is. Het doel van de behandeling is uw hemoglobineconcentratie tussen de 10 en 12 g/dl te houden, aangezien een hogere hemoglobineconcentratie het risico op bloedstolsels en overlijden kan verhogen.
- Dit middel wordt gegeven via een injectie onder de huid.
- De startdosering is 450 IE per kilogram lichaamsgewicht eenmaal per week.
- Uw arts zal bloedonderzoeken aanvragen en kan de dosis aanpassen, afhankelijk van hoe uw anemie op de behandeling met dit middel reageert.

Instructies voor het zelf inspuiten van Silapo

Bij het begin van de behandeling wordt een injectie met dit middel doorgaans door het medisch of verplegend personeel gegeven. Later kan uw arts voorstellen dat u of uw verzorger leert dit middel zelf onder de huid (*subcutaan*) te injecteren.

- **Probeer niet uzelf te injecteren als uw arts of verpleegkundige u niet geleerd heeft hoe u dat moet doen.**
- **Gebruik dit middel altijd precies volgens de richtlijnen van de arts of verpleegkundige.**
- **Gebruik dit middel alleen als het correct bewaard werd – zie rubriek 5, *Hoe bewaart u dit middel?***
- **Vóór het gebruik moet u de Silapo-spuit laten staan om op kamertemperatuur te komen. Dat duurt doorgaans tussen de 15 en 30 minuten.**

Neem enkel één dosis Silapo van elke voorgevulde spuit.

Indien Silapo geïnjecteerd wordt onder de huid (subcutaan), dient de geïnjecteerde hoeveelheid normaal niet meer te zijn dan één milliliter (1 ml) in een enkelvoudige injectie.

Silapo wordt alleen toegediend en wordt niet gemengd met andere vloeistoffen voor injectie.

Schud niet met de Silapo-spuiten. Langdurig krachtig schudden kan het product beschadigen. Gebruik het product niet indien er krachtig mee geschud is.

Hoe injecteert u uzelf met de voorgevulde spuit?

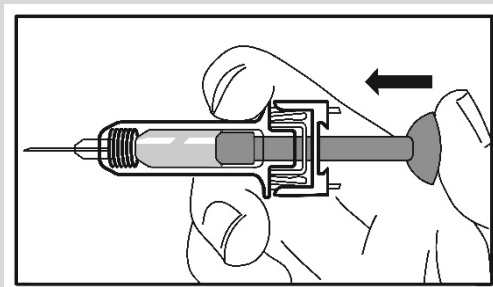
- Haal een voorgevulde spuit uit de koelkast. De vloeistof moet op kamertemperatuur komen. Verwijder het naaldbeschermkapje van de spuit niet terwijl deze op kamertemperatuur komt.
- Controleer de spuit om zeker te zijn dat het de juiste dosis is, dat de uiterste houdbaarheidsdatum niet verstreken is, dat het niet beschadigd is, en dat de vloeistof helder is en niet bevroren.
- Kies waar u Silapo gaat injecteren. Goede injectieplaatsen zijn de bovenkant van uw dij of rondom uw buik, maar uit de buurt van uw navel. Kies elke dag een andere injectieplaats.
- Was uw handen. Gebruik een antiseptisch doekje op de injectieplaats om het te desinfecteren.
- Houd de voorgevulde spuit vast bij de cilinder met de beschermde naald naar boven gericht.
- Niet vasthouden ter hoogte van de zuigerkop, de zuiger of het naaldbeschermkapje.
- Nooit de zuiger terugtrekken.
- Verwijder het naaldbeschermkapje niet van de voorgevulde spuit totdat u klaar bent om Silapo te injecteren.
- Neem het beschermkapje van de spuit door de cilinder vast te houden en het kapje er voorzichtig af te trekken zonder het te draaien. Duw niet op de zuiger, raak de naald niet aan en schud niet met de spuit.
- Houd een huidplooi tussen duim en wijsvinger. Niet knijpen.
- Steek de naald er volledig in. Uw arts of verpleegkundige heeft u misschien laten zien hoe u dit doet.
- Duw de zuiger met uw duim zo ver mogelijk in om de volledige hoeveelheid vloeistof te injecteren. Duw hem langzaam en gelijkmatig in, terwijl u de huidplooi vasthoudt.
- Wanneer de zuiger niet verder ingeduwd kan worden, haalt u de naald eruit en laat u de huid los.

- Als de naald uit uw huid wordt getrokken, kan er een kleine bloeding op de injectieplaats ontstaan. Dit is normaal. U kunt een antiseptisch doekje op de injectieplaats drukken gedurende enkele seconden na de injectie.
- Gooi uw gebruikte spuit in een naaldencontainer. Probeer niet om het naaldbeschermkapje terug te plaatsen.
- Gooi gebruikte spuiten nooit bij uw normale huisvuil.

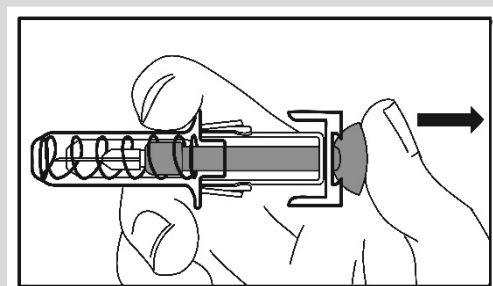
Hoe injecteert u uzelf met de voorgevulde spuit?

Aan de voorgevulde spuit is een passieve naaldbeschermer vastgemaakt om u te beschermen tegen naaldprikken.

- Haal een voorgevulde spuit uit de koelkast. De vloeistof moet op kamertemperatuur komen. Verwijder het naaldbeschermkapje van de spuit niet terwijl deze op kamertemperatuur komt.
- Controleer de spuit om zeker te zijn dat het de juiste dosis is, dat de uiterste houdbaarheidsdatum niet verstreken is, dat het niet beschadigd is, en dat de vloeistof helder is en niet bevroren.
- Kies waar u Silapo gaat injecteren. Goede injectieplaatsen zijn de bovenkant van uw dij of rondom uw buik, maar uit de buurt van uw navel. Kies elke dag een andere injectieplaats.
- Was uw handen. Gebruik een antiseptisch doekje op de injectieplaats om het te desinfecteren.
- Houd de voorgevulde spuit vast bij de cilinder met de beschermde naald naar boven gericht.
- Niet vasthouden bij de zuigerkop, de zuiger of het naaldbeschermkapje.
- Nooit de zuiger terugtrekken.
- Verwijder het naaldbeschermkapje niet van de voorgevulde spuit totdat u klaar bent om Silapo te injecteren.
- Neem het beschermkapje van de spuit door de cilinder vast te houden en het kapje er voorzichtig af te trekken zonder het te draaien. Duw niet op de zuiger, raak de naald niet aan en schud niet met de spuit.
- Houd een huidplooi tussen duim en wijsvinger. Niet knijpen.
- Steek de naald er volledig in. Uw arts of verpleegkundige heeft u misschien laten zien hoe u dit doet.
- Druk de zuiger in totdat de gehele dosis is gegeven terwijl u de vingerrand vastgrijpt. De naaldbeschermer zal NIET geactiveerd worden alvorens de GEHELE dosis toegediend is.



- Wanneer de zuiger niet verder ingedruwd kan worden, haalt u de naald eruit en laat u de huid los.
- Laat dan de zuiger los en laat vervolgens de spuit naar boven bewegen totdat de gehele naald omhuld en op zijn plaats vastgeklit is.



- Als de naald uit uw huid wordt getrokken, kan er een kleine bloeding op de injectieplaats ontstaan. Dit is normaal. U kunt een antiseptisch doekje op de injectieplaats drukken gedurende enkele seconden na de injectie.
- Gooi uw gebruikte spuit in een naaldencontainer. Probeer niet om het naaldbeschermkapje terug te plaatsen.
- Gooi gebruikte spuiten nooit bij uw normale huisvuil.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Breng de arts of de verpleegkundige onmiddellijk op de hoogte als u denkt dat u te veel van dit middel heeft geïnjecteerd. Bijwerkingen door een overdosis Silapo zijn onwaarschijnlijk.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Dien de volgende injectie toe zodra u eraan denkt. Als u minder dan één dag verwijderd bent van uw volgende injectie, kunt u de gemiste dosis overslaan en verdergaan met uw normale schema. Dien geen dubbele injectie toe om een vergeten dosis in te halen.

Wat u moet doen als u hepatitis C (leverontsteking) heeft en interferon en ribavirine toegediend krijgt

Dit moet u met uw arts bespreken, omdat een combinatie van epoëtine zeta met interferon en ribavirine in zeldzame gevallen heeft geleid tot een verminderd effect en de ontwikkeling van een aandoening die Pure Red-Cell Aplasia (PRCA, erytroblastopenie) wordt genoemd, een ernstige vorm van anemie. Dit middel is niet goedgekeurd voor de behandeling van anemie bij hepatitis C.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Vertel het uw arts of verpleegkundige direct als u last krijgt van een van de bijwerkingen in de lijst.

Er zijn ernstige bijwerkingen van de huid zoals Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse gemeld in verband met epoëtinebehandeling. Deze kunnen verschijnen als rode schietschijfachtige vlekken of ronde plekken op de romp, vaak met blaren in het midden, vervelling van de huid, blaren in en rond de mond, keel, neus, geslachtsdelen en ogen. Ze kunnen voorafgegaan worden door koorts of griepachtige verschijnselen. Stop met het gebruik van dit middel als deze verschijnselen bij u optreden en neem onmiddellijk contact op met uw arts of roep direct medische hulp in. Zie ook rubriek 2.

Zeer vaak: komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers

- **Diarree**
- **Misselijk gevoel in uw maag**
- **Braken**
- **Koorts**
- **Verstopping van de luchtwegen**, zoals een verstopte neus en keelpijn is gemeld bij patiënten met een nierziekte die nog geen dialyse krijgen

Vaak: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers

- **Verhoogde bloeddruk. Hoofdpijn**, vooral plotselinge stekende, migraine-achtige hoofdpijn, **een verward gevoel of stuipen**, kunnen tekenen zijn van een plotselinge stijging van de bloeddruk. Hiervoor is dringend medische behandeling nodig. Een verhoogde bloeddruk waarvoor behandeling met geneesmiddelen noodzakelijk kan zijn (of een aanpassing van de dosis van de geneesmiddelen die u al voor uw hoge bloeddruk gebruikt).

- **Bloedstolsels** (waaronder diepveneuze trombose en embolie) die onmiddellijke behandeling kunnen vereisen. U kunt last hebben van **pijn op de borst, kortademigheid en pijnlijke zwelling en roodheid meestal in een been.**
- **Hoesten**
- **Huiduitslag, wat het resultaat van een allergische reactie zou kunnen zijn**
- **Bot- of spierpijn**
- **Griepachtige verschijnselen**, zoals hoofdpijn, gevoeligheid en pijn in de gewrichten, zich zwak voelen, koude rillingen hebben, zich vermoeid en duizelig voelen. Deze verschijnselen kunnen vaker optreden bij het begin van de behandeling. Als u deze verschijnselen krijgt tijdens injectie in een ader, zou dat voorkomen kunnen worden door de injectie in het vervolg langzamer toe te dienen.
- **Roodheid, branderig gevoel en pijn op de injectieplaats**
- **Gezwellen enkels, voeten of vingers**
- **Pijn in de armen of benen**

Soms: komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers

- **Hoge kaliumwaarden in uw bloed**, wat een afwijkend hartritme kan veroorzaken (dit is een zeer vaak voorkomende bijwerking bij patiënten die dialyse krijgen).
- **Epileptische aanvallen**
- **Neus- of luchtwegverstopping**
- **Allergische reactie**
- **Netelroos (jeukende huiduitslag)**

Zelden: komen voor bij minder dan 1 op de 1 000 gebruikers

- **Verschijnselen van Pure Red-Cell Aplasia (PRCA, erythroblastopenie)**
PRCA wil zeggen dat het beenmerg onvoldoende rode bloedcellen kan aanmaken. Dit kan leiden tot **een plotselinge en ernstige bloedarmoede. De verschijnselen zijn:**
 - **Ongewone vermoeidheid**
 - **Duizelig gevoel**
 - **Kortademigheid**

PRCA werd in zeer zeldzame gevallen gemeld, meestal bij patiënten met nierziekte, na een maanden- tot jarenlange behandeling met Silapo en andere geneesmiddelen die de aanmaak van rode bloedcellen stimuleren.

- Het aantal kleine bloedcellen (zogenaamde bloedplaatjes) kan toenemen, vooral in het begin van de behandeling. Deze cellen zijn normaal gesproken betrokken bij de vorming van bloedstolsels. Uw arts zal dit controleren.
- Ernstige allergische reactie, waaronder:
 - Een gezwollen gezicht, lippen, mond, tong of keel
 - Moeilijkheden met slikken of ademen
 - Jeukende huiduitslag (netelroos).
- Probleem met bloed dat pijn, donker gekleurde urine of een verhoogde gevoeligheid van de huid voor zonlicht (porfyrie) kan veroorzaken.

Als u hemodialyse ondergaat:

- **Bloedstolsels** (trombose) kunnen gevormd worden in het buisje dat aangebracht werd voor de dialyse (shunt). Dit komt vaker voor als u een lage bloeddruk heeft of als uw shunt complicaties heeft.
- **Bloedstolsels** kunnen ook gevormd worden in uw hemodialysesysteem. Uw arts kan beslissen om uw dosis heparine tijdens de dialyse te verhogen.

Breng uw arts of verpleegkundige onmiddellijk op de hoogte, als u één van deze bijwerkingen vaststelt of als u tijdens de behandeling met dit middel andere bijwerkingen opmerkt.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en op het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C). U mag dit middel uit de koelkast halen en gedurende een periode van niet meer dan 3 dagen bewaren. Nadat de spuit uit de koelkast werd gehaald en op kamertemperatuur is gekomen (niet meer dan 25 °C), moet het product ofwel binnen 3 dagen worden gebruikt, ofwel worden weggegooid.

Niet in de vriezer bewaren en niet schudden.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat de verzegeling is verbroken of als de vloeistof verkleurd is of als u er deeltjes in ziet drijven. Als dat het geval is, gooi het geneesmiddel dan weg.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is epoëtine zeta (geproduceerd door de recombinante DNA-technologie in een CHO-celijn).

Silapo 1 000 IE/0,3 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde injectiespuit

1 voorgevulde spuit met 0,3 ml oplossing voor injectie bevat 1 000 internationale eenheden (IE) epoëtine zeta (recombinant humaan erythropoëtine). De oplossing bevat 3 333 IE epoëtine zeta per ml.

Silapo 2 000 IE/0,6 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde injectiespuit

1 voorgevulde spuit met 0,6 ml oplossing voor injectie bevat 2 000 internationale eenheden (IE) epoëtine zeta (recombinant humaan erythropoëtine). De oplossing bevat 3 333 IE epoëtine zeta per ml.

Silapo 3 000 IE/0,9 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde injectiespuit

1 voorgevulde spuit met 0,9 ml oplossing voor injectie bevat 3 000 internationale eenheden (IE) epoëtine zeta (recombinant humaan erythropoëtine). De oplossing bevat 3 333 IE epoëtine zeta per ml.

Silapo 4 000 IE/0,4 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde injectiespuit

1 voorgevulde spuit met 0,4 ml oplossing voor injectie bevat 4 000 internationale eenheden (IE) epoëtine zeta (recombinant humaan erythropoëtine). De oplossing bevat 10 000 IE epoëtine zeta per ml.

Silapo 5 000 IE/0,5 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde injectiespuit

1 voorgevulde spuit met 0,5 ml oplossing voor injectie bevat 5 000 internationale eenheden (IE) epoëtine zeta (recombinant humaan erythropoëtine). De oplossing bevat 10 000 IE epoëtine zeta per ml.

Silapo 6 000 IE/0,6 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde injectiespuit

1 voorgevulde spuit met 0,6 ml oplossing voor injectie bevat 6 000 internationale eenheden (IE) epoëtine zeta (recombinant humaan erythropoëtine). De oplossing bevat 10 000 IE epoëtine zeta per ml.

Silapo 8 000 IE/0,8 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde injectiespuit

1 voorgevulde spuit met 0,8 ml oplossing voor injectie bevat 8 000 internationale eenheden (IE) epoëtine zeta (recombinant humaan erythropoëtine). De oplossing bevat 10 000 IE epoëtine zeta per ml.

Silapo 10 000 IE/1 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde injectiespuit

1 voorgevulde spuit met 1 ml oplossing voor injectie bevat 10 000 internationale eenheden (IE) epoëtine zeta (recombinant humaan erythropoëtine). De oplossing bevat 10 000 IE epoëtine zeta per ml.

Silapo 20 000 IE/0,5 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde injectiespuit

1 voorgevulde spuit met 0,5 ml oplossing voor injectie bevat 20 000 internationale eenheden (IE) epoëtine zeta (recombinant humaan erythropoëtine). De oplossing bevat 40 000 IE epoëtine zeta per ml.

Silapo 30 000 IE/0,75 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde injectiespuit

1 voorgevulde spuit met 0,75 ml oplossing voor injectie bevat 30 000 internationale eenheden (IE) epoëtine zeta (recombinant humaan erythropoëtine). De oplossing bevat 40 000 IE epoëtine zeta per ml.

Silapo 40 000 IE/1 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde injectiespuit

1 voorgevulde spuit met 1 ml oplossing voor injectie bevat 40 000 internationale eenheden (IE) epoëtine zeta (recombinant humaan erythropoëtine). De oplossing bevat 40 000 IE epoëtine zeta per ml.

- De andere stoffen in dit middel zijn dinatriumfosfaatdihydraat, natriumdihydrogeenfosfaatdihydraat, natriumchloride, calciumchloridedihydraat, polysorbaat 20, glycine, leucine, isoleucine, threonine, glutaminezuur, fenylalanine, water voor injecties, natriumhydroxide (voor aanpassing van de pH), zoutzuur (voor aanpassing van de pH).

Hoe ziet Silapo eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Silapo is een heldere en kleurloze oplossing voor injectie in een doorzichtige glazen injectiespuit die voorzien is van een vaste injectienaald.

De voorgevulde injectiespuiten bevatten tussen 0,3 en 1 ml oplossing, afhankelijk van de inhoud van epoëtine zeta (zie “Welke stoffen zitten er in dit middel”).

Een verpakking bevat 1, 4 of 6 voorgevulde spuiten met of zonder naaldbeschermer.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelen Bureau: <http://www.ema.europa.eu>