

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Silapo 1 000 IE/0,3 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte  
Silapo 2 000 IE/0,6 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte  
Silapo 3 000 IE/0,9 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte  
Silapo 4 000 IE/0,4 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte  
Silapo 5 000 IE/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte  
Silapo 6 000 IE/0,6 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte  
Silapo 8 000 IE/0,8 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte  
Silapo 10 000 IE/1 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte  
Silapo 20 000 IE/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte  
Silapo 30 000 IE/0,75 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte  
Silapo 40 000 IE/1 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

### Silapo 1 000 IE/0,3 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte

1 ferdigfylt sprøyte med 0,3 ml injeksjonsvæske, oppløsning inneholder 1 000 internasjonale enheter (IE) epoetin zeta\* (rekombinant humant erythropoietin). Oppløsningen inneholder 3 333 IE epoetin zeta pr ml.

#### *Hjelpestoffer med kjent effekt*

Hver ferdigfylt sprøyte inneholder 0,15 mg fenylalanin.

### Silapo 2 000 IE/0,6 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte

1 ferdigfylt sprøyte med 0,6 ml injeksjonsvæske, oppløsning inneholder 2 000 internasjonale enheter (IE) epoetin zeta\* (rekombinant humant erythropoietin). Oppløsningen inneholder 3 333 IE epoetin zeta pr ml.

#### *Hjelpestoffer med kjent effekt*

Hver ferdigfylt sprøyte inneholder 0,30 mg fenylalanin.

### Silapo 3 000 IE/0,9 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte

1 ferdigfylt sprøyte med 0,9 ml injeksjonsvæske, oppløsning inneholder 3 000 internasjonale enheter (IE) epoetin zeta\* (rekombinant humant erythropoietin). Oppløsningen inneholder 3 333 IE epoetin zeta pr ml.

#### *Hjelpestoffer med kjent effekt*

Hver ferdigfylt sprøyte inneholder 0,45 mg fenylalanin.

### Silapo 4 000 IE/0,4 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte

1 ferdigfylt sprøyte med 0,4 ml injeksjonsvæske, oppløsning inneholder 4 000 internasjonale enheter (IE) epoetin zeta\* (rekombinant humant erythropoietin). Oppløsningen inneholder 10 000 IE epoetin zeta pr ml.

#### *Hjelpestoffer med kjent effekt*

Hver ferdigfylt sprøyte inneholder 0,20 mg fenylalanin.

### Silapo 5 000 IE/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte

1 ferdigfylt sprøyte med 0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning inneholder 5 000 internasjonale enheter (IE) epoetin zeta\* (rekombinant humant erythropoietin). Oppløsningen inneholder 10 000 IE epoetin zeta pr ml.

#### *Hjelpestoffer med kjent effekt*

Hver ferdigfylt sprøyte inneholder 0,25 mg fenylalanin.

Silapo 6 000 IE/0,6 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte

1 ferdigfylt sprøyte med 0,6 ml injeksjonsvæske, oppløsning inneholder 6 000 internasjonale enheter (IE) epoetin zeta\* (rekombinant humant erythropoietin). Oppløsningen inneholder 10 000 IE epoetin zeta pr ml.

*Hjelpestoffer med kjent effekt*

Hver ferdigfylt sprøyte inneholder 0,30 mg fenylalanin.

Silapo 8 000 IE/0,8 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte

1 ferdigfylt sprøyte med 0,8 ml injeksjonsvæske, oppløsning inneholder 8 000 internasjonale enheter (IE) epoetin zeta\* (rekombinant humant erythropoietin). Oppløsningen inneholder 10 000 IE epoetin zeta pr ml.

*Hjelpestoffer med kjent effekt*

Hver ferdigfylt sprøyte inneholder 0,40 mg fenylalanin.

Silapo 10 000 IE/1 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte

1 ferdigfylt sprøyte med 1 ml injeksjonsvæske, oppløsning inneholder 10 000 internasjonale enheter (IE) epoetin zeta\* (rekombinant humant erythropoietin). Oppløsningen inneholder 10 000 IE epoetin zeta pr ml.

*Hjelpestoffer med kjent effekt*

Hver ferdigfylt sprøyte inneholder 0,50 mg fenylalanin.

Silapo 20 000 IE/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte

1 ferdigfylt sprøyte med 0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning inneholder 20 000 internasjonale enheter (IE) epoetin zeta\* (rekombinant humant erythropoietin). Oppløsningen inneholder 40 000 IE epoetin zeta pr ml.

*Hjelpestoffer med kjent effekt*

Hver ferdigfylt sprøyte inneholder 0,25 mg fenylalanin.

Silapo 30 000 IE/0,75 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte

1 ferdigfylt sprøyte med 0,75 ml injeksjonsvæske, oppløsning inneholder 30 000 internasjonale enheter (IE) epoetin zeta\* (rekombinant humant erythropoietin). Oppløsningen inneholder 40 000 IE epoetin zeta pr ml.

*Hjelpestoffer med kjent effekt*

Hver ferdigfylt sprøyte inneholder 0,38 mg fenylalanin.

Silapo 40 000 IE/1 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte

1 ferdigfylt sprøyte med 1 ml injeksjonsvæske, oppløsning inneholder 40 000 internasjonale enheter (IE) epoetin zeta\* (rekombinant humant erythropoietin). Oppløsningen inneholder 40 000 IE epoetin zeta pr ml.

*Hjelpestoffer med kjent effekt*

Hver ferdigfylt sprøyte inneholder 0,50 mg fenylalanin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt 6.1

\*Produsert med rekombinant DNA-teknologi i cellelinje fra kinesisk hamster-overier (CHO)

### **3. LEGEMIDDELFORM**

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte (injeksjon).

Klar, fargeløs oppløsning.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Silapo er indisert til behandling av symptomatisk anemi forbundet med kronisk nyresvikt (CRF):

- hos voksne og barn i alderen 1 til 18 år i hemodialyse og voksne pasienter i peritonealdialyse (se pkt. 4.4).
- hos voksne med nedsatt nyrefunksjon, som ennå ikke er i dialysebehandling, til behandling av alvorlig, renal anemi med ledsagende kliniske symptomer hos pasienter (se pkt. 4.4).

Silapo er indisert til voksne som får kjemoterapi mot solide tumorer, malignt lymfom eller myelomatose, og hvor det foreligger risiko for transfusjon vurdert ut ifra pasientens generelle status (for eksempel kardiovaskulær status, anemi før start av kjemoterapi), til behandling av anemi, og for å redusere behovet for blodtransfusjoner.

Silapo er indisert til voksne i et predonasjonsprogram for å øke utbyttet av autolog bloddonasjon. Behandling bør kun gis til pasienter med moderat anemi (konsentrasjon av hemoglobin [Hb] i et område mellom 10 til 13 g/dl [6,2 til 8,1 mmol/l], uten jernmangel), dersom andre blodsparende prosedyrer ikke er tilgjengelige, eller utilstrekkelige når et stort, planlagt elektivt kirurgisk inngrep krever større mengder blod (4 eller flere enheter blod til kvinner, 5 eller flere enheter blod til menn).

Silapo er indisert til voksne uten jernmangel før større elektiv ortopedisk kirurgi, med forventet høy risiko for transfusjonskomplikasjoner, for å redusere eksponering for allogen blodtransfusjon. Behandling bør kun gis til pasienter med moderat anemi (f. eks. hemoglobinkonsentrasjon i området 10 til 13 g/dl eller 6,2 til 8,1 mmol/l) som ikke har tilgang til et autologt predonasjonsprogram og som har et forventet moderat blodtap (900-1800 ml).

Silapo er indisert til behandling av symptomatisk anemi (hemoglobinkonsentrasjon på  $\leq 10$  g/dl) hos voksne med lav- eller middels-1-risiko primært myelodysplastisk syndrom (MDS) som har lavt serumerythropoietin ( $<200$  mE/ml).

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Silapo må startes under overvåkning av leger som har erfaring med behandling av pasienter med indikasjonene ovenfor.

#### Dosering

Alle andre årsaker til anemi (jern-, folat- eller vitamin B<sub>12</sub>-mangel, aluminiumforgiftning, infeksjon eller inflammasjon, blodtap, hemolyse og enhver form for beinmargsfibrose) bør undersøkes og behandles før start av behandling med Silapo og når det besluttes å øke dosen. For å sikre optimal respons på Silapo bør en forsikre seg om at pasienten har adekvate jerndepoter og gi jerntilskudd ved behov (se pkt. 4.4).

#### ***Behandling av symptomatisk anemi hos voksne med kronisk nyresvikt***

Symptomer på anemi og følgesykdommer av anemien kan variere med alder, kjønn og andre samtidige medisinske tilstander. Det er nødvendig at en lege vurderer den enkelte pasients kliniske forløp og tilstand.

Anbefalt ønsket hemoglobinkonsentrasjon er i området mellom 10 g/dl til 12 g/dl (6,2 til 7,5 mmol/l). Silapo bør gis for å øke hemoglobin til høyst 12 g/dl (7,5 mmol/l). En økning i hemoglobin på mer enn 2 g/dl (1,25 mmol/l) i løpet av en periode på fire uker, bør unngås. Dersom det skjer, bør passende dosejusteringer foretas.

På grunn av variabilitet hos den enkelte pasient, kan det sporadisk observeres individuelle hemoglobinverdier over og under ønsket hemoglobinkonsentrasjonsområde. Med tanke på en

hemoglobinkonsentrasjon i området 10 g/dl (6,2 mmol/l) til 12 g/dl (7,5 mmol/l), skal det tas hensyn til mulige variasjoner i hemoglobinverdiene ved dosejustering.

Et vedvarende hemoglobinnivå over 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør unngås. Dersom hemoglobinnivået øker med mer enn 2 g/dl (1,25 mmol/l) per måned, eller hvis vedvarende hemoglobin overskrider 12 g/dl (7,5 mmol/l), skal dosen med Retracrit reduseres med 25 %. Dersom hemoglobinnivået overskrider 13 g/dl (8,1 mmol/l), skal behandlingen avbrytes inntil verdien faller under 12 g/dl (7,5 mmol/l). Behandlingen gjenopptas deretter med en dose som er 25 % lavere enn tidligere gitt dose.

Pasienter bør overvåkes nøye for å sikre at laveste godkjente effektive dose av Silapo blir brukt for å gi tilstrekkelig kontroll på anemi og anemisymptomene, samtidig som en hemoglobinkonsentrasjon under eller på 12 g/dl (7,5 mmol/l) opprettholdes.

Det bør utvises forsiktighet ved doseøkning av erytropoiese-stimulerende legemidler (ESA) hos pasienter med kronisk nyresvikt. Hos pasienter med dårlig hemoglobinrespons på ESA bør alternative forklaringer på den dårlige responsen vurderes (se pkt. 4.4 og 5.1).

Behandling med Silapo inndeles i to stadier – korrigerings- og vedlikeholdsfasen.

### ***Voksne hemodialysepasienter***

Hos pasienter i hemodialyse der intravenøs tilgang er lett tilgjengelig, er intravenøs administrering foretrukket.

#### Korrigeringsfase

Startdosen er 50 IE/kg, 3 ganger per uke.

Om nødvendig økes eller reduseres dosen med 25 IE/kg (3 ganger per uke) til ønsket hemoglobinkonsentrasjon i området 10 g/dl til 12 g/dl (6,2 til 7,5 mmol/l) nås (dette bør gjøres trinnvis, og det bør gå minst fire uker mellom hver justering).

#### Vedlikeholdsfase

Den anbefalte totale dosen per uke er mellom 75 IE/kg og 300 IE/kg.

Hensiktsmessig dosejustering skal foretas for å opprettholde hemoglobinverdier innenfor ønsket konsentrasjon i område på mellom 10 g/dl til 12 g/dl (6,2 til 7,5 mmol/l).

Pasienter som i utgangspunktet har svært lav hemoglobin (<6 g/dl eller <3,75 mmol/l), kan ha behov for høyere vedlikeholdsdoser enn pasienter som i utgangspunktet har mindre alvorlig anemi (>8 g/dl eller >5 mmol/l).

### ***Voksne nyresviktpasienter som ennå ikke har påbegynt dialyse***

Silapo kan administreres subkutan hvis intravenøs tilgang ikke er etablert.

#### Korrigeringsfase

Startdosen er 50 IE/kg, 3 ganger per uke, om nødvendig etterfulgt av doseøkninger på 25 IE/kg (3 ganger per uke) til ønsket hemoglobinkonsentrasjon er nådd (dette bør gjøres trinnvis, og det bør gå minst fire uker mellom hver justering).

#### Vedlikeholdsfase

I vedlikeholdsfasen kan Silapo administreres enten 3 ganger per uke, og ved subkutan administrering én gang per uke eller én gang annenhver uke.

Det bør foretas hensiktsmessig justering av dose og doseringsintervaller for å holde hemoglobin på ønsket nivå mellom 10 g/dl til 12 g/dl (6,2 til 7,5 mmol/l). Lengre doseringsintervall kan kreve økt dose.

Maksimaldosen bør ikke overskride 150 IE/kg 3 ganger per uke, 240 IE/kg (opptil maksimalt 20 000 IE) én gang per uke eller 480 IE/kg (opptil maksimalt 40 000 IE) én gang annenhver uke.

### ***Voksne peritonealdialysepasienter***

Silapo kan administreres subkutant hvis intravenøs tilgang ikke er etablert.

#### Korrigeringsfase

Startdosen er 50 IE/kg, 2 ganger per uke.

#### Vedlikeholdsfase

Anbefalt vedlikeholdsdose er mellom 25 IE/kg og 50 IE/kg, 2 ganger per uke, fordelt på 2 like injeksjoner.

Det bør foretas en hensiktsmessig dosejustering for å holde hemoglobin på ønsket nivå mellom 10 g/dl til 12 g/dl (6,2 til 7,5 mmol/l).

### ***Behandling av voksne pasienter med kjemoterapiindusert anemi***

Symptomer på anemi og følgesykdommer av anemien kan variere med alder, kjønn og andre samtidige medisinske tilstander. Det er nødvendig at en lege vurderer den enkelte pasientens kliniske forløp og tilstand.

Silapo skal administreres til pasienter med anemi (f.eks. hemoglobinkonsentrasjon  $\leq 10$  g/dl [6,2 mmol/l]).

Startdosen er 150 IE/kg subkutant, 3 ganger per uke.

Alternativt kan Silapo administreres i en startdose på 450 IE/kg subkutant én gang per uke.

Det bør foretas hensiktsmessig justering av dose for å holde hemoglobinkonsentrasjonen innenfor ønsket konsentrasjon i området mellom 10 g/dl og 12 g/dl (6,2 til 7,5 mmol/l).

På grunn av variabilitet hos den enkelte pasient kan det sporadisk observeres individuelle hemoglobinkonsentrasjoner over og under ønsket hemoglobinkonsentrasjonsområde. Med tanke på ønsket hemoglobinkonsentrasjon i området mellom 10 g/dl (6,2 mmol/l) til 12 g/dl (7,5 mmol/l) skal det tas hensyn til mulige variasjoner i hemoglobinverdiene ved dosetilpasning. En vedvarende hemoglobinkonsentrasjon over 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør unngås; veiledning for hensiktsmessig doseringsjustering hvis hemoglobinkonsentrasjonen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), er gitt nedenfor.

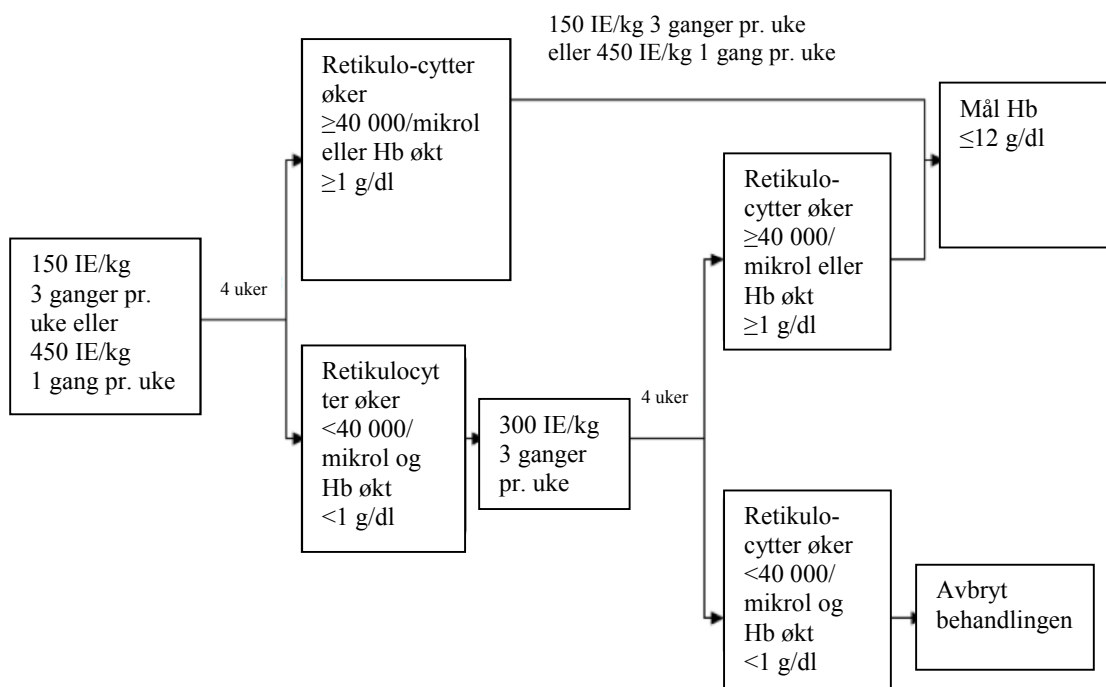
- Dersom hemoglobinkonsentrasjonen har steget med minst 1 g/dl (0,62 mmol/l) eller retikulocytallet har økt  $\geq 40\ 000$  celler/mikrol over utgangsverdien etter 4 ukers behandling, bør dosen holdes på 150 IE/kg 3 ganger i uka eller 450 IE/kg én gang i uka.
- Dersom økningen i hemoglobinkonsentrasjonen er  $< 1$  g/dl ( $< 0,62$  mmol/l) og retikulocytallet har økt  $< 40\ 000$  celler/mikrol over utgangsverdien, økes dosen til 300 IE/kg 3 ganger i uka. Hvis hemoglobinkonsentrasjonen har økt  $\geq 1$  g/dl ( $\geq 0,62$  mmol/l) eller retikulocytallet har økt  $\geq 40\ 000$  celler/mikrol, etter 4 ukers behandling med 300 IE/kg 3 ganger i uka, bør dosen beholdes på 300 IE/kg 3 ganger i uka.
- Hvis hemoglobinkonsentrasjonen har steget  $< 1$  g/dl ( $< 0,62$  mmol/l) og retikulocytallet har økt  $< 40\ 000$  celler/mikrol over utgangsverdien, er respons på behandlingen usannsynlig, og behandlingen bør avbrytes.

### ***Dosejustering for å opprettholde hemoglobinkonsentrasjon mellom 10 g/dl og 12 g/dl (6,2 til 7,5 mmol/l)***

Dersom hemoglobinkonsentrasjonen øker med mer enn 2 g/dl (1,25 mmol/l) per måned, eller hvis hemoglobinkonsentrasjonsnivået overskrider 12 g/dl (7,5 mmol/l), skal Silapo-dosen reduseres med ca. 25 % til 50 %.

Dersom hemoglobinkonsentrasjonen overskrider 13 g/dl (8,1 mmol/l), skal behandlingen avbrytes inntil verdien faller under 12 g/dl (7,5 mmol/l). Deretter gjenopptas behandlingen med Silapo med en dosering som er 25 % lavere enn tidligere gitt dose.

Anbefalt doseringsregime er beskrevet i følgende diagram\*:



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

Pasientene bør overvåkes nøye for å sikre at den laveste godkjente dosen av ESA blir brukt for å få tilstrekkelig kontroll med anemisymptomene.

Behandlingen med Silapo bør pågå inntil én måned etter avsluttet kjemoterapi.

#### **Behandling av voksne kirurgiske pasienter i et autologt predonasjonsprogram**

Pasienter med moderat anemi (hematokrit på 33 til 39 %) som skal donere  $\geq 4$  enheter blod bør behandles med Silapo 600 IE/kg intravenøst 2 ganger i uka i 3 uker før operasjonen. Silapo skal administreres etter at bloddonasjon er avsluttet.

#### **Behandling av voksne pasienter ved planlagt, større elektiv ortopedisk kirurgi**

Anbefalt dose Silapo er 600 IE/kg administrert subkutant én gang i uken i tre uker (dag 21, 14 og 7) før operasjonen, samt på selve operasjonsdagen.

Dersom det er medisinsk nødvendig å forkorte tiden før operasjonen til mindre enn 3 uker, administreres Silapo 300 IE/kg subkutant daglig i 10 påfølgende dager preoperativt, på operasjonsdagen og i 4 dager umiddelbart etter operasjonen.

Hvis hemoglobinnivået er 15 g/dl (9,38 mmol/l) eller høyere i den preoperative perioden, skal behandlingen med Silapo avbrytes og ingen ytterligere doser administreres.

#### **Behandling av voksne pasienter med lav- eller middels-1-risiko MDS**

Silapo skal administreres til pasienter med symptomatisk anemi (f.eks. hemoglobinkonsentrasjon på  $\leq 10$  g/dl (6,2 mmol/l)).

Anbefalt startdose er Silapo 450 IE/kg (maks. totaldose er 40 000 IE) administrert subkutant én gang i uken, med ikke mindre enn 5 dager mellom dosene.

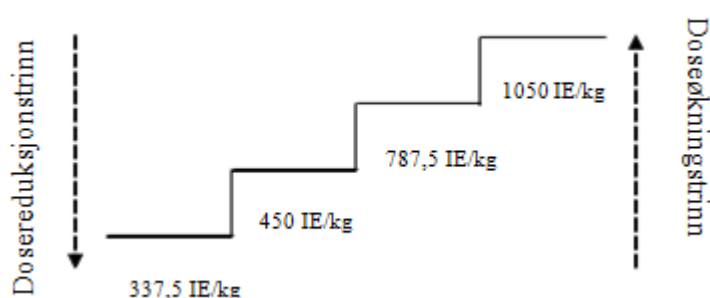
Egnede dosejusteringer skal foretas for å opprettholde hemoglobinkonsentrasjoner innenfor ønsket område mellom 10 g/dl og 12 g/dl (6,2 til 7,5 mmol/l). Det anbefales at innledende erytroidrespons vurderes 8 til 12 uker etter behandlingsstart. Doseøkninger og -reduksjoner skal foretas med ett doseringstrinn av gangen (se diagram nedenfor). En hemoglobinkonsentrasjon over 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør unngås.

#### Doseøkning

Dosen skal ikke økes til mer enn maks. 1050 IE/kg (totaldose 80 000 IE) per uke. Hvis pasienten slutter å respondere, eller hvis hemoglobinkonsentrasjonen faller med  $\geq 1$  g/dl ved dosereduksjon, bør dosen økes med ett doseringstrinn. Det bør gå minst 4 uker mellom doseøkningene.

#### Opphold og reduksjon i dose

Silapo skal holdes tilbake når hemoglobinkonsentrasjonen overskrider 12 g/dl (7,5 mmol/l). Når hemoglobinnivået er  $< 11$  g/dl, kan doseringen gjenopptas på samme doseringstrinn eller ett doseringstrinn lavere, basert på legens vurdering. Det bør vurderes å redusere dosen ett doseringstrinn dersom det oppstår en rask økning i hemoglobin ( $> 2$  g/dl over 4 uker).



Anemisyntomer og følgetilstander kan variere med alder, kjønn og samtidige medisinske tilstander, og legevurdering av den enkelte pasients kliniske forløp og tilstand er nødvendig.

#### Pediatrik populasjon

##### ***Behandling av symptomatisk anemi hos hemodialysepasienter med kronisk nyresvikt***

Symptomer på anemi og følgesykdommer av anemien kan variere med alder, kjønn og andre samtidige medisinske tilstander. Det er nødvendig at en lege vurderer den enkelte pasients kliniske forløp og tilstand.

For pediatriske pasienter er anbefalt hemoglobinkonsentrasjon i området mellom 9,5 g/dl og 11 g/dl (5,9 til 6,8 mmol/l). Silapo bør administreres for å øke hemoglobin til maksimalt 11 g/dl (6,8 mmol/l). En økning i hemoglobinet på mer enn 2 g/dl (1,25 mmol/l) i løpet av en periode på fire uke bør unngås. Dersom det skjer bør dosen justeres i henhold til gitte retningslinjer.

Pasientene bør overvåkes nøye for å sikre at den laveste godkjente dosen av Silapo blir brukt, for å gi tilstrekkelig kontroll med symptomene på anemi.

Behandlingen med Silapo inndeles i to stadier – korrigerings- og vedlikeholdsfase.

Hos pediatriske pasienter i hemodialyse der intravenøs tilgang er lett tilgjengelig, er intravenøs administrering foretrukket.

#### Korrigeringsfase

Startdosen er 50 IE/kg intravenøst, 3 ganger i uka.

Om nødvendig økes eller reduseres dosen med 25 IE/kg (3 ganger i uka) til ønsket hemoglobinkonsentrasjon i området 9,5 g/dl til 11 g/dl (5,9 til 6,8 mmol/l) nås (dette bør gjøres trinnvis i intervaller på minst fire uker).



### Vedlikeholdsfase

Hensiktsmessig dosejustering skal foretas for å opprettholde hemoglobinverdier innenfor ønsket konsentrasjon i området mellom 9,5 g/dl og 11 g/dl (5,9 til 6,8 mmol/l).

Barn under 30 kg behøver generelt høyere vedlikeholdsdose enn barn over 30 kg og voksne. Følgende vedlikeholdsdoser ble observert i kliniske studier etter 6 måneders behandling.

Vekt (kg)	Dose (IE/kg gitt 3 ganger i uka)	
	Median	Vanlig vedlikeholdsdose
<10	100	75–150
10–30	75	60–150
>30	33	30–100

Pediatrike pasienter med svært lavt hemoglobin (<6,8 g/dl eller <4,25 mmol/l) kan ha behov for høyere vedlikeholdsdoser enn pasienter som har høyere utgangsnivå (>6,8 g/dl eller >4,25 mmol/l).

### **Anemi hos pasienter med kronisk nyresvikt før oppstart av dialyse eller i peritonealdialyse**

Sikkerhet og effekt av Silapo hos pasienter med kronisk nyresvikt og anemi før oppstart av dialyse eller i peritonealdialyse er ikke fastslått. Nåværende tilgjengelige data ved subkutan bruk av epoietin alfa hos disse populasjonene er beskrevet i pkt. 5.1, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

### **Behandling av pediatrike pasienter med kjemoterapiindusert anemi**

Sikkerhet og effekt av Silapo hos pediatrike pasienter som får kjemoterapi, har ikke blitt fastslått (se pkt. 5.1).

### **Behandling av pediatrike, kirurgiske pasienter i et autologt predonasjonsprogram**

Sikkerhet og effekt av Silapo hos pediatrike pasienter har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

### **Behandling av pediatrike pasienter ved planlagt, større elektiv ortopedisk kirurgi**

Sikkerhet og effekt av Silapo hos pediatrike pasienter har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

### Administrasjonsmåte

Nødvendige forholdsregler må tas før håndtering eller administrering av legemidlet.

La Silapo-sprøyten stå til den når romtemperatur før bruk. Dette tar vanligvis mellom 15 og 30 minutter.

### **Behandling av symptomatisk anemi hos voksne pasienter med kronisk nyresvikt**

Intravenøs administrasjon av Silapo foretrekkes hos pasienter med kronisk nyresvikt hvor intravenøs tilgang er etablert (hemodialysepasienter).

I tilfeller hvor intravenøs tilgang ikke er etablert (pasienter som ennå ikke er i dialyse og peritonealdialysepasienter) kan Silapo administreres som en subkutan injeksjon.

### **Behandling av voksne pasienter med kjemoterapiindusert anemi**

Silapo bør administreres som en subkutan injeksjon.

### **Behandling av voksne kirurgiske pasienter i et autologt predonasjonsprogram**

Silapo bør administreres intravenøst.

### **Behandling av voksne pasienter ved planlagt, større elektiv ortopedisk kirurgi**

Silapo bør administreres som en subkutan injeksjon.

### ***Behandling av voksne pasienter med lav- eller middels-1-risiko MDS***

Silapo bør administreres som en subkutan injeksjon.

### ***Behandling av symptomatisk anemi hos pediatriske hemodialysepasienter med kronisk nyresvikt***

Intravenøs administrasjon av Silapo foretrekkes hos pediatriske pasienter med kronisk nyresvikt hvor intravenøs tilgang er etablert (hemodialysepasienter).

#### ***Intravenøs administrasjon***

Administreres over minst 1 til 5 minutter, avhengig av total dose. Ved hemodialyse kan en bolusinjeksjon gis under dialysen via en egnet veneport i dialyseslangen. Alternativt kan injeksjonen gis avslutningsvis via fistelnålen, etterfulgt av 10 ml isotont saltvann for å skylle tube samt sikre tilfredsstillende injeksjon av medikamentet (se Dosering, *Voksne hemodialysepasienter*).

Dersom influensalignende symptomer opptrer bør administrasjonstiden forlenges (se pkt. 4.8).

Silapo skal ikke gis som infusjon eller sammen med andre legemiddelopløsninger (se pkt. 6.6 for ytterligere informasjon).

#### ***Subkutan administrasjon***

Som hovedregel bør maksimalt 1 ml oppløsning settes på hvert injeksjonssted. Ved større volum bør dosen fordeles med injeksjon på flere steder.

Injeksjoner bør gis i lår, overarm eller fremre bukvegg.

I situasjoner der legen bestemmer at en pasient eller omsorgsperson trygt kan administrere Silapo subkutant på egenhånd, bør det gis instruksjon om riktig dosering og administrasjonsmåte.

Som med alle injeksjonspreparater, må man sjekke at det ikke er partikler i oppløsningen eller fargeforandringer.

“Instruksjoner for hvordan du selv injiserer Silapo” finnes på pkt. 3 av pakkingsvedlegget.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Pasienter som utvikler erythroplasi (pure red cell aplasia – PRCA) under behandling med erythropoietin, skal ikke bruke Silapo eller noe annet erythropoietin (se pkt. 4.4).

Ukontrollert hypertensjon.

Alle kontraindikasjoner i forbindelse med autologe bloddonasjonsprogrammer skal overholdes for pasienter som behandles med Silapo.

Bruk av Silapo hos pasienter som skal gjennomgå planlagt, større elektiv ortopedisk operasjon og som ikke deltar i et autologt bloddonasjonsprogram, er kontraindisert hvis alvorlig koronarsykdom, perifer artriell, caroticus- eller cerebral karsykdom foreligger, dette inkluderer også pasienter med nylig gjennomgått hjerteinfarkt eller hjerneslag.

Kirurgiske pasienter som av forskjellige årsaker ikke kan motta tilstrekkelig tromboseprofylakse.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### ***Generelt***

Hos alle pasienter som får Silapo, skal blodtrykket følges nøye og kontrolleres etter behov. Silapo brukes med forsiktighet ved ubehandlet, utilfredsstillende kontrollert eller vanskelig regulerbar

hypertensjon. Oppstart av eller økt antihypertensiv behandling kan være nødvendig. Hvis blodtrykket ikke kan kontrolleres bør behandling med Silapo stanses.

Hypertensiv krise med encefalopati og anfall med behov for øyeblikkelig legehjelp og intensiv medisinsk behandling, har også forekommet ved behandling med epoetin alfa hos pasienter som tidligere hadde normalt eller lavt blodtrykk. Man bør være særlig oppmerksom på plutselige stikkende migrenelignende hodepine, som kan være et varselsignal (se pkt. 4.8).

Silapo bør brukes med forsiktighet hos pasienter med epilepsi, anamnese med krampeanfallet eller medisinske tilstander forbundet med disposisjon for krampeaktivitet, som CNS-infeksjoner og hjernemetastaser.

Silapo bør brukes med forsiktighet hos pasienter med kronisk leversvikt. Sikkerheten til Silapo har ikke blitt fastslått hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Det er sett økt insidens av trombovaskulære hendelser (TVE) hos pasienter som får ESAs (se pkt. 4.8). Dette omfatter venøse og arterielle tromboser og emboli (inkludert noen med dødelig utfall), som dyp venetrombose, lungeemboli, retinal trombose og hjerteinfarkt. I tillegg har cerebrovaskulære hendelser (inkludert cerebralt infarkt, cerebral blødning og transitorisk iskemisk anfall) vært rapportert.

Risikoen for TVEs skal vurderes nøye opp mot fordelene ved behandling med Silapo, spesielt hos pasienter med underliggende risikofaktorer for TVE, inkludert overvekt og anamnese med TVEs (f.eks. dyp venetrombose, lungeemboli og cerebrovaskulær hendelse).

Hemoglobinnivået bør overvåkes nøye hos alle pasienter på grunn av en mulig økt risiko for tromboemboliske hendelser og dødelig utfall når pasienter med hemoglobinnivåer som overstiger konsentrasjonsområdet for bruksindikasjonen behandles.

En moderat doseavhengig økning i antall blodplater innen normalområdet kan forekomme ved behandling med Silapo. Økningen går tilbake ved fortsatt behandling. I tillegg er det rapportert om trombocytemi over normalområdet. Trombocytter anbefales monitorert regelmessig de første 8 ukene av behandlingen.

Alle andre årsaker til anemi (jern-, folat- eller vitamin B<sub>12</sub>-mangel, aluminiumforgiftning, infeksjon eller inflammasjon, blodtap, hemolyse og enhver form for beinmargsfibrose) bør undersøkes og behandles før start av behandling med Silapo, og når det besluttes å øke dosen. I de fleste tilfeller vil serum-ferritin-verdiene synke samtidig med økningen i samlet cellevolum. For å sikre optimal respons på Silapo, bør en forsikre seg om at pasienten har adekvate jerndepoter og gi jerntilskudd ved behov (se pkt. 4.2):

- Pasienter med kronisk nyresvikt og serum-ferritin < 100 ng/ml bør få jerntilskudd (200 til 300 mg peroralt elementært jern per dag til voksne og 100 til 200 mg /dag til barn).
- Cancerpasienter med transferrinmetning under 20 % bør få jerntilskudd (peroralt elementært jern 200 til 300 mg/dag).
- Pasienter i et autologt predonasjonsprogram bør få jerntilskudd (peroralt elementært jern 200 mg/dag) i flere uker før start av den autologe donasjonen, for å oppnå høye jerndepoter før start av behandling med Silapo, og gjennom hele behandlingen med Silapo.
- Pasienter som skal gjennomgå planlagt, større elektiv ortopedisk kirurgi bør få jerntilskudd (peroralt elementært jern 200 mg/dag) gjennom hele behandlingen med Silapo. Hvis mulig bør jerntilskudd gis før start av Silapo-behandlingen for å oppnå tilstrekkelige jerndepoter.

Svært sjeldent er det observert utvikling eller forverring av porfyri hos epoetin alfa-behandelnde pasienter. Silapo bør brukes med forsiktighet hos pasienter med porfyri.

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs), inkludert Stevens-Johnson syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN), som kan være livstruende eller dødelig, har blitt rapportert i forbindelse med epoetinbehandling. Mer alvorlige tilfeller har blitt observert med langtidsvirkende epoetiner.

Ved forskrivning bør pasienten bli informert om tegn og symptomer og behandlingen bør følges nøye opp med tanke på hudreaksjoner. Hvis tegn og symptomer på slike reaksjoner oppstår, bør Silapo seponeres umiddelbart og en alternativ behandling vurderes.

Hvis pasienten har utviklet en alvorlig hudreaksjon, som SJS eller TEN etter bruk av Silapo, så skal ikke behandling med Silapo på noe tidspunkt startes opp igjen hos denne pasienten.

For å forbedre ESAs sporbarhet skal handelsnavnet og batchnummeret til forskrevet ESA registreres (eller oppgis) i pasientjournalen.

Dersom en pasient skal bytte fra en ESA til en annen, må det skje under egnet tilsyn.

#### Erytroaplasi (Pure Red Cell Aplasia/PRCA)

Antistoff-mediert erytroaplasi (PRCA) er rapportert etter måneder til år med behandling med epoetiner, hovedsakelig hos pasienter med kronisk nyresvikt. Tilfeller er også rapportert hos pasienter med hepatitt C behandlet med interferon og ribavirin, når ESA brukes samtidig. Silapo er ikke godkjent ved behandling av anemi ved hepatitt C.

Hos pasienter som utvikler plutselig terapivikt i form av reduksjon i hemoglobin (1 til 2 g/dl per måned), med økende transfusjonsbehov, bør retikulocytter telles og typiske årsaker til manglende respons utredes (f.eks. jern-, folat eller vitamin B12-mangel, aluminiumintoksikasjon, infeksjon eller inflammasjon, blodtap, hemolyse og enhver form for beinmargsfibrose).

Et paradoksalt hemoglobinfall og utvikling av alvorlig anemi med lavt retikulocytall bør medføre seponering av behandling med Silapo og bestemmelse av anti-erytropoietinantistoff. En beinmargundersøkelse bør også vurderes for diagnostisering av PRCA.

Annen ESA-behandling bør ikke startes grunnet fare for kryssreaksjon.

#### Behandling av symptomatisk anemi hos voksne og barn med kronisk nyresvikt

Pasienter med kronisk nyresvikt som behandles med Silapo bør få målt hemoglobinnivået regelmessig inntil et stabilt nivå er nådd, og deretter periodevis.

Hos pasienter med kronisk nyresvikt bør det tilstrebes en Hb-økning på ca 1 g/dl (0,62 mmol/l) per måned, og for å redusere risiko for hypertensjon bør Hb-økningen ikke overstige 2 g/dl (1,25 mmol/l) per måned.

Hos pasienter med kronisk nyresvikt, bør hemoglobinkonsentrasjonen under vedlikeholdsbehandlingen ikke overstige den øvre grensen for konsentrasjonsområdet for hemoglobin, som anbefalt under pkt. 4.2. I kliniske studier ble det sett en økt risiko for dødsfall og alvorlige kardiovaskulære hendelser når ESA ble administrert for å oppnå et hemoglobinkonsentrasjonsnivå på mer enn 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrollerte kliniske studier har ikke vist signifikante fordeler som kan tilskrives administrasjonen av epoetiner når hemoglobinkonsentrasjonen ble økt ut over det nivået som er nødvendig for å kontrollere symptomer på anemi og unngå blodoverføring.

Det bør utvises forsiktighet ved doseøkning av Silapo hos pasienter med kronisk nyresvikt da høye kumulative epoetindoser kan være forbundet med økt risiko for mortalitet, alvorlige kardiovaskulære og cerebrovaskulære hendelser. Hos pasienter med dårlig hemoglobinrespons på epoetiner bør alternative forklaringer for den dårlige responsen vurderes (se pkt. 4.2 og 5.1).

Pasienter med kronisk nyresvikt som behandles med Silapo via subkutan administrasjon bør monitoreres regelmessig for manglende effekt, definert som manglende eller redusert respons på Silapo-behandling hos pasienter som tidligere har respondert på slik behandling. En slik tilstand karakteriseres av vedvarende reduksjon i hemoglobin til tross for økning i Silapo-dose (se pkt. 4.8).

Det er mulig at adekvat hemoglobinnivå ikke opprettholdes hos enkelte pasienter med lange doseringsintervaller (sjeldnere enn én gang per uke) med Silapo (se pkt. 5.1), slik at økt dose av Silapo kan være nødvendig. Hemoglobinnivået bør overvåkes regelmessig.

Shunttromboser har forekommet hos hemodialysepasienter, særlig hos de som har en tilbøyelighet for hypotensjon eller hos de som har komplikasjoner med den arteriovenøse fistelen (f.eks. stenose, aneurismer etc). Det er anbefalt med tidlig kontroll av shunten og tromboseprofylakse ved f.eks. administrasjon av acetylsalisylsyre hos disse pasientene.

Isolerte tilfeller av hyperkalemi er observert, men årsakssammenheng er ikke fastlagt. Hos pasienter med kronisk nyresvikt bør serum-elektrolytter følges nøye. Ved forhøyet eller stigende kaliumnivå må man vurdere midlertidig stans i behandlingen med Silapo inntil kaliumnivået er korrigert, foruten å gi den nødvendige behandling av hyperkalemien.

Grunnet øket hematokritt under behandling med Silapo kan det være nødvendig med hyppig justering av heparindosen under hemodialysen. Ekstrakorporal koagulasjon i dialyseapparatet kan forekomme hvis heparindosen ikke er optimal.

Basert på informasjon tilgjengelig pr. idag er korrigering av anemi med Silapo hos pasienter med nyresvikt, og som ennå ikke har startet opp med dialyse, ikke forbundet med aksellerert utvikling av nyresvikt.

#### Behandling av pasienter med kjemoterapiindusert anemi

Cancerpasienter som behandles med Silapo bør få målt hemoglobinnivået regelmessig inntil et stabilt nivå er nådd, og deretter periodevis.

Epoetiner er vekstfaktorer som primært stimulerer produksjonen av røde blodceller. Erythropoetinreseptorer kan uttrykkes på overflaten av forskjellige tumorceller. Som for alle vekstfaktorer er det en bekymring for at epoetiner kan stimulere veksten av tumorer.

Det kan ikke utelukkes at ESAs har betydning for tumorprogresjon eller redusert progresjonsfri overlevelse. I kontrollerte kliniske studier har bruken av epoetin alfa og andre ESA vært forbundet med redusert lokoregional kontroll av tumor eller redusert total overlevelse:

- redusert lokoregional kontroll hos pasienter med avansert cancer i hode- og nakkeregionen som får stråleterapi, når administrert for å oppnå et hemoglobinkonsentrasjonsnivå på mer enn 14 g/dl (8,7 mmol/l),
- redusert total overlevelse og flere dødsfall som følge av sykdomsprogresjon etter 4 måneder når ESA ble administrert for å oppnå et hemoglobinkonsentrasjonsområde på 12 til 14 g/dl (7,5 til 8,7 mmol/l) hos pasienter med metastaserende brystcancer som fikk kjemoterapi,
- økt risiko for død når administrert for å oppnå et hemoglobinkonsentrasjonsnivå på 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos pasienter med aktiv malign sykdom som verken fikk kjemoterapi eller strålebehandling. ESA er ikke indisert for bruk i denne pasientpopulasjonen,
- i en primær analyse ble det observert 9 % økning i risiko for tumorprogresjon eller dødsfall i gruppen behandlet med epoetin alfa pluss SOC og en 15 % økt risiko, som ikke kan utelukkes statistisk, hos pasienter med metastaserende brystcancer behandlet med kjemoterapi når de fikk administrert epoetin zeta for å oppnå et hemoglobinkonsentrasjonsområde på 10 til 12 g/dl (6,2 til 7,5 mmol/l).

På bakgrunn av dette bør den foretrukne behandling av anemi hos kreftpasienter i noen kliniske situasjoner være blodoverføring. Avgjørelsen om å gi behandling med rekombinant erythropoetin bør baseres på en vurdering av fordeler og ulemper, som gjøres i samråd med pasienten og baseres på den spesifikke kliniske konteksten. Faktorer som bør vurderes er type tumor og det stadiet den er i, graden av anemi, forventet levetid, omgivelsene som pasienten behandles i og hva som foretrekkes av pasienten (se pkt. 5.1).

Hos cancerpasienter som får kjemoterapi (og som kan trenge transfusjon), er det viktig å ta i betraktning at behandlingseffekten av Silapo med forekomst av erythropoetin-induserte røde blodceller, ikke kan forventes før etter 2 til 3 uker.

#### Kirurgipasienter i et autologt predonasjonsprogram

Alle advarsler og forsiktighetsregler i forbindelse med autologe predonasjonsprogram skal overholdes. Spesielt gjelder dette rutinemessig erstatning av væskevolum.

#### Pasienter som skal gjennomgå større elektiv ortopedisk kirurgi

God blodhåndteringspraksis bør alltid følges i forbindelse med kirurgi.

Pasienter som skal gjennomgå planlagt, større, elektiv ortopedisk kirurgi bør gis adekvat tromboseprofylakse, da trombotiske og vaskulære komplikasjoner kan oppstå hos kirurgiske pasienter, særlig hos pasienter med underliggende kardiovaskulær sykdom. I tillegg skal det tas særlige forholdsregler hos pasienter som er disponert for utvikling av dyp venetrombose.

Videre kan man ikke utelukke muligheten for at Silapo-behandling av pasienter med utgangshemoglobin på >13 g/dl (>8,1 mmol/l) kan være forbundet med en økt risiko for postoperative trombotiske/vaskulære komplikasjoner. Silapo bør derfor ikke gis til pasienter med en initial hemoglobin på >13 g/dl (>8,1 mmol/l).

Dette legemidlet inneholder opptil 0,5 mg fenylalanin i hver doseenhet. Fenylalanin kan være skadelig for pasienter med PKU (fenylketonuri/Føllings sykdom), en sjelden, arvelig sykdom hvor kroppen ikke klarer å bryte ned aminosyren fenylalanin som derfor hoper seg opp.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver doseenhet, og er så godt som "natriumfritt".

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Det er ikke vist at behandling med erythropoietin påvirker metabolismen til andre legemidler.

Legemidler som reduserer erythropoiesen kan redusere responsen på Silapo.

Siden ciklosporin bindes til røde blodlegemer gir det mulighet for interaksjon. Hvis Silapo gis samtidig med ciklosporin, bør nivået av ciklosporin i blodet monitoreres og dosen av ciklosporin justeres når hematokrit øker.

Det er ikke påvist at det er noen interaksjon mellom epoetin zeta og G-CSF eller GM-CSF med hensyn til hematologisk differensiering eller proliferering i *in vitro*-studier på tumorbiopsi-prøver.

Hos kvinnelige voksne pasienter med metastaserende brystcancer påvirket ikke samtidig subkutan administrasjon av epoetin zeta 40 000 IE/ml og trastuzumab 6 mg/kg farmakokinetikken til trastuzumab.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

#### Graviditet

Det finnes ingen eller begrenset mengde data på bruk av epoetin hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Derfor skal Silapo bare brukes ved graviditet dersom den potensielle nytten oppveier den potensielle risikoen for fosteret. Bruk av Silapo anbefales ikke til gravide kirurgipasienter som deltar i autolog predonasjon av blod.

#### Amming

Det er ikke kjent om eksogen epoetin zeta blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Silapo skal brukes med forsiktighet hos ammende kvinner. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Silapo skal avsluttes/avstås fra.

Bruk av Silapo er ikke anbefalt til ammede kirurgipasienter som deltar i et program for autolog predonasjon av blod.

#### Fertilitet

Det finnes ingen studier som undersøker den potensielle effekten av Silapo på kvinners eller menns fertilitet.

#### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner**

Det er ikke utført studier som undersøker effekten på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

#### **4.8 Bivirkninger**

##### Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Den hyppigste bivirkningen under behandling med epoetin zeta er doseavhengig økning i blodtrykket eller forverring av eksisterende hypertensjon. Blodtrykket skal kontrolleres, spesielt i oppstarten av behandlingen (se pkt. 4.4).

De vanligste bivirkningene som er sett med epoetin alfa i kliniske studier er diaré, kvalme, oppkast, feber og hodepine. Influensalignende sykdom kan forekomme, særlig ved oppstart av behandlingen.

Tette luftveier som omfattet tilfeller av tette øvre luftveier, nesetetthet og nasofaryngitt, er rapportert i studier med lengre doseringsintervall hos voksne pasienter med nedsatt nyrefunksjon som ennå ikke er i dialyse.

Det er sett økt insidens av trombovaskulære hendelser (TVE) hos pasienter som får ESAs (se pkt. 4.4).

##### Bivirkningstabell

Blant totalt 3417 forsøkspersoner i 25 randomiserte, dobbeltblindede studier med placebo eller standardbehandling som kontroll, ble samlet sikkerhetsprofil for epoetin alfa evaluert hos 2094 anemiske forsøkspersoner. Det ble inkludert 228 epoetin alfa-behandlede forsøkspersoner med kronisk nyresvikt i 4 studier (2 studier før dialyse [N=131 eksponerte forsøkspersoner med kronisk nyresvikt] og 2 i dialyse [N=97 eksponerte forsøkspersoner med kronisk nyresvikt]), 1404 eksponerte forsøkspersoner med cancer i 16 studier med kjemoterapiindusert anemi, 147 eksponerte forsøkspersoner i 2 studier med autolog bloddonasjon, 213 eksponerte forsøkspersoner i 1 studie i forbindelse med kirurgi og 102 eksponerte forsøkspersoner i 2 MDS-studier. Bivirkninger rapportert av  $\geq 1\%$  av forsøkspersonene behandlet med epoetin alfa i disse studiene er vist i tabellen nedenfor.

Frekvensestimat: Svært vanlige ( $>1/10$ ); vanlige ( $>1/100$  til  $<1/10$ ); mindre vanlige ( $>1/1000$  til  $<1/100$ ); sjeldne ( $>1/10\ 000$  til  $<1/1000$ ); svært sjeldne ( $<1/10\ 000$ ), ikke kjent (hyppighet kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

<b>MedDRA organklassifisering (SOC)</b>	<b>Bivirkning (foretrukket betegnelse)</b>	<b>Frekvens</b>
<b><i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i></b>	Erytroplasi (pure red cell aplasia) <sup>3</sup> , Trombocytomi	Sjeldne
<b><i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i></b>	Hyperkalemi <sup>1</sup>	Mindre vanlige
<b><i>Forstyrrelser i immunsystemet</i></b>	Overfølsomhet <sup>3</sup>	Mindre vanlige
	Anafylaktisk reaksjon <sup>3</sup>	Sjeldne
<b><i>Nevrologiske sykdommer</i></b>	Hodepine	Vanlige
	(Epileptisk) anfall	Mindre vanlige
<b><i>Karsykdommer</i></b>	Hypertensjon, Venøs og arteriell trombose <sup>2</sup>	Vanlige
	Hypertensiv krise <sup>3</sup>	Ikke kjent

MedDRA organklassifisering (SOC)	Bivirkning (foretrukket betegnelse)	Frekvens
<b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>	Hoste	Vanlige
	Tette luftveier	Mindre vanlige
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>	Diaré, Kvalme, Oppkast	Svært vanlige
<b>Hud- og underhudssykdommer</b>	Utslett	Vanlige
	Urtikaria <sup>3</sup>	Mindre vanlige
	Angionevrotisk ødem <sup>3</sup>	Ikke kjent
<b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>	Artralgi, Skjelettsmerter, Myalgi, Smerter i ekstremiteter	Vanlige
<b>Medfødte og familiære/genetiske sykdommer</b>	Akutt porfyri <sup>3</sup>	Sjeldne
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b>	Pyreksi	Svært vanlige
	Frysninger, Influensaliknende sykdom, Reaksjoner på injeksjonsstedet, Perifert ødem	Vanlige
	Ineffektivt legemiddel <sup>3</sup>	Ikke kjent
<b>Undersøkelser</b>	Anti-erythropoetin antistoff positiv	Sjeldne

<sup>1</sup> Vanlig ved dialyse

<sup>2</sup> Omfatter arterielle og venøse, fatale og ikke-fatale hendelser, som dyp venetrombose, lungeemboli, retinal trombose, arteriell trombose (inkludert hjerteinfarkt), cerebrovaskulære hendelser (inkludert cerebralt infarkt og cerebral blødning), transitorisk iskemisk anfall og shunttrombose (inkludert dialyseutstyret) samt trombose i arteriovenøs shuntaneurisme

<sup>3</sup> Omtalt i avsnittet nedenfor og/eller i pkt. 4.4

#### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Overfølsomhetsreaksjoner, inkludert tilfeller av utslett (inkludert urtikaria), anafylaktiske reaksjoner og angionevrotisk ødem, er rapportert (se pkt. 4.4).

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs), inkludert Stevens-Johnson syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN), som kan være livstruende eller dødelig, har blitt rapportert i forbindelse med epoetinbehandling (se pkt. 4.4).

Hypertensiv krise med encefalopati og anfall med behov for øyeblikkelig legehjelp og intensiv medisinsk behandling har forekommet ved behandling med epoetin alfa, også hos pasienter som tidligere hadde normalt eller lavt blodtrykk. Man bør være særlig oppmerksom på plutselig stikkende migrenelignende hodepine som et mulig varselsignal (se pkt. 4.4).

Antistoffmediert erythroaplasi er rapportert i svært sjeldne tilfeller, <1/10 000 tilfeller per pasientår, etter måneder til år med behandling med epoetin zeta (se pkt. 4.4). Flere tilfeller har blitt rapportert ved subkutan administrasjon sammenlignet med i.v. administrasjon.

#### Voksne pasienter med lavrisiko eller middels-1-risiko MDS

I den randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte multisenterstudien fikk 4 (4,7 %) forsøkspersoner TVE-er (plutselig dødsfall, iskemisk slag, embolisme eller flebitt). Alle TVE-ene forekom i epoetin alfa-gruppen og i studiens første 24 uker. Tre ble bekreftet som TVE, og i det siste tilfellet (plutselig dødsfall) ble tromboembolisk hendelse ikke bekreftet. To forsøkspersoner hadde signifikante risikofaktorer (atrieflimmer, hjertesvikt og tromboflebitt).

#### Pediatrik populasjon med kronisk nyresvikt i hemodialyse

Eksposering av pediatrike hemolysepasienter med kronisk nyresvikt i kliniske studier og etter markedsføring er begrenset. Ingen pediatrikespesifikke bivirkninger som ikke er nevnt tidligere i tabellen over, eller som ikke kunne tilskrives underliggende sykdom, ble rapportert hos denne populasjonen.



### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

## **4.9 Overdosering**

Den terapeutiske marginen for erytropoietiner er svært vid. Overdosering av erytropoietin kan gi effekter som er en fortsettelse av de farmakologiske effektene av hormonet. Årelating kan gjøres hvis svært høye hemoglobinnivåer forekommer. Tilleggsbehandling bør gis etter behov.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre midler mot anemi, erytropoietin  
ATC-kode: B03XA01

Silapo er et biotilsvarende ("biosimilar") legemiddel. Detaljert informasjon er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

### Virkningsmekanisme

Erytropoietin (EPO) er et glykoproteinhormon som primært dannes i nyrene som respons på oksygenmangel, og er nøkkelregulatoren ved produksjon av røde blodlegemer. EPO er involvert i alle faser av erytroid utvikling og har sin hovedeffekt på erytroidforløpere. Etter at EPO bindes til sin reseptor på celleoverflaten, aktiveres signaloverføringsveier som interfererer med apoptose og stimulerer erytroid celleproliferasjon. Rekombinant humant EPO (epoetin zeta), uttrykt i ovarieceller fra kinesisk hamster, har en sekvens på 165 aminosyrer identisk med EPO fra human urin, og det er umulig å skille disse to i funksjonelle analyser. Erytropoietins molekylvekt er 32 000 til 40 000 dalton.

Erytropoietin er en vekstfaktor som primært stimulerer produksjonen av røde blodlegemer. Erytropoietinreseptorer kan uttrykkes på overflaten av forskjellige tumorceller.

### Farmakodynamiske effekter

#### *Friske forsøkspersoner*

Etter enkelt doser (20 000 til 160 000 IE subkutan) av epoetin alfa ble det observert en doseavhengig respons på de undersøkte farmakodynamiske markørene, inkludert retikulocytter, røde blodlegemer og hemoglobin. En klar konsentrasjon-tid-profil med topp og tilbakegang til baseline ble observert for endringer i prosentandel av retikulocytter. En mindre klar profil ble observert for røde blodlegemer og hemoglobin. Generelt økte alle farmakodynamiske markører lineært med dosen og nådde maksimal respons ved de høyeste dosenivåene.

Ytterligere farmakodynamiske studier undersøkte 40 000 IE én gang per uke mot 150 IE/kg 3 ganger per uke. Til tross for forskjeller i konsentrasjon-tid-profilene var den farmakodynamiske responsen (målt som endringer i prosentandel retikulocytter, hemoglobin og totalt antall røde blodlegemer) tilsvarende ved disse doseringene. Ytterligere studier sammenlignet behandling med epoetin alfa 40 000 IE én gang per uke med dosering fra 80 000 til 120 000 IE subkutan annenhver uke. Basert på resultater fra disse farmakodynamiske studiene hos forsøkspersoner synes behandling med 40 000 IE én gang per uke å være mer effektiv i produksjon av røde blodlegemer enn behandling annenhver uke til tross for at det ble observert tilsvarende retikulocyttoproduksjon ved dosering én gang per uke og annenhver uke.

### Kronisk nyresvikt

Epoetin alfa er vist å stimulere erytropoiese hos anemiske pasienter med kronisk nyresvikt, inkludert pasienter i dialyse og før dialysebehandling. Første holdepunkt for respons på epoetin alfa er en

økning i antall retikulocytter innen 10 dager, etterfulgt av en økning i antall røde blodlegemer, hemoglobin og hematokritt, vanligvis innen 2 til 6 uker. Hemoglobinresponsen varierer mellom pasienter og kan påvirkes av jerndepoter og nærvær av samtidige medisinske problemer.

#### Kjemoterapiindusert anemi

Epoetin alfa administrert 3 ganger per uke eller én gang per uke er vist å øke hemoglobin og redusere behovet for blodtransfusjon etter første behandlingsmåned hos anemiske cancerpasienter som får kjemoterapi.

I en studie som sammenlignet doseringsregimene 150 IE/kg 3 ganger pr. uke og 40 000 IE én gang per uke hos friske forsøkspersoner og hos anemiske cancerpasienter, var tidsprofilen for endring i prosentandelen av retikulocytter, hemoglobin og totalt antall røde blodlegemer tilsvarende for de to doseringsregimene hos både friske forsøkspersoner og anemiske cancerpasienter. AUC for de respektive farmakodynamiske parametre var tilsvarende for doseringsregimene 150 IE/kg 3 ganger per uke og 40 000 IE én gang per uke hos friske forsøkspersoner og hos anemiske cancerpasienter.

#### Voksne, kirurgiske pasienter i et autologt predonasjonsprogram

Epoetin alfa er vist å stimulere produksjonen av røde blodlegemer og øke utbyttet av autolog bloddonasjon samt begrense hemoglobinfallet hos voksne pasienter som skal gjennomgå planlagt, større elektiv kirurgi, og som ikke forventes å deponere sitt totale perioperative blodbehov. Størst effekt ble observert hos pasienter med lavt hemoglobin ( $\leq 13$  g/dl : 8,1 mmol/l).

#### Behandling av voksne pasienter ved planlagt, større elektiv ortopedisk kirurgi

Hos pasienter som skal gjennomgå planlagt, større elektiv ortopedisk kirurgi og som har hemoglobin før behandling  $>10$  til  $\leq 13$  g/dl, har epoetin alfa vist å redusere risikoen for å få allogene transfusjoner og påskynde erytroid restituering (økt hemoglobinnivå, hematokrittnivå og antall retikulocytter).

#### Klinisk effekt og sikkerhet

##### Kronisk nyresvikt

Epoetin alfa er undersøkt i kliniske studier med voksne anemiske pasienter med kronisk nyresvikt, inkludert pasienter i dialyse og før dialysebehandling, for å behandle anemi og holde hematokrittkonsentrasjonen innenfor målområdet på 30 til 36 %.

Ved startdoser i kliniske studier på 50 til 150 IE/kg tre ganger per uke, responderte ca. 95 % av pasientene med en klinisk signifikant hematokritttøkning. Etter ca. to måneders behandling var praktisk talt alle pasienter transfusjonsuavhengige. Når målet for hematokrittverdien var nådd ble vedlikeholdsdosen justert individuelt for hver pasient.

I de tre største kliniske studiene utført med voksne dialysepasienter var median vedlikeholdsdose nødvendig for å holde hematokrittverdien mellom 30 og 36 %, ca. 75 IE/kg gitt tre ganger per uke.

En dobbeltblindet, placebokontrollert, multisenterstudie av livskvalitet hos pasienter med kronisk nyresvikt i hemodialyse, viste klinisk og statistisk signifikant bedring hos pasienter behandlet med epoetin alfa sammenlignet med placebogruppen når fatigue, fysiske symptomer, relasjoner og depresjon (Kidney Disease Questionnaire) ble målt etter seks måneders behandling. Pasienter i gruppen behandlet med epoetin alfa ble også inkludert i en åpen forlengelse av studien som viste at den forbedrede livskvaliteten vedvarte i ytterligere 12 måneder.

##### Voksne nyresviktpasienter som ennå ikke har påbegynt dialysebehandling

I kliniske studier utført med pasienter med kronisk nyresvikt som ikke fikk dialyse, behandlet med epoetin alfa, var gjennomsnittlig behandlingstid nesten fem måneder. Disse pasientene responderte på epoetin alfa-behandling på en tilsvarende måte som observert hos dialysepasienter. Nyresviktpasienter som ikke fikk dialyse viste en doseavhengig og vedvarende økning i hematokritt når epoetin alfa ble administrert intravenøst eller subkutant. Det ble registrert tilsvarende økning i hematokritt når epoetin alfa ble administrert via disse to administrasjonsveiene. Dessuten er det vist at epoetin alfa-doser fra 75 til 150 IE/kg per uke opprettholder en hematokrittverdi på 36 til 38 % i inntil seks måneder.

I 2 studier med lange doseringsintervaller med epoetin alfa (3 ganger per uke, én gang per uke, én gang annenhver uke og én gang hver 4. uke) ble adekvat hemoglobinnivå ikke opprettholdt hos enkelte pasienter med lange doseringintervaller; disse pasientene nådde protokolldefinerte seponeringskriterier for hemoglobin (0 % ved én gang per uke, 3,7 % ved én gang annenhver uke og 3,3 % ved én gang hver 4. uke).

En randomisert prospektiv studie (CHOIR) evaluerte 1432 anemiske pasienter med kronisk nyresvikt som ikke fikk dialyse. Pasientene fikk epoetin alfa-behandling med målet å opprettholde hemoglobinnivået på 13,5 g/dl (høyere enn anbefalt hemoglobinkonsentrasjon) eller 11,3 g/dl. En større kardiovaskulær hendelse (dødsfall, hjerteinfarkt, slag eller sykehusinnleggelse for kongestiv hjertesvik) inntraff hos 125 (18 %) av de 715 pasientene i gruppen med høy hemoglobin sammenlignet med 97 (14 %) av de 717 pasientene i gruppen med lav hemoglobin (risikoforhold [HR] 1,3, 95 % CI; 1,0; 1,7, p=0,03).

Sammenslåtte post-hoc-analyser av kliniske ESA-studier har blitt utført hos pasienter med kronisk nyresvikt (i dialyse, ikke i dialyse, med diabetes og uten diabetes). Det ble observert en tendens til økte risikoestimer for mortalitet uavhengig av årsak, kardiovaskulære og cerebrovaskulære hendelser forbundet med høyere kumulative ESA-doser uavhengig av diabetes- og dialysestatus (se pkt. 4.2 og 4.4).

#### *Behandling av pasienter med kjemoterapiindusert anemi*

Epoetin alfa er undersøkt i kliniske studier med voksne anemiske cancerpasienter med lymfoide og solide tumorer og pasienter behandlet med forskjellige kjemoterapiregimer, inkludert platinabaserte og ikke-platinabaserte regimer. Disse studiene viste at epoetin alfa administrert 3 ganger per uke og én gang per uke økte hemoglobin og reduserte transfusjonsbehov etter den første behandlingsmåned hos anemiske cancerpasienter. I noen studier ble den dobbeltblindede fasen etterfulgt av en åpen fase hvor alle pasienter fikk epoetin alfa, og det ble observert en vedvarende effekt.

Det finnes holdepunkter for at pasienter med maligne hematologiske lidelser og solide tumorer responderer likt på epoetin alfa-behandling, og at pasienter med eller uten tumorinfiltrasjon i beinmargen responderer likt på epoetin alfa-behandling. Det ble vist sammenlignbar intensitet av kjemoterapi i epoetin alfa- og placebogrupperne i kjemoterapistudiene, med tilsvarende areal under nøytrofil-tid-kurven hos pasienter behandlet med epoetin alfa og placebo, samt tilsvarende andel pasienter i grupper behandlet med epoetin alfa og placebo hvor absolutt nøytrofiltall falt under 1000 og 500 celler/ $\mu$ l.

I en prospektiv, randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie hos 375 anemiske pasienter med ulike ikke-myeloide maligne lidelser behandlet med ikke-platinabasert kjemoterapi, var det en signifikant reduksjon av anemirelaterte sekveler (som fatigue, redusert energi og redusert aktivitetsnivå) målt etter følgende metoder og skalaer: Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia (FACT-An) generell skala, FACT-An fatigueskala og Cancer Linear Analogue Scale (CLAS). To andre mindre, randomiserte, placebokontrollerte studier lyktes ikke i å vise signifikant bedring av livskvalitetsparametre etter hhv. EORTC-QLQ-C30-skalaen eller CLAS.

Overlevelse og tumorprogresjon er undersøkt i fem store kontrollerte studier med totalt 2833 pasienter, hvorav fire studier var dobbeltblindede, placebokontrollerte, og én var en åpen studie. Studiene rekrutterte enten pasienter som ble behandlet med kjemoterapi (to studier) eller brukte pasientpopulasjoner hvor ESA ikke er indisert: anemi hos cancerpasienter som ikke får kjemoterapi og pasienter med cancer i hode- og nakke-regionen som får strålebehandling. Ønsket hemoglobinkonsentrasjonsnivå i to studier var  $> 13$  g/dl (8,1 mmol/l); i de tre andre studiene var den 12 til 14 g/dl (7.5 til 8.7 mmol/l). I den åpne studien var det ingen forskjell i total overlevelse mellom pasienter som ble behandlet med rekombinant humant erythropoetin og kontrollgruppen. I de fire placebokontrollerte studiene varierte hazard ratio for total overlevelse mellom 1,25 og 2,47, i favør av kontrollgruppen. Disse studiene har vist en konsekvent uforklarlig statistisk signifikant overdødelighet hos pasienter med anemi forbundet med ulike vanlige former for cancer som fikk rekombinant humant erythropoetin, sammenlignet med kontrollgruppen. Total overlevelse i studiene kunne ikke godt nok

forklares ut fra forskjellen i insidens av trombose og relaterte komplikasjoner mellom de som fikk rekombinant humant erythropoetin og de som var i kontrollgruppen.

Dataanalyse på pasientnivå er også gjennomført for mer enn 13 900 kreftpasienter (kjemoterapi, stråleterapi, kombinert kjemo- og stråleterapi eller ingen behandling) som deltok i 53 kontrollerte kliniske studier med flere epoetiner. Metaanalyse av data for total overlevelse ga et hazard ratio punkttestimat på 1,06 i favør av kontrollgruppen (95 % CI: 1,00; 1,12; 53 studier og 13 933 pasienter), og for kreftpasienter som fikk kjemoterapi var hazard ratio for total overlevelse 1,04 (95 % CI: 0,97; 1,11; 38 studier og 10 441 pasienter). Metaanalyser indikerer også konsistent en signifikant økt relativ risiko for tromboemboliske hendelser hos kreftpasienter som får rekombinant humant erythropoetin (se pkt. 4.4).

En randomisert, åpen, multisenterstudie ble gjennomført med 2098 anemiske kvinner med metastaserende brystcancer som fikk første- eller andrelinje kjemoterapi. Dette var en non-inferioritetsstudie designet for å utelukke en 15 % risiko for økning i tumorprogresjon eller dødsfall ved bruk av epoetin alfa pluss standardbehandling (standard of care; SOC) sammenlignet med kun SOC. Ved tidspunkt for klinisk databasestenging var median progresjonsfri overlevelse (PFS) basert på utprøvers vurdering av sykdomsprogresjon 7,4 måneder i hver gruppe (HR 1,09, 95 % CI: 0,99, 1,20), noe som indikerer at studiens mål ikke var nådd. Signifikant færre pasienter fikk transfusjon av røde blodlegemer i gruppen med epoetin alfa pluss SOC (5,8 % versus 11,4 %), men signifikant flere pasienter fikk trombotiske vaskulære hendelser i gruppen med epoetin alfa pluss SOC (2,8 % versus 1,4 %) sammenlignet med SOC-gruppen. Ved endelig analyse var 1653 dødsfall rapportert. Median totaloverlevelse i gruppen med epoetin alfa pluss SOC var 17,8 måneder sammenlignet med 18,0 måneder i gruppen med kun SOC (HR 1,07, 95 % CI: 0,97, 1,18). Median progresjonstid (TTP) basert på utprøvers vurdering av progressiv sykdom (PD) var 7,5 måneder i gruppen med epoetin alfa pluss SOC (HR 1,099, 95% CI: 0,998, 1,210). Median TTP basert på PD vurdert av en uavhengig komité (IRC) var 8,0 måneder i gruppen med epoetin alfa pluss SOC og 8,3 måneder i SOC-gruppen (HR 1,033, 95% CI: 0,924, 1,156).

#### Autologt predonasjonsprogram

Effekten av epoetin alfa med hensyn til å øke utbyttet av autolog bloddonasjon hos pasienter med lav hematokritt ( $\leq 39$  % uten underliggende jernmangelanemi) som skal gjennomgå planlagt, større ortopedisk kirurgi, ble undersøkt i en dobbeltblindet, placebokontrollert studie med 204 pasienter og en enkeltblindet placebokontrollert studie med 55 pasienter.

I den dobbeltblindede studien ble pasientene behandlet med epoetin alfa 600 IE/kg eller placebo intravenøst én gang daglig hver 3. til 4. dag i 3 uker (totalt 6 doser). I gjennomsnitt kunne pasienter behandlet med epoetin alfa deponere signifikant flere blodenheter (4,5 enheter) enn placebobehandlede pasienter (3,0 enheter).

I den enkeltblindede studien ble pasientene behandlet med epoetin alfa 300 IE/kg eller 600 IE/kg eller placebo intravenøst én gang daglig hver 3. til 4. dag i 3 uker (totalt 6 doser). Pasienter behandlet med epoetin alfa kunne også deponere signifikant flere blodenheter (epoetin alfa 300 IE/kg = 4,4 enheter, epoetin alfa 600 IE/kg = 4,7 enheter) enn placebobehandlede pasienter (2,9 enheter).

Epoetin alfa-behandling reduserte risikoen for eksponering for allogent blod med 50 % sammenlignet med pasienter som ikke fikk epoetin alfa.

#### Større elektiv ortopedisk kirurgi

Effekten av epoetin alfa (300 IE/kg eller 100 IE/kg) på eksponering for allogen blodtransfusjon ble undersøkt i en placebokontrollert, dobbeltblindet klinisk studie med voksne pasienter uten jernmangel som skulle gjennomgå større elektiv ortopedisk hoft- eller knekirurgi. Epoetin alfa ble administrert subkutant i 10 dager før operasjonen, på operasjonsdagen og i fire dager etter operasjonen. Pasientene ble stratifisert basert på hemoglobin ved baseline ( $\leq 10$  g/dl,  $>10$  til  $\leq 13$  g/dl og  $>13$  g/dl).

Epoetin alfa 300 IE/kg reduserte signifikant risikoen for allogen transfusjon hos pasienter med hemoglobin  $>10$  til  $\leq 13$  g/dl før behandling. Seksten prosent av pasientene behandlet med epoetin alfa

300 IE/kg, 23 % behandlet med epoetin alfa 100 IE/kg og 45 % behandlet med placebo hadde behov for transfusjon.

En åpen parallellgruppestudie med voksne forsøkspersoner uten jernmangel med hemoglobin  $\geq 10$  til  $\leq 13$  g/dl før behandling, som skulle gjennomgå planlagt, større elektiv ortopedisk hofte- eller knekirurgi, sammenlignet epoetin alfa 300 IE/kg subkutan daglig i 10 dager før operasjonen, på operasjonsdagen og i fire dager etter operasjonen, med epoetin alfa 600 IE/kg subkutan én gang per uke i 3 uker før operasjonen og på operasjonsdagen.

Fra før behandling til før operasjon var gjennomsnittlig økning i hemoglobin i gruppen med 600 IE/kg ukentlig (1,44 g/dl) dobbelt så stor som observert i gruppen med 300 IE/kg daglig (0,73 g/dl). Gjennomsnittlig hemoglobinverdi var tilsvarende i de to behandlingsgruppene i hele den postoperative perioden.

Den erytropoietiske responsen observert i de to behandlingsgruppene medførte tilsvarende transfusjonsandel (16 % i gruppen med 600 IE/kg ukentlig og 20 % i gruppen med 300 IE/kg daglig).

#### Behandling av voksne pasienter med lav- eller middels- 1-risiko MDS

En randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert multisenterstudie evaluerte effekt og sikkerhet av epoetin alfa hos voksne anemiske pasienter med lav- eller middels-1 risiko MDS.

Forsøkspersoner ble stratifisert etter nivået av erythropoetin i serum (sEPO) og tidligere transfusjonsstatus ved screening. De viktigste baselinekarakteristikkene for sjiktet  $<200$  mE/ml er vist i tabellen nedenfor.

<b>Baselinekarakteristikker for pasienter med sEPO <math>&lt;200</math> mE/ml ved screening</b>		
	Randomisert	
	Epoetin alfa	Placebo
Totalt (N) <sup>b</sup>	85 <sup>a</sup>	45
Screening sEPO $<200$ mE/ml (N)	71	39
Hemoglobin (g/l)		
N	71	39
Gjennomsnitt	92,1 (8,57)	92,1 (8,51)
Median	94,0	96,0
Område	(71, 109)	(69, 105)
95 % KI for gjennomsnitt	(90,1, 94,1)	(89,3, 94,9)
Tidligere transfusjoner		
N	71	39
Ja	31 (43,7 %)	17 (43,6 %)
$\leq 2$ RBC-enheter	16 (51,6 %)	9 (52,9 %)
$>2$ og $\leq 4$ RBC-enheter	14 (45,2 %)	8 (47,1 %)
$>4$ RBC-enheter	1 (3,2 %)	0
Nei	40 (56,3 %)	22 (56,4 %)

<sup>a</sup> én person hadde ikke sEPO-data

<sup>b</sup> i sjiktet  $\geq 200$  mE/ml var det 13 pasienter i epoetin alfa-gruppen og 6 pasienter i placebogruppen.

Erytroidrespons ble definert etter International Working Group (IWG) 2006-kriteriene som en hemoglobinøkning på  $\geq 1,5$  g/dl fra baseline eller en reduksjon av RBC-enheter gitt ved transfusjon med et absolutt antall på minst 4 enheter hver 8. uke sammenlignet med de 8 ukene før baseline og en responsvarighet på minst 8 uker.

Erytroidrespons i studiens første 24 uker ble påvist hos 27/85 (31,8 %) av forsøkspersonene i epoetin alfa-gruppen sammenlignet med 2/45 (4,4 %) av forsøkspersonene i placebogruppen ( $p < 0,001$ ). Alle de responderende forsøkspersonene var i sjiktet med sEPO  $<200$  mE/ml under screening. I det sjiktet viste 20/40 (50 %) av forsøkspersonene uten tidligere transfusjoner erytroidrespons i løpet av de første 24 ukene, sammenlignet med 7/31 (22,6 %) av forsøkspersonene med tidligere transfusjon (to forsøkspersoner med tidligere transfusjon oppnådde primært endepunkt basert på reduksjon av

transfunderte RBC-enheter med et absolutt antall på minst 4 enheter hver 8. uke sammenlignet med de 8 ukene før baseline).

Median tid fra baseline til første transfusjon var statistisk signifikant lengre i epoetin alfa-gruppen sammenlignet med placebogruppen (49 vs. 37 dager;  $p = 0,046$ ). Etter 4 ukers behandling ble tiden til første transfusjon ytterligere økt i epoetin alfa-gruppen (142 vs. 50 dager,  $p = 0,007$ ). Prosentandelen av pasienter som fikk transfusjon i epoetin alfa-gruppen, ble redusert fra 51,8 % i de 8 ukene før baseline til 24,7 % mellom uke 16 og 24, sammenlignet med placebogruppen som hadde en økning i transfusjonsrate fra 48,9 % til 54,1 % i de samme tidsperiodene.

### Pediatrik populasjon

#### Kronisk nyresvikt

Epoetin alfa ble undersøkt i en åpen, ikke-randomisert, 52-ukers klinisk studie med åpent doseområde hos pediatriske nyresviktspasienter i hemodialyse. Median alder hos pasienter inkludert i studien var 11,6 år (0,5 til 20,1 år).

Epoetin alfa ble administrert som 75 IE/kg/uke intravenøst fordelt på 2 eller 3 doser etter dialyse, titrert med 75 IE/kg/uke med 4 ukers mellomrom (inntil maksimalt 300 IE/kg/uke), for å oppnå en hemoglobinøkning på 1 g/dl/måned. Ønsket hemoglobinkonsentrasjonsområde var 9,6 til 11,2 g/dl. Åtten prosent av pasientene oppnådde hemoglobinkonsentrasjonsnivået. Mediantiden til målet var 11 uker, og mediandosen ved nådd mål var 150 IE/kg/uke. Blant pasientene som oppnådde målet sto 90 % på dosering 3 ganger pr. uke.

Etter 52 uker var 57 % av pasientene fortsatt i studien og fikk en mediandose på 200 IE/kg/uke.

Kliniske data med subkutan administrasjon til barn er begrensede. I 5 små, åpne, ikke-kontrollerte studier (antall pasienter varierte fra 9-22, totalt  $N=72$ ), har epoetin alfa blitt administrert subkutan til barn i startdoser på 100 IE/kg/uke til 150 IE/kg/uke med mulighet til å øke opp til 300 IE/kg/uke. I disse studiene var de fleste predialysepasienter ( $N=44$ ), 27 pasienter var i peritonealdialyse og 2 var i hemodialyse, og alderen varierte fra 4 måneder til 17 år. Totalt sett har disse studiene metodologiske begrensninger, men behandling var forbundet med positive trender mot høyere hemoglobinnivåer. Ingen uventede bivirkninger ble rapportert (se pkt. 4.2).

#### Kjemoterapiindusert anemi

Epoetin alfa 600 IE/kg (administrert intravenøst eller subkutan én gang per uke) har blitt evaluert i en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert 16-ukersstudie og i en randomisert, kontrollert, åpen 20-ukersstudie hos anemiske pediatriske pasienter som fikk myelosuppressiv kjemoterapi til behandling av ulike ikke-myeloide maligne barnelidelser.

I 16-ukersstudien ( $n=222$ ) var det hos pasienter behandlet med epoetin alfa ingen statistisk signifikant effekt på pasientrapportert eller foreldrerapportert Paediatric Quality of Life Inventory- eller Cancer Module-skår sammenlignet med placebo (primært effektendepunkt). I tillegg var det ingen statistisk forskjell i andelen av pasienter som trengte pRBC-transfusjoner mellom epoetin alfa-gruppen og placebo.

I 20-ukersstudien ( $n=225$ ) ble det ikke observert noen signifikant forskjell i det primære effektendepunktet, dvs. andelen av pasienter som trengte en RBC-transfusjon etter dag 28 (62 % av epoetin alfa-pasientene mot 69 % av standardbehandlingspasientene).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon

Etter subkutan injeksjon når serumnivået av erythropoietin en topp mellom 12 og 18 timer etter dosering. Det var ingen akkumulering etter gjentatt dosering av 600 IE/kg administrert subkutan ukentlig.

Absolutt biotilgjengelighet av subkutan injisert erythropoietin er omtrent 20 % hos friske personer.

### Distribusjon

Det gjennomsnittlige distribusjonsvolumet var 49,3 ml/kg etter intravenøse doser på 50 og 100 IE/kg hos friske forsøkspersoner. Etter intravenøs administrering av erythropoietin hos forsøkspersoner med kronisk nyresvikt, var distribusjonsvolumet henholdsvis 57–107 ml/kg etter enkeltdosering (12 IE/kg) til 42–64 ml/kg etter gjentatt dosering (48–192 IE/kg). Distribusjonsvolumet er derfor litt større enn plasmavolumet.

### Eliminasjon

Halveringstiden til erythropoietin etter gjentatt intravenøs administrering er ca. 4 timer hos friske forsøkspersoner. Halveringstiden ved subkutan administrering er estimert til ca. 24 timer hos friske forsøkspersoner.

Gjennomsnittlig CL/F for doseringene 150 IE/kg 3 ganger per uke og 40 000 IE én gang per uke hos friske forsøkspersoner, var henholdsvis 31,2 og 12,6 ml/t/kg. Gjennomsnittlig CL/F for doseringene 150 IE/kg 3 ganger per uke og 40 000 IE én gang per uke hos anemiske cancerpasienter, var henholdsvis 45,8 og 11,3 ml/t/kg. Hos de fleste anemiske cancerpasientene som fikk syklisk kjemoterapi, var CL/F lavere etter subkutane doser på 40 000 IE én gang per uke og 150 IE/kg 3 ganger per uke, sammenlignet med verdier hos friske forsøkspersoner.

### Linearitet/ikke-linearitet

Hos friske personer ble det observert en doseproporsjonal økning i serumkonsentrasjonen av erythropoietin etter intravenøs administrering av 150 og 300 IE/kg 3 ganger per uke. Subkutan administrering av enkeltdoser erythropoietin på 300 til 2400 IE/kg resulterte i et lineært forhold mellom gjennomsnittlig  $C_{max}$  og dose og mellom gjennomsnittlig AUC og dose. Det ble observert et omvendt forhold mellom tilsynelatende clearance og dose hos friske forsøkspersoner.

I studier for å utrede utvidelse av doseringsintervaller (40 000 IE én gang per uke og 80 000, 100 000 og 120 000 IE annenhver uke), ble det observert et lineært, men ikke doseproporsjonalt forhold mellom gjennomsnittlig  $C_{max}$  og dose og mellom gjennomsnittlig AUC og dose ved steady state.

### Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Erythropoietiner viser en doserelatert effekt på hematologiske parametre som er uavhengig av administrasjonsvei.

### Pediatrik populasjon

En halveringstid på ca. 6,2 til 8,7 timer er rapportert hos pediatrike forsøkspersoner med kronisk nyresvikt etter gjentatt intravenøs dosering med erythropoietin. Den farmakokinetiske profilen til erythropoietin hos barn og ungdom synes å være tilsvarende som hos voksne.

Farmakokinetiske data hos nyfødte er begrenset.

En studie med 7 premature nyfødte med svært lav fødselsvekt og 10 friske voksne som fikk i.v. erythropoietin indikerte at distribusjonsvolumet var ca. 1,5 til 2 ganger høyere hos premature nyfødte enn hos friske voksne, og clearance var ca. 3 ganger høyere hos premature nyfødte enn hos friske voksne.

### Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med kronisk nyresvikt er halveringstiden til intravenøst administrert erythropoietin litt lenger, ca. 5 timer, enn hos friske forsøkspersoner.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Epoetin alfa er blitt assosiert med sub-klinisk beinmargsfibrose i toksikologistudier med gjentatt dosering hos hunder og rotter, men ikke hos aper. Beinmargsfibrose er en kjent komplikasjon ved kronisk nyresvikt hos mennesker og kan relateres til sekundær hyperparathyroidisme eller ukjente faktorer. I en studie med hemodialysepasienter som ble behandlet med epoetin alfa i 3 år var

insidensen av beinmargsfibrose ikke forhøyet sammenliknet med en kontrollgruppe av dialysepasienter som ikke ble behandlet med epoetin alfa.

Epoetin alfa induserer ikke genmutasjon i bakterier (Ames Test) eller i HGPRT-lokus i mammalske celler, kromosomavvik i mammalske celler, eller mikronuklei hos mus.

Langtids karsinogenitetsstudier er ikke utført. Motstridende rapporter i litteraturen, basert på *in vitro*-funn i prøver fra humane tumorer, indikerer at erytropoetiner kan spille en rolle som tumorproliferatorer. Dette er av usikker klinisk betydning.

I cellekulturer av humane beinmargsceller stimulerer epoetin alfa erytropoiese spesifikt og påvirker ikke leukopoese. Cytotoksiske effekter av epoetin alfa på beinmargsceller kunne ikke påvises.

I dyrestudier med ukentlige doser på ca. 20 ganger anbefalt human dose har epoetin alfa vist redusert føtal kroppsvekt, forsinket ossifikasjon og økt føtal dødelighet. Disse endringene kan tolkes som sekundære til redusert økning i maternell kroppsvekt, og betydningen for mennesker ved terapeutiske dosenivåer er ikke klarlagt.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpetoffer**

Dinatriumfosfatdihydrat  
Natriumdihydrogenfosfatdihydrat  
Natriumklorid  
Kalsiumkloriddihydrat  
Polysorbat 20  
Glysin  
Leucin  
Isoleucin  
Treonin  
Glutaminsyre  
Fenylalanin  
Vann til injeksjonsvæsker  
Natriumhydroksid (pH-justering)  
Saltsyre (pH-justering)

### **6.2 Uforlikeligheter**

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

### **6.3 Holdbarhet**

30 måneder

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i kjøleskap (2 °C til 8 °C). Dette temperaturområdet bør opprettholdes frem til administrasjon til pasienten.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

For ambulatorisk bruk, kan preparatet tas ut av kjøleskapet, uten å settes tilbake, i en periode på maksimalt 3 dager ved temperatur på høyst 25 °C. Dersom legemidlet ikke har blitt brukt på slutten av denne perioden, skal det kastes.



Skal ikke fryses eller ristes.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

### Silapo 1 000 IE/0,3 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte

0,3 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte, type I glass, med en fast stålkanyle og en stempelpropp med PTFE-overtrekk med eller uten nålebeskyttelse.

Hver pakning inneholder 1 eller 6 ferdigfylte sprøyter.

### Silapo 2 000 IE/0,6 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte

0,6 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte, type I glass, med en fast stålkanyle og en stempelpropp med PTFE-overtrekk med eller uten nålebeskyttelse.

Hver pakning inneholder 1 eller 6 ferdigfylte sprøyter.

### Silapo 3 000 IE/0,9 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte

0,9 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte, type I glass, med en fast stålkanyle og en stempelpropp med PTFE-overtrekk med eller uten nålebeskyttelse.

Hver pakning inneholder 1 eller 6 ferdigfylte sprøyter.

### Silapo 4 000 IE/0,4 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte

0,4 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte, type I glass, med en fast stålkanyle og en stempelpropp med PTFE-overtrekk med eller uten nålebeskyttelse.

Hver pakning inneholder 1 eller 6 ferdigfylte sprøyter.

### Silapo 5 000 IE/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte

0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte, type I glass, med en fast stålkanyle og en stempelpropp med PTFE-overtrekk med eller uten nålebeskyttelse.

Hver pakning inneholder 1 eller 6 ferdigfylte sprøyter.

### Silapo 6 000 IE/0,6 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte

0,6 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte, type I glass, med en fast stålkanyle og en stempelpropp med PTFE-overtrekk med eller uten nålebeskyttelse.

Hver pakning inneholder 1 eller 6 ferdigfylte sprøyter.

### Silapo 8 000 IE/0,8 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte

0,8 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte, type I glass, med en fast stålkanyle og en stempelpropp med PTFE-overtrekk med eller uten nålebeskyttelse.

Hver pakning inneholder 1 eller 6 ferdigfylte sprøyter.

### Silapo 10 000 IE/1 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte

1 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte, type I glass, med en fast stålkanyle og en stempelpropp med PTFE-overtrekk med eller uten nålebeskyttelse.

Hver pakning inneholder 1 eller 6 ferdigfylte sprøyter.

### Silapo 20 000 IE/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte

0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte, type I glass, med en fast stålkanyle og en stempelpropp med PTFE-overtrekk med eller uten nålebeskyttelse.

Hver pakning inneholder 1, 4 eller 6 ferdigfylte sprøyter.

### Silapo 30 000 IE/0,75 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte

0,75 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte, type I glass, med en fast stålkanyle og en stempelpropp med PTFE-overtrekk med eller uten nålebeskyttelse.

Hver pakning inneholder 1, 4 eller 6 ferdigfylte sprøyter.

Silapo 40 000 IE/1 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte

1 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte, type I glass, med en fast stålkanyle og en stempelpropp med PTFE-overtrekk med eller uten nålebeskyttelse.

Hver pakning inneholder 1, 4 eller 6 ferdigfylte sprøyter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## 6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Silapo skal ikke brukes og skal kastes

- hvis forseglingen er brutt,
- hvis injeksjonsvæsken er farget eller hvis man kan se flytende partikler,
- hvis noe væske har lekket ut av den ferdigfylte sprøyten eller det er synlig kondens inne i blisterpakningen,
- hvis man vet, eller tror at det har vært tilfeldig frosset, eller
- hvis kjøleskapet har sviktet.

Legemidlet er kun til engangsbruk. Det skal brukes bare én dose Silapo fra hver sprøyte.

Skal ikke ristes.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## 7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

## 8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Silapo 1 000 IE/0,3 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte

EU/1/07/432/001 [1 ferdigfylt sprøyte]

EU/1/07/432/002 [6 ferdigfylte sprøyter]

EU/1/07/432/023 [1 ferdigfylt sprøyte med nålebeskyttelse]

EU/1/07/432/024 [6 ferdigfylte sprøyter med nålebeskyttelse]

Silapo 2 000 IE/0,6 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte

EU/1/07/432/003 [1 ferdigfylt sprøyte]

EU/1/07/432/004 [6 ferdigfylte sprøyter]

EU/1/07/432/025 [1 ferdigfylt sprøyte med nålebeskyttelse]

EU/1/07/432/026 [6 ferdigfylte sprøyter med nålebeskyttelse]

Silapo 3 000 IE/0,9 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte

EU/1/07/432/005 [1 ferdigfylt sprøyte]

EU/1/07/432/006 [6 ferdigfylte sprøyter]

EU/1/07/432/027 [1 ferdigfylt sprøyte med nålebeskyttelse]

EU/1/07/432/028 [6 ferdigfylte sprøyter med nålebeskyttelse]

Silapo 4 000 IE/0,4 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte

EU/1/07/432/007 [1 ferdigfylt sprøyte]

EU/1/07/432/008 [6 ferdigfylte sprøyter]

EU/1/07/432/029 [1 ferdigfylt sprøyte med nålebeskyttelse]

EU/1/07/432/030 [6 ferdigfylte sprøyter med nålebeskyttelse]

Silapo 5 000 IE/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte

EU/1/07/432/009 [1 ferdigfylt sprøyte]

EU/1/07/432/010 [6 ferdigfylte sprøyter]

EU/1/07/432/031 [1 ferdigfylt sprøyte med nålebeskyttelse]

EU/1/07/432/032 [6 ferdigfylt sprøyter med nålebeskyttelse]

Silapo 6 000 IE/0,6 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte

EU/1/07/432/011 [1 ferdigfylt sprøyte]

EU/1/07/432/012 [6 ferdigfylte sprøyter]

EU/1/07/432/033 [1 ferdigfylt sprøyte med nålebeskyttelse]

EU/1/07/432/034 [6 ferdigfylt sprøyter med nålebeskyttelse]

Silapo 8 000 IE/0,8 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte

EU/1/07/432/013 [1 ferdigfylt sprøyte]

EU/1/07/432/014 [6 ferdigfylte sprøyter]

EU/1/07/432/035 [1 ferdigfylt sprøyte med nålebeskyttelse]

EU/1/07/432/036 [6 ferdigfylt sprøyter med nålebeskyttelse]

Silapo 10 000 IE/1 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte

EU/1/07/432/015 [1 ferdigfylt sprøyte]

EU/1/07/432/016 [6 ferdigfylte sprøyter]

EU/1/07/432/037 [1 ferdigfylt sprøyte med nålebeskyttelse]

EU/1/07/432/038 [6 ferdigfylt sprøyter med nålebeskyttelse]

Silapo 20 000 IE/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte

EU/1/07/432/017 [1 ferdigfylt sprøyte]

EU/1/07/432/020 [4 ferdigfylte sprøyter]

EU/1/07/432/039 [1 ferdigfylt sprøyte med nålebeskyttelse]

EU/1/07/432/040 [4 ferdigfylt sprøyter med nålebeskyttelse]

EU/1/07/432/045 [6 ferdigfylt sprøyter med nålebeskyttelse]

Silapo 30 000 IE/0,75 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte

EU/1/07/432/018 [1 ferdigfylt sprøyte]

EU/1/07/432/021 [4 ferdigfylte sprøyter]

EU/1/07/432/041 [1 ferdigfylt sprøyte med nålebeskyttelse]

EU/1/07/432/042 [4 ferdigfylt sprøyter med nålebeskyttelse]

EU/1/07/432/046 [6 ferdigfylt sprøyter med nålebeskyttelse]

Silapo 40 000 IE/1 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte

EU/1/07/432/019 [1 ferdigfylt sprøyte]

EU/1/07/432/022 [4 ferdigfylte sprøyter]

EU/1/07/432/043 [1 ferdigfylt sprøyte med nålebeskyttelse]

EU/1/07/432/044 [4 ferdigfylt sprøyter med nålebeskyttelse]

EU/1/07/432/047 [6 ferdigfylt sprøyter med nålebeskyttelse]

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 18 desember 2007

Dato for siste fornyelse: 20 desember 2012

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologisk(e) virkestoff(er)

Norbitec GmbH  
Pinnauallee 4  
D-25436 Uetersen  
Tyskland

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2.).

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

### **• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

### **• Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

## **OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

### **YTRE ESKEN**

#### **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Silapo 1 000 IE/0,3 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte  
epoetin zeta

#### **2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

1 ferdigfylt sprøyte inneholder 1 000 IE epoetin zeta

#### **3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Dinatriumfosfatdihydrat, natriumdihydrogenfosfatdihydrat, natriumklorid, kalsiumkloriddihydrat, polysorbat 20, glysin, leucin, isoleucin, treonin, glutaminsyre, fenylalanin, vann til injeksjonsvæsker, natriumhydroksid (pH justering), saltsyre (pH justering).

Inneholder fenylalanin, se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

#### **4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD(PAKNINGSTØRRELSE)**

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte.

1 ferdigfylt sprøyte uten nålebeskyttelse med 0,3 ml injeksjonsvæske, oppløsning  
6 ferdigfylte sprøyter uten nålebeskyttelse med 0,3 ml injeksjonsvæske, oppløsning  
1 ferdigfylt sprøyte med nålebeskyttelse med 0,3 ml injeksjonsvæske, oppløsning  
6 ferdigfylte sprøyter med nålebeskyttelse med 0,3 ml injeksjonsvæske, oppløsning

#### **5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Til intravenøs eller subkutan bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.  
Må ikke ristes.

#### **6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

#### **7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

#### **8. UTLØPSDATO**

EXP



**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap (2°C-8°C). Skal ikke fryses.  
Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)**

EU/1/07/432/001 [1 ferdigfylt sprøyte]  
EU/1/07/432/002 [6 ferdigfylte sprøyter]  
EU/1/07/432/023 [1 ferdigfylt sprøyte med nålebeskyttelse]  
EU/1/07/432/024 [6 ferdigfylte sprøyter med nålebeskyttelse]

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Silapo 1 000 IE

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**MERKING AV SPRØYTEN**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Silapo 1 000 IE, injeksjonsvæske  
epoetin zeta  
i.v. / s.c. injeksjon

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

1 000 IE/0,3 ml

**6. ANNET**

## **OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

### **YTRE ESKEN**

#### **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Silapo 2 000 IE/0,6 ml injeksjonsvæske, oppløsning, injeksjon i ferdigfylt sprøyte  
epoetin zeta

#### **2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

1 ferdigfylt sprøyte inneholder 2 000 IE epoetin zeta

#### **3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Dinatriumfosfatdihydrat, natriumdihydrogenfosfatdihydrat, natriumklorid, kalsiumkloriddihydrat, polysorbat 20, glysin, leucin, isoleucin, treonin, glutaminsyre, fenylalanin, vann til injeksjonsvæsker, natriumhydroksid (pH justering), saltsyre (pH justering).

Inneholder fenylalanin, se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

#### **4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD(PAKNINGSTØRRELSE)**

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte.

1 ferdigfylt sprøyte uten nålebeskyttelse med 0,6 ml oppløsning til injeksjonsvæske, oppløsning  
6 ferdigfylte sprøyter uten nålebeskyttelse med 0,6 ml oppløsning til injeksjonsvæske, oppløsning  
1 ferdigfylt sprøyte med nålebeskyttelse med 0,6 ml injeksjonsvæske, oppløsning  
6 ferdigfylte sprøyter med nålebeskyttelse med 0,6 ml injeksjonsvæske, oppløsning

#### **5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Til intravenøs eller subkutan bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.  
Må ikke ristes.

#### **6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

#### **7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

#### **8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap (2°C-8°C). Skal ikke fryses.  
Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)**

EU/1/07/432/003 [1 ferdigfylt sprøyte]  
EU/1/07/432/004 [6 ferdigfylte sprøyter]  
EU/1/07/432/025 [1 ferdigfylt sprøyte med nålebeskyttelse]  
EU/1/07/432/026 [6 ferdigfylte sprøyter med nålebeskyttelse]

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEKATEGORI FOR UTLIVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Silapo 2 000 IE

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**MERKING AV SPRØYTEN**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Silapo 2 000 IE, injeksjonsvæske  
epoetin zeta  
iv / sc injeksjon

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

2 000 IE/0,6 ml

**6. ANNET**

## OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

### YTRE ESKEN

#### 1. LEGEMIDLETS NAVN

Silapo 3 000 IE/0,9 ml injeksjonsvæske, oppløsning, injeksjon i ferdigfylt sprøyte  
epoetin zeta

#### 2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 ferdigfylt sprøyte inneholder 3 000 IE epoetin zeta

#### 3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Dinatriumfosfatdihydrat, natriumdihydrogenfosfatdihydrat, natriumklorid, kalsiumkloriddihydrat, polysorbat 20, glysin, leucin, isoleucin, treonin, glutaminsyre, fenylalanin, vann til injeksjonsvæsker, natriumhydroksid (pH justering), saltsyre (pH justering).

Inneholder fenylalanin, se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

#### 4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD(PAKNINGSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte.

1 ferdigfylt sprøyte uten nålebeskyttelse med 0,9 ml oppløsning til injeksjonsvæske, oppløsning  
6 ferdigfylte sprøyter uten nålebeskyttelse med 0,9 ml oppløsning til injeksjonsvæske, oppløsning  
1 ferdigfylt sprøyte med nålebeskyttelse med 0,9 ml injeksjonsvæske, oppløsning  
6 ferdigfylte sprøyter med nålebeskyttelse med 0,9 ml injeksjonsvæske, oppløsning

#### 5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Til intravenøs eller subkutan bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.  
Må ikke ristes.

#### 6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

#### 7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

#### 8. UTLØPSDATO

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap (2°C-8°C). Skal ikke fryses.  
Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)**

EU/1/07/432/005 [1 ferdigfylt sprøyte]  
EU/1/07/432/006 [6 ferdigfylte sprøyter]  
EU/1/07/432/027 [1 ferdigfylt sprøyte med nålebeskyttelse]  
EU/1/07/432/028 [6 ferdigfylte sprøyter med nålebeskyttelse]

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEKATEGORI FOR UTLIVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Silapo 3 000 IE

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**MERKING AV SPRØYTEN**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Silapo 3 000 IE, injeksjonsvæske  
epoetin zeta  
iv / sc injeksjon

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

3 000 IE/0,9 ml

**6. ANNET**



## **OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

### **YTRE ESKEN**

#### **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Silapo 4 000 IE/0,4 ml injeksjonsvæske, oppløsning, injeksjon i ferdigfylt sprøyte  
epoetin zeta

#### **2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

1 ferdigfylt sprøyte inneholder 4 000 IE epoetin zeta

#### **3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Dinatriumfosfatdihydrat, natriumdihydrogenfosfatdihydrat, natriumklorid, kalsiumkloriddihydrat, polysorbat 20, glysin, leucin, isoleucin, treonin, glutaminsyre, fenylalanin, vann til injeksjonsvæsker, natriumhydroksid (pH justering), saltsyre (pH justering).

Inneholder fenylalanin, se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

#### **4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD(PAKNINGSTØRRELSE)**

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte.

1 ferdigfylt sprøyte uten nålebeskyttelse med 0,4 ml oppløsning til injeksjonsvæske, oppløsning  
6 ferdigfylte sprøyter uten nålebeskyttelse med 0,4 ml oppløsning til injeksjonsvæske, oppløsning  
1 ferdigfylt sprøyte med nålebeskyttelse med 0,4 ml injeksjonsvæske, oppløsning  
6 ferdigfylte sprøyter med nålebeskyttelse med 0,4 ml injeksjonsvæske, oppløsning

#### **5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Til intravenøs eller subkutan bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.  
Må ikke ristes.

#### **6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

#### **7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

#### **8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap (2°C-8°C). Skal ikke fryses.  
Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)**

EU/1/07/432/007 [1 ferdigfylt sprøyte]  
EU/1/07/432/008 [6 ferdigfylte sprøyter]  
EU/1/07/432/029 [1 ferdigfylt sprøyte med nålebeskyttelse]  
EU/1/07/432/030 [6 ferdigfylte sprøyter med nålebeskyttelse]

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEKATEGORI FOR UTLIVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Silapo 4 000 IE

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**MERKING AV SPRØYTEN**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Silapo 4 000 IE, injeksjonsvæske  
epoetin zeta  
iv / sc injeksjon

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

4 000 IE/0,4 ml

**6. ANNET**

## OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

### YTRE ESKEN

#### 1. LEGEMIDLETS NAVN

Silapo 5 000 IE/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning, injeksjon i ferdigfylt sprøyte  
epoetin zeta

#### 2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 ferdigfylt sprøyte inneholder 5 000 IE epoetin zeta

#### 3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Dinatriumfosfatdihydrat, natriumdihydrogenfosfatdihydrat, natriumklorid, kalsiumkloriddihydrat, polysorbat 20, glysin, leucin, isoleucin, treonin, glutaminsyre, fenylalanin, vann til injeksjonsvæsker, natriumhydroksid (pH justering), saltsyre (pH justering).

Inneholder fenylalanin, se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

#### 4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD(PAKNINGSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte.

1 ferdigfylt sprøyte uten nålebeskyttelse med 0,5 ml oppløsning til injeksjonsvæske, oppløsning  
6 ferdigfylte sprøyter uten nålebeskyttelse med 0,5 ml oppløsning til injeksjonsvæske, oppløsning  
1 ferdigfylt sprøyte med nålebeskyttelse med 0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning  
6 ferdigfylte sprøyter med nålebeskyttelse med 0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning

#### 5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Til intravenøs eller subkutan bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.  
Må ikke ristes.

#### 6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

#### 7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

#### 8. UTLØPSDATO

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap (2°C-8°C). Skal ikke fryses.  
Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)**

EU/1/07/432/009 [1 ferdigfylt sprøyte]  
EU/1/07/432/010 [6 ferdigfylte sprøyter]  
EU/1/07/432/031 [1 ferdigfylt sprøyte med nålebeskyttelse]  
EU/1/07/432/032 [6 ferdigfylte sprøyter med nålebeskyttelse]

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEKATEGORI FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Silapo 5 000 IE

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**MERKING AV SPRØYTEN**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Silapo 5 000 IE, injeksjonsvæske  
epoetin zeta  
iv / sc injeksjon

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

5 000 IE/0,5 ml

**6. ANNET**

## OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

### YTRE ESKEN

#### 1. LEGEMIDLETS NAVN

Silapo 6 000 IE/0,6 ml injeksjonsvæske, oppløsning, injeksjon i ferdigfylt sprøyte  
epoetin zeta

#### 2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 ferdigfylt sprøyte inneholder 6 000 IE epoetin zeta

#### 3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Dinatriumfosfatdihydrat, natriumdihydrogenfosfatdihydrat, natriumklorid, kalsiumkloriddihydrat, polysorbat 20, glysin, leucin, isoleucin, treonin, glutaminsyre, fenylalanin, vann til injeksjonsvæsker, natriumhydroksid (pH justering), saltsyre (pH justering).

Inneholder fenylalanin, se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

#### 4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD(PAKNINGSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte.

1 ferdigfylt sprøyte uten nålebeskyttelse med 0,6 ml oppløsning til injeksjonsvæske, oppløsning  
6 ferdigfylte sprøyter uten nålebeskyttelse med 0,6 ml oppløsning til injeksjonsvæske, oppløsning  
1 ferdigfylt sprøyte med nålebeskyttelse med 0,6 ml injeksjonsvæske, oppløsning  
6 ferdigfylte sprøyter med nålebeskyttelse med 0,6 ml injeksjonsvæske, oppløsning

#### 5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Til intravenøs eller subkutan bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.  
Må ikke ristes.

#### 6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

#### 7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

#### 8. UTLØPSDATO

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap (2°C-8°C). Skal ikke fryses.  
Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)**

EU/1/07/432/011 [1 ferdigfylt sprøyte]  
EU/1/07/432/012 [6 ferdigfylte sprøyter]  
EU/1/07/432/033 [1 ferdigfylt sprøyte med nålebeskyttelse]  
EU/1/07/432/034 [6 ferdigfylte sprøyter med nålebeskyttelse]

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEKATEGORI FOR UTLIVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Silapo 6 000 IE

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN



**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**MERKING AV SPRØYTEN**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Silapo 6 000 IE, injeksjonsvæske  
epoetin zeta  
iv / sc injeksjon

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

6 000 IE/0,6 ml

**6. ANNET**

## **OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

### **YTRE ESKEN**

#### **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Silapo 8 000 IE/0,8 ml injeksjonsvæske, oppløsning, injeksjon i ferdigfylt sprøyte  
epoetin zeta

#### **2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

1 ferdigfylt sprøyte inneholder 8 000 IE epoetin zeta

#### **3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Dinatriumfosfatdihydrat, natriumdihydrogenfosfatdihydrat, natriumklorid, kalsiumkloriddihydrat, polysorbat 20, glysin, leucin, isoleucin, treonin, glutaminsyre, fenylalanin, vann til injeksjonsvæsker, natriumhydroksid (pH justering), saltsyre (pH justering).

Inneholder fenylalanin, se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

#### **4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD(PAKNINGSTØRRELSE)**

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte.

1 ferdigfylt sprøyte uten nålebeskyttelse med 0,8 ml oppløsning til injeksjonsvæske, oppløsning  
6 ferdigfylte sprøyter uten nålebeskyttelse med 0,8 ml oppløsning til injeksjonsvæske, oppløsning  
1 ferdigfylt sprøyte med nålebeskyttelse med 0,8 ml injeksjonsvæske, oppløsning  
6 ferdigfylte sprøyter med nålebeskyttelse med 0,8 ml injeksjonsvæske, oppløsning

#### **5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Til intravenøs eller subkutan bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.  
Må ikke ristes.

#### **6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

#### **7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

#### **8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap (2°C-8°C). Skal ikke fryses.  
Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)**

EU/1/07/432/013 [1 ferdigfylt sprøyte]  
EU/1/07/432/014 [6 ferdigfylte sprøyter]  
EU/1/07/432/035 [1 ferdigfylt sprøyte med nålebeskyttelse]  
EU/1/07/432/036 [6 ferdigfylte sprøyter med nålebeskyttelse]

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEKATEGORI FOR UTLIVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Silapo 8 000 IE

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**MERKING AV SPRØYTEN**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Silapo 8 000 IE, injeksjonsvæske  
epoetin zeta  
iv / sc injeksjon

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

8 000 IE/0,8 ml

**6. ANNET**

## **OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

### **YTRE ESKEN**

#### **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Silapo 10 000 IE/1 ml injeksjonsvæske, oppløsning, injeksjon i ferdigfylt sprøyte  
epoetin zeta

#### **2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

1 ferdigfylt sprøyte inneholder 10 000 IE epoetin zeta

#### **3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Dinatriumfosfatdihydrat, natriumdihydrogenfosfatdihydrat, natriumklorid, kalsiumkloriddihydrat, polysorbat 20, glysin, leucin, isoleucin, treonin, glutaminsyre, fenylalanin, vann til injeksjonsvæsker, natriumhydroksid (pH justering), saltsyre (pH justering).

Inneholder fenylalanin, se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

#### **4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD(PAKNINGSTØRRELSE)**

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte.

1 ferdigfylt sprøyte uten nålebeskyttelse med 1 ml oppløsning til injeksjonsvæske, oppløsning  
6 ferdigfylte sprøyter uten nålebeskyttelse med 1 ml oppløsning til injeksjonsvæske, oppløsning  
1 ferdigfylt sprøyte med nålebeskyttelse med 1 ml injeksjonsvæske, oppløsning  
6 ferdigfylte sprøyter med nålebeskyttelse med 1 ml injeksjonsvæske, oppløsning

#### **5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Til intravenøs eller subkutan bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.  
Må ikke ristes.

#### **6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

#### **7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

#### **8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap (2°C-8°C). Skal ikke fryses.  
Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)**

EU/1/07/432/015 [1 ferdigfylt sprøyte]  
EU/1/07/432/016 [6 ferdigfylte sprøyter]  
EU/1/07/432/037 [1 ferdigfylt sprøyte med nålebeskyttelse]  
EU/1/07/432/038 [6 ferdigfylte sprøyter med nålebeskyttelse]

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEKATEGORI FOR UTLIVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Silapo 10 000 IE

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**MERKING AV SPRØYTEN**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Silapo 10 000 IE, injeksjonsvæske  
epoetin zeta  
iv / sc injeksjon

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

10 000 IE/1 ml

**6. ANNET**

## OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

### YTRE ESKEN

#### 1. LEGEMIDLETS NAVN

Silapo 20 000 IE/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning, injeksjon i ferdigfylt sprøyte  
epoetin zeta

#### 2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 ferdigfylt sprøyte inneholder 20 000 IE epoetin zeta

#### 3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Dinatriumfosfatdihydrat, natriumdihydrogenfosfatdihydrat, natriumklorid, kalsiumkloriddihydrat, polysorbat 20, glysin, leucin, isoleucin, treonin, glutaminsyre, fenylalanin, vann til injeksjonsvæsker, natriumhydroksid (pH justering), saltsyre (pH justering).

Inneholder fenylalanin, se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

#### 4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD(PAKNINGSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte.

1 ferdigfylt sprøyte uten nålebeskyttelse med 0,5 ml oppløsning til injeksjonsvæske, oppløsning  
4 ferdigfylte sprøyter uten nålebeskyttelse med 0,5 ml oppløsning til injeksjonsvæske, oppløsning  
1 ferdigfylt sprøyte med nålebeskyttelse med 0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning  
4 ferdigfylte sprøyter med nålebeskyttelse med 0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning  
6 ferdigfylte sprøyter med nålebeskyttelse med 0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning

#### 5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Til intravenøs eller subkutan bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.  
Må ikke ristes.

#### 6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

#### 7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

#### 8. UTLØPSDATO

EXP



**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap (2°C-8°C). Skal ikke fryses.  
Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)**

EU/1/07/432/017 [1 ferdigfylt sprøyte]  
EU/1/07/432/020 [4 ferdigfylte sprøyter]  
EU/1/07/432/039 [1 ferdigfylt sprøyte med nålebeskyttelse]  
EU/1/07/432/040 [4 ferdigfylte sprøyter med nålebeskyttelse]  
EU/1/07/432/045 [6 ferdigfylte sprøyter med nålebeskyttelse]

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Silapo 20 000 IE

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**MERKING AV SPRØYTEN**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Silapo 20 000 IE, injeksjonsvæske  
epoetin zeta  
iv / sc injeksjon

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

20 000 IE/0,5 ml

**6. ANNET**

## OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

### YTRE ESKEN

#### 1. LEGEMIDLETS NAVN

Silapo 30 000 IE/0,75 ml injeksjonsvæske, oppløsning, injeksjon i ferdigfylt sprøyte epoetin zeta

#### 2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 ferdigfylt sprøyte inneholder 30 000 IE epoetin zeta

#### 3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Dinatriumfosfatdihydrat, natriumdihydrogenfosfatdihydrat, natriumklorid, kalsiumkloriddihydrat, polysorbat 20, glysin, leucin, isoleucin, treonin, glutaminsyre, fenylalanin, vann til injeksjonsvæsker, natriumhydroksid (pH justering), saltsyre (pH justering).

Inneholder fenylalanin, se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

#### 4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD(PAKNINGSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte.

1 ferdigfylt sprøyte med 0,75 ml oppløsning til injeksjonsvæske, oppløsning  
4 ferdigfylte sprøyter med 0,75 ml oppløsning til injeksjonsvæske, oppløsning  
1 ferdigfylt sprøyte med nålebeskyttelse med 0,75 ml injeksjonsvæske, oppløsning  
4 ferdigfylte sprøyter med nålebeskyttelse med 0,75 ml injeksjonsvæske, oppløsning  
6 ferdigfylte sprøyter med nålebeskyttelse med 0,75 ml injeksjonsvæske, oppløsning

#### 5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Til intravenøs eller subkutan bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.  
Må ikke ristes.

#### 6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

#### 7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

#### 8. UTLØPSDATO

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap (2°C-8°C). Skal ikke fryses.  
Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)**

EU/1/07/432/018 [1 ferdigfylt sprøyte]  
EU/1/07/432/021 [4 ferdigfylte sprøyter]  
EU/1/07/432/041 [1 ferdigfylt sprøyte med nålebeskyttelse]  
EU/1/07/432/042 [4 ferdigfylte sprøyter med nålebeskyttelse]  
EU/1/07/432/046 [6 ferdigfylte sprøyter med nålebeskyttelse]

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Silapo 30 000 IE

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**MERKING AV SPRØYTEN**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Silapo 30 000 IE, injeksjonsvæske  
epoetin zeta  
iv / sc injeksjon

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

30 000 IE/0,75 ml

**6. ANNET**

## OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

### YTRE ESKEN

#### 1. LEGEMIDLETS NAVN

Silapo 40 000 IE/1 ml injeksjonsvæske, oppløsning, injeksjon i ferdigfylt sprøyte  
epoetin zeta

#### 2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 ferdigfylt sprøyte inneholder 40 000 IE epoetin zeta

#### 3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Dinatriumfosfatdihydrat, natriumdihydrogenfosfatdihydrat, natriumklorid, kalsiumkloriddihydrat, polysorbat 20, glysin, leucin, isoleucin, treonin, glutaminsyre, fenylalanin, vann til injeksjonsvæsker, natriumhydroksid (pH justering), saltsyre (pH justering).

Inneholder fenylalanin, se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

#### 4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD(PAKNINGSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte.

1 ferdigfylt sprøyte med 1 ml oppløsning til injeksjonsvæske, oppløsning  
4 ferdigfylte sprøyter med 1 ml oppløsning til injeksjonsvæske, oppløsning  
1 ferdigfylt sprøyte med nålebeskyttelse med 1 ml injeksjonsvæske, oppløsning  
4 ferdigfylte sprøyter med nålebeskyttelse med 1 ml injeksjonsvæske, oppløsning  
6 ferdigfylte sprøyter med nålebeskyttelse med 1 ml injeksjonsvæske, oppløsning

#### 5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Til intravenøs eller subkutan bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.  
Må ikke ristes.

#### 6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

#### 7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

#### 8. UTLØPSDATO

EXP



**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap (2°C-8°C). Skal ikke fryses.  
Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)**

EU/1/07/432/019 [1 ferdigfylt sprøyte]  
EU/1/07/432/022 [4 ferdigfylte sprøyter]  
EU/1/07/432/043 [1 ferdigfylt sprøyte med nålebeskyttelse]  
EU/1/07/432/044 [4 ferdigfylte sprøyter med nålebeskyttelse]  
EU/1/07/432/047 [6 ferdigfylte sprøyter med nålebeskyttelse]

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Silapo 40 000 IE

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**MERKING AV SPRØYTEN**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Silapo 40 000 IE, injeksjonsvæske  
epoetin zeta  
iv / sc injeksjon

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

40 000 IE/1 ml

**6. ANNET**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Silapo 1 000 IE/0,3 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte  
Silapo 2 000 IE/0,6 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte  
Silapo 3 000 IE/0,9 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte  
Silapo 4 000 IE/0,4 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte  
Silapo 5 000 IE/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte  
Silapo 6 000 IE/0,6 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte  
Silapo 8 000 IE/0,8 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte  
Silapo 10 000 IE/1 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte  
Silapo 20 000 IE/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte  
Silapo 30 000 IE/0,75 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte  
Silapo 40 000 IE/1 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte

epoetin zeta

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Silapo er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Silapo
3. Hvordan du bruker Silapo
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Silapo
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### **1. Hva Silapo er og hva det brukes mot**

Silapo inneholder virkestoffet epoetin zeta - et protein som stimulerer beinmargen til å produsere flere røde blodceller som inneholder hemoglobin (en substans som transporterer oksygen). Epoetin zeta er en kopi av det humane proteinet erythropoietin (e-ryt-ro-po-e-tin) og virker på samme måte.

- **Silapo brukes til å behandle symptomatisk blodmangel (anemi) som følge av nyresykdom**
  - hos barn som får hemodialyse
  - hos voksne som får hemodialyse eller peritonealdialyse
  - hos voksne med alvorlig blodmangel som ennå ikke får dialyse

Hvis du har nyresykdom kan du ha lavt nivå av røde blodceller dersom nyrene dine ikke produserer nok erythropoietin (som er nødvendig for dannelsen av røde blodceller). Silapo blir forskrevet for å stimulere beinmargen din til å produsere flere røde blodceller.

- **Silapo brukes til å behandle anemi hos voksne pasienter som får cellegift mot faste svulster (solide tumorer), malignt lymfom eller myelomatose (kreft i beinmargen) og som kan ha behov for blodoverføring.** Silapo kan redusere behovet for blodoverføring hos disse pasientene.

- **Silapo brukes hos voksne med moderat anemi som skal gi noe av sitt eget blod før** en operasjon, slik at det kan bli gitt tilbake til dem under eller etter operasjonen. Ettersom Silapo stimulerer produksjonen av røde blodceller kan legen tappe mer blod fra disse personene.
- **Silapo brukes hos voksne med moderat anemi som skal gjennomgå en større ortopedisk operasjon** (f.eks. bytte av hofta eller kneoperasjoner), for å redusere mulig behov for blodoverføring.
- **Silapo brukes til å behandle anemi hos voksne med en beinmargssykdom som gir en alvorlig forstyrrelse i dannelsen av blodceller (myelodysplastisk syndrom).** Silapo kan redusere behovet for en blodoverføring.

## 2. Hva du må vite før du bruker Silapo

### Bruk ikke Silapo

- **Dersom du er allergisk** overfor epoetin zeta eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- **Dersom du har fått diagnosen erytroaplasi** (beinmargen kan ikke å produsere nok røde blodceller) etter tidligere behandling med et legemiddel som stimulerer produksjonen av røde blodceller (inkludert Silapo). Se avsnitt 4.
- **Dersom du har høyt blodtrykk** som ikke er tilfredsstillende kontrollert med legemidler.
- For å stimulere produksjonen av dine røde blodceller (slik at legene kan tappe mer blod fra deg) **dersom du ikke kan få blodoverføringer med eget blod** under eller etter en operasjon.
- **Dersom du skal ha en større elektiv ortopedisk operasjon** (slik som hofta- eller kneoperasjon), og du:
  - har en alvorlig hjertesykdom
  - har alvorlig sykdom i blodårer
  - nylig har hatt hjerteinfarkt eller slag
  - ikke kan bruke blodfortynnende legemidler

Det kan være at Silapo ikke er egnet for deg. Diskuter dette med legen din. Noen mennesker som får behandling med Silapo trenger legemidler for å redusere faren for blodpropp. **Dersom du ikke kan bruke legemidler som forebygger blodpropp, skal du ikke ha Silapo.**

### Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Silapo.

**Silapo og andre legemidler som stimulerer produksjonen av røde blodceller kan øke risikoen for å utvikle blodpropp hos alle pasienter. Denne risikoen kan være høyere dersom du har andre risikofaktorer** for å utvikle blodpropp (for eksempel hvis du har hatt blodpropp før, eller hvis du er overvektig, har diabetes, hjertesykdom eller hvis du er stillesittende i lengre tid på grunn av operasjon eller sykdom). Informer legen din om disse risikofaktorene. Legen din vil hjelpe deg med å avgjøre om Silapo er egnet for deg.

**Snakk med lege** dersom noe av det følgende gjelder for deg. Du kan muligens fremdeles bruke Silapo, men diskuter det med legen først:

- **Dersom du vet at du har, eller har hatt:**
  - høyt blodtrykk
  - epileptiske anfall eller krampeanfall
  - leversykdom
  - anemi av andre årsaker
  - porfyri (en sjelden blodsykdom)

- **Hvis du har kronisk nyresvikt**, og særlig hvis du ikke responderer godt nok på Silapo, vil legen din sjekke Silapo-dosen fordi gjentatte økninger av Silapo-dosen når du ikke har effekt av behandlingen kan øke risikoen for hjerte- eller karproblemer, hjerteinfarkt, slag og dødsfall.
- **Hvis du har kreft**, må du være oppmerksom på at legemidler som stimulerer produksjonen av røde blodceller (som Silapo), kan virke som en vekstfaktor og derfor i teorien kan påvirke kreftutviklingen. **Avhengig av din situasjon kan en blodtransfusjon være å foretrekke. Diskuter dette med legen din.**
- **Hvis du er kreftpasient** bør du være klar over at Silapo kan være forbundet med kortere overlevelse og høyere dødelighet hos pasienter som får cellegift og som har kreft i hode og nakke eller brystkreft med spredning.
- **Alvorlige hudreaksjoner**, inkludert Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN), har blitt rapportert i forbindelse med epoetinbehandling.

Tidlige tegn på SJS/TEN er rødlige prikker eller sirkelformede flekker på overkroppen, ofte med blemmer. Sår i munn, hals, nese, kjønnsorganer og øyne (røde og hovne øyne) kan også oppstå. Slike alvorlige hudutslett innledes gjerne med feber og/eller influensalignende symptomer. Utslettene kan utvikle seg til avskalling av huden over store områder og gi livstruende komplikasjoner.

Hvis du får alvorlig utslett eller noen andre av disse hudsymptomene, må du slutte å ta Silapo og kontakte legen din eller oppsøke medisinsk hjelp umiddelbart.

**Vær spesielt forsiktig med andre legemidler som stimulerer produksjonen av røde blodceller:** Silapo er ett av flere preparater i en gruppe av legemidler som stimulerer produksjonen av røde blodceller, på den samme måten som det humane proteinet erythropoietin gjør. Helsepersonellet som behandler deg, vil alltid registrere nøyaktig hvilket legemiddel du bruker.

Dersom du under behandlingen får et legemiddel fra denne gruppen som ikke er Silapo, skal du snakke med legen din eller apoteket før du bruker det.

#### **Andre legemidler og Silapo**

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

**Hvis du tar et legemiddel som kalles ciklosporin** (brukes f.eks. etter nyretransplantasjoner), vil din lege kanskje bestille blodprøver for å kontrollere nivået av ciklosporin mens du tar Silapo.

**Jerntilskudd og andre legemidler som stimulerer produksjonen av blodceller** kan forsterke effekten av Silapo. Legen din vil avgjøre om det er riktig for deg å bruke dem.

**Hvis du oppsøker et sykehus eller lege** skal du si fra at du får behandling med Silapo. Det kan påvirke andre behandlinger eller prøveresultater.

#### **Graviditet, amming og fertilitet**

**Det er viktig å fortelle legen din** hvis noe av det følgende gjelder deg. Det er mulig at du likevel kan bruke Silapo, men diskuter det med legen din først.

- Hvis du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet.

Det finnes ingen tilgjengelige data om effekten av epoetin zeta på fertilitet.

### **Kjøring og bruk av medisiner**

Det er ikke utført studier som undersøker effekten på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

### **Silapo inneholder fenylalanin**

Dette legemidlet inneholder opptil 0,5 mg fenylalanin i hver doseenhet. Fenylalanin kan være skadelig hvis du har PKU (fenyلكetonuri/Føllings sykdom), en sjelden, arvelig sykdom hvor kroppen ikke klarer å bryte ned aminosyren fenylalanin som derfor hoper seg opp.

### **Silapo inneholder natrium**

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver doseenhet, og er så godt som "natriumfritt".

## **3. Hvordan du bruker Silapo**

**Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg.** Kontakt lege hvis du er usikker.

**Legen din har tatt blodprøver** og har besluttet at du trenger Silapo.

Silapo kan gis som injeksjon:

- **Enten** i en vene (blodåre) eller via en slange som går inn i en vene (intravenøst)
- **Eller** under huden (subkutant).

Legen din vil avgjøre hvordan Silapo skal injiseres. Vanligvis vil injeksjonene bli gitt av lege, sykepleier eller annet helsepersonell. Noen personer, avhengig av hvorfor de trenger behandling med Silapo, kan senere lære å selv sette injeksjoner under huden: se *Instruksjoner for hvordan du selv injiserer Silapo*.

Silapo skal ikke brukes:

- etter utløpsdatoen på etiketten og ytterkartongen
- hvis du vet eller tror at Silapo ved en feiltakelse kan ha vært utsatt for frost, eller
- hvis kjøleskapet har sviktet

Den dosen av Silapo som du får er basert på din kroppsvekt i kilo. Årsaken til anemien din er også en faktor som legen tar i betraktning ved bestemmelse av riktig dose.

**Legen din vil måle blodtrykket ditt** jevnlig mens du bruker Silapo.

### **Personer med nyresykdom**

- Legen vil holde ditt hemoglobinnivå mellom 10 og 12 g/dl, fordi et høyt hemoglobinnivå kan øke risikoen for blodpropp og dødsfall. Hos barn skal hemoglobinnivået holdes mellom 9,5 og 11 g/dl.
- **Anbefalt startdose** av Silapo til voksne og barn er 50 Internasjonale enheter (IE) per kilo (kg) kroppsvekt, gitt tre ganger i uka.
- Pasienter som får peritonealdialyse kan få Silapo to ganger i uka.
- Hos voksne og barn gis Silapo som en injeksjon, enten i en vene (intravenøst) eller gjennom en slange som går inn i en vene (blodåre). Dersom slik injisering (via vene eller slange) er vanskelig å få til, kan legen avgjøre at Silapo skal injiseres under huden (subkutant). Dette omfatter pasienter som får dialyse og pasienter som ennå ikke får dialyse.
- Din lege vil bestille regelmessige blodprøver for å sjekke hvordan anemien responderer, og vil muligens justere dosen, vanligvis ikke oftere enn hver fjerde uke. En økning i hemoglobin på mer enn 2 g/dl i løpet av en fireukersperiode bør unngås.
- Når anemien er korrigert vil legen din fortsette å sjekke blodet ditt regelmessig. Dosen av Silapo, og hvor ofte den gis, kan fortsatt justeres for å opprettholde din respons på behandlingen. Legen din vil bruke den laveste effektive dosen for å kontrollere anemisymptomene.



- Dersom du ikke responderer ordentlig på Silapo vil legen sjekke dosen din og informere deg dersom dosen med Silapo må endres.
- Dersom du har et lengre doseringsintervall (sjeldnere enn én gang i uka) med Silapo kan det hende du ikke opprettholder et høyt nok hemoglobinnivå. Du kan da ha behov for en høyere dose av Silapo eller hyppigere injeksjon.
- Det kan hende at du skal ta jerntilskudd før og etter behandlingen med Silapo for å gjøre den mer effektiv.
- Dersom du får dialyse når du starter på behandlingen med Silapo kan det være nødvendig å justere dialysebehandlingen. Legen din vil avgjøre dette.

#### **Voksne som får cellegift**

- Hvis hemoglobinnivået ditt er 10 g/dl eller lavere, kan det være at legen din starter opp med behandling med Silapo.
- Legen vil holde hemoglobinnivået ditt mellom 10 og 12 g/dl, fordi et høyt hemoglobinnivå kan øke risikoen for blodpropper og dødsfall.
- Startdosen er **enten** 150 IE per kilo kroppsvekt tre ganger i uka eller 450 IE per kilo kroppsvekt en gang i uka.
- Silapo gis som en injeksjon under huden.
- Legen din vil ta blodprøver og kanskje justere dosen, avhengig av hvordan anemien din responderer på behandlingen med Silapo.
- Det kan hende at du skal ta jerntilskudd før og etter behandlingen med Silapo for å gjøre den mer effektiv.
- Vanligvis fortsetter behandlingen med Silapo i én måned etter avsluttet kjemoterapi.

#### **Voksne som donerer sitt eget blod**

- **Anbefalt dose** er 600 IE per kilo kroppsvekt to ganger i uka.
- Silapo gis som en injeksjon i en vene (blodåre) umiddelbart etter at du har donert blod, i 3 uker før operasjonen.
- Det kan hende du skal ta jerntilskudd før og under Silapobehandlingen for å gjøre den mer effektiv.

#### **Voksne som skal ha en planlagt, større ortopedisk operasjon**

- **Anbefalt dose** er 600 IE per kilo kroppsvekt én gang i uka.
- Silapo gis ved injeksjon under huden hver uke i tre uker før operasjonen og på operasjonsdagen.
- Hvis tiden før operasjonen din må reduseres av medisinske årsaker vil du bli gitt en daglig dose på 300 IE/kg i opptil ti dager før operasjonen, på operasjonsdagen og de fire påfølgende dagene.
- Dersom blodprøver viser at hemoglobinnivået er for høyt før operasjonen vil behandlingen bli stoppet.
- Det kan hende at du skal ta jerntilskudd før og etter behandlingen med Silapo for å gjøre den mer effektiv.

#### **Voksne med myelodysplastisk syndrom**

- Hvis hemoglobinnivået ditt er 10 g/dl eller lavere kan det være at legen din starter behandling med Silapo. Målet med behandlingen er å holde hemoglobinnivået mellom 10 og 12 g/dl, fordi et høyere hemoglobinnivå kan øke risikoen for blodpropp og dødsfall.
- Silapo gis som en injeksjon under huden.
- Startdosen er 450 IE per kilo kroppsvekt, én gang i uka.
- Legen vil rekvirere blodprøver og kan justere dosen avhengig av hvordan anemien din responderer på Silapobehandlingen.

#### **Instruksjoner for hvordan du selv injiserer Silapo**

Når behandlingen starter blir Silapo vanligvis injisert av en sykepleier eller annet helsepersonell. Senere vil kanskje legen foreslå at du eller en omsorgsperson lærer hvordan man skal injisere Silapo under huden (*subkutant*) selv.

- **Du må ikke forsøke å sette en injeksjon på deg selv med mindre du har fått opplæring av lege eller sykepleier.**

- **Bruk alltid Silapo nøyaktig slik du har lært av lege eller sykepleier.**
- **Bruk kun Silapo hvis den har blitt oppbevart riktig – se avsnitt 5, *Hvordan du oppbevarer Silapo*.**
- **La sprøyten med Silapo stå til den når romtemperatur før bruk. Dette tar vanligvis mellom 15 og 30 minutter.**

**Ta bare én dose Silapo fra hver sprøyte.**

Dersom Silapo injiseres under huden (subkutant), vil mengden som injiseres vanligvis ikke inneholde mer enn én milliliter (1 ml) per injeksjon.

Silapo gis alene og skal ikke blandes med andre væsker til injeksjon.

**Sprøytene med Silapo skal ikke ristes.** Langvarig, kraftig risting kan skade legemidlet. Ikke bruk legemidlet hvis det har blitt ristet kraftig.

**Hvordan injisere på deg selv ved bruk av en ferdigfylt sprøyte:**

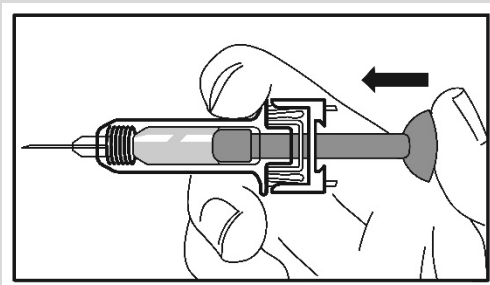
- Ta en sprøyte ut av kjøleskapet. Væsken i sprøyten må nå romtemperatur. Ikke fjern nålehetten mens oppløsningen romtempereres.
- Kontroller sprøyten slik at du er sikker på at det er riktig dose, at den ikke har passert utløpsdatoen, ikke er skadet og at væsken er klar og ikke frosset.
- Velg et injeksjonssted. Egnede steder er øverst på låret og rundt magen, men ikke like ved navlen. Bytt sted fra dag til dag.
- Vask hendene. Vask med en antiseptisk bomullsdott på injeksjonsstedet for å desinfisere det.
- Hold rundt hoveddelen av sprøyten, slik at den tildekkede nålen peker oppover.
- Ikke hold på stempelstopperen, stempelet eller nålehetten.
- Stempelet må ikke på noe tidspunkt trekkes tilbake.
- Ikke fjern nålehetten fra den ferdigfylte sprøyten før du er klar til å injisere Silapo.
- Ta nålehetten av sprøyten ved å holde rundt beholderen og trekke hetten forsiktig av uten å vri. Ikke skyv inn stempelet, og ikke berør nålen eller rist sprøyten.
- Grip et stykke hud mellom tommel og pekefinger. Ikke press.
- Skyv nålen helt inn. Legen eller sykepleieren har kanskje vist deg hvordan du skal gjøre dette.
- Skyv inn stempelet med tommelen så langt det går for å injisere hele væskemengden. Skyv sakte og jevnt og hold grepet rundt huden.
- Når stempelet er skjøvet inn så langt det går, ta ut nålen og slipp huden.
- Når nålen trekkes ut av huden, kan det blø litt fra injeksjonsstedet. Dette er normalt. Du kan presse en antiseptisk bomullsdott mot injeksjonsstedet i noen sekunder etter injeksjonen.
- Kast den brukte sprøyten i en sprøytebeholder. Du skal ikke sette nålehetten tilbake på sprøyten.
- Brukte sprøyter skal aldri kastes i vanlig husholdningsavfall.

**Egeninjeksjon av ferdigfylt sprøyte med nålebeskyttelse**

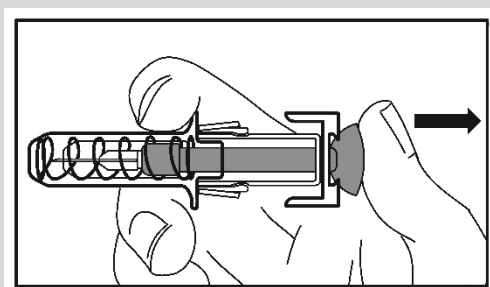
Den ferdigfylte sprøyten er utstyrt med en nålebeskyttelse for å beskytte deg mot stikkskader.

- Ta en sprøyte ut av kjøleskapet. Væsken i sprøyten må nå romtemperatur. Ikke nålebeskyttelsen mens oppløsningen romtempereres.
- Kontroller sprøyten slik at du er sikker på at det er riktig dose, at den ikke har passert utløpsdatoen, ikke er skadet og at væsken er klar og ikke frosset.
- Velg et injeksjonssted. Egnede steder er øverst på låret og rundt magen, men ikke like ved navlen. Bytt sted fra dag til dag.
- Vask hendene. Vask med en antiseptisk bomullsdott på injeksjonsstedet for å desinfisere det.
- Hold rundt hoveddelen av den ferdigfylte sprøyten, slik at den tildekkede nålen peker oppover.
- Ikke hold på stempelstopperen, stempelet eller nålebeskyttelsen.
- Stempelet må ikke på noe tidspunkt trekkes tilbake.
- Ikke fjern nålebeskyttelsen fra den ferdigfylte sprøyten før du er klar til å injisere legemidlet.
- Ta nålebeskyttelsen av sprøyten ved å holde rundt beholderen og trekke hetten forsiktig av uten å vri. Ikke skyv inn stempelet, og ikke berør nålen eller rist sprøyten.

- Grip et stykke hud mellom tommel og pekefinger. Ikke press.
- Skyv nålen helt inn. Legen eller sykepleieren har kanskje vist deg hvordan du skal gjøre dette.
- Trykk inn stempelet mens du griper om fingerstøtten til hele dosen er injisert. Nålebeskyttelsen vil IKKE bli aktivert hvis ikke HELE dosen er gitt.



- Når stempelet er skjøvet inn så langt det går, ta ut nålen og slipp taket i huden.
- Slipp stempelet og la nålen bevege seg oppover til hele nålen er beskyttet og låses på plass.



- Når nålen trekkes ut av huden, kan det blø litt fra injeksjonsstedet. Dette er normalt. Du kan presse en antiseptisk bomullsdott mot injeksjonsstedet i noen sekunder etter injeksjonen.
- Kast den brukte sprøyten i en sprøytebeholder. Du skal ikke sette nåleheten tilbake på sprøyten.
- Brukte sprøyter skal aldri kastes i vanlig husholdningsavfall.

### **Dersom du tar for mye Silapo**

Informér lege eller sykepleier umiddelbart dersom du tror at det har blitt injisert for mye Silapo. Det er lite sannsynlig at du får bivirkninger etter en overdose med Silapo.

### **Dersom du har glemt å ta Silapo**

Ta den neste injeksjonen så snart du husker det. Dersom det er mindre enn en dag til neste injeksjon, skal du ikke ta den glemte injeksjonen, men fortsette etter vanlig skjema. Ikke ta doble injeksjoner som erstatning for en glemte injeksjon.

### **Dersom du har hepatitt C og behandles med interferon og ribavirin**

Du bør diskutere dette med legen din, fordi bruk av Silapo sammen med interferon og ribavirin i sjeldne tilfeller har medført tap av effekt og utvikling av en tilstand som kalles erytroaplasi (PRCA), en alvorlig form for anemi som kan opptre i sjeldne tilfeller. Silapo er ikke godkjent for behandling av anemi ved hepatitt C.

Spør lege, sykepleier eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler, kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

**Snakk med en lege eller sykepleier umiddelbart** dersom du får noen av bivirkningene i denne listen.

Alvorlige hudreaksjoner, inkludert Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse, har blitt rapportert i forbindelse med epoetinbehandling. Tidlige tegn er rødlige prikker eller sirkelformede flekker på overkroppen, ofte med blemmer og avskalling av hud, sår i munn, hals, nese, kjønnsorganer og øyne og kan innledes med feber og influensalignende symptomer. Slutt å ta Silapo hvis du får disse symptomene, og kontakt legen din eller oppsøk medisinsk hjelp umiddelbart. Se også avsnitt 2.

Svært vanlige: kan påvirke mer enn 1 av 10 personer.

- **Diaré**
- **Kvalme**
- **Oppkast**
- **Feber**
- **Tette luftveier**, slik som tett nese og sår hals, er rapportert hos pasienter med nyresykdom som ennå ikke får dialyse

Vanlige: kan påvirke inntil 1 av 10 personer.

- **Økt blodtrykk. Hodepine**, særlig plutselig, stikkende, migrenelignende hodepine, **følelse av å være forvirret eller krampeanfallet** kan være tegn på en plutselig økning i blodtrykket. Dette krever akutt behandling. Økt blodtrykk kan kreve behandling med legemidler (eller justering av eventuelle legemidler du allerede tar for høyt blodtrykk).
- **Blodpropp** (inkludert dyp venetrombose og emboli) som kan kreve akutt behandling. Du kan få **brystsmerter, kortpustethet og smertefull opphovning og rødhet, vanligvis i leggene**, som symptomer.
- **Hoste**
- **Hudutslett som kan skyldes en allergisk reaksjon.**
- **Ben- eller muskelsmerter**
- **Influensaliknende symptomer** som hodepine, verking og smerte i leddene, svakhetsfølelse, frysninger, tretthet og svimmelhet. Disse kan oppstå hyppigere i starten av behandlingen. Hvis du får disse symptomene under intravenøs injisering kan det hjelpe med en langsommere injisering for å unngå symptomene senere.
- **Rødhet, brennende følelse og smerte på injeksjonsstedet**
- **Hevelser i ankler, føtter eller fingre**
- **Smerter i armer eller ben**

Mindre vanlige: kan påvirke inntil 1 av 100 personer.

- **Høyt innhold av kalium i blodet** som kan medføre unormal hjerterytme (dette er en svært vanlig bivirkning hos pasienter som får dialyse)
- **Krampeanfallet**
- **Tett nese eller trange luftveier**
- **Allergisk reaksjon**
- **Elveblest**

Sjeldne: kan påvirke inntil 1 av 1000 personer.

- **Symptomer på erytroaplasi (PRCA)**

Erytroaplasi vil si at det ikke produseres nok røde blodceller i beinmargen. Det kan føre til **plutselig og alvorlig blodmangel. Symptomene er:**

- **uvanlig tretthet**
- **svimmelhetsfølelse**
- **kortpustethet**

Erytroaplasi har i svært sjeldne tilfeller, hovedsakelig hos pasienter med nyresykdom, vært rapportert etter behandling i måneder eller år med Silapo og andre legemidler som stimulerer produksjonen av røde blodceller.

- En økning i nivået av små blodceller (kalt blodplater) kan forekomme, særlig ved oppstart av behandlingen. Blodplatene er vanligvis involvert i dannelsen av blodpropper. Legen din vil holde øye med dette.
- Alvorlig allergisk reaksjon som kan omfatte:
  - hevelse i ansikt, lepper, munn, tunge eller svelg.
  - svelge- eller pustevansker
  - kløende utslett (elveblest)
- Problemer med blodet som kan forårsake smerter, mørk urin eller økt følsomhet i huden for sollys (porfyri)

Hvis du får hemodialyse:

- Det kan dannes **blodpropper** (trombose) i dialysekoblingen. Dette er mer sannsynlig hvis du har lavt blodtrykk eller hvis det er komplikasjoner med fistelen.
- Det kan også dannes **blodpropper** i hemodialysesystemet. Det kan være at legen din øker heparindosen under dialysen.

**Kontakt lege eller sykepleier straks** dersom du opplever noe av dette, eller hvis du merker andre effekter når du får behandling med Silapo.

### Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## 5. Hvordan du oppbevarer Silapo

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken eller etiketten etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2–8 °C). Silapo kan tas ut av kjøleskapet og oppbevares ved romtemperatur (høyst 25 °C), men ikke i mer enn 3 dager. Så snart en sprøyte er tatt ut av kjøleskapet og har nådd romtemperatur (høyst 25 °C) må den enten brukes innen 3 dager eller kastes.

Skal ikke fryses eller ristes.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Bruk ikke dette legemidlet hvis forseglingen er brutt eller hvis væsken er farget, eller hvis du kan se flytende partikler i den. Kast legemidlet dersom noe av dette observeres.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Silapo

- Virkestoff er epoetin zeta (produsert med rekombinant DNA-teknologi i CHO cellelinje).

Silapo 1 000 IE/0,3 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte

1 ferdigfylt sprøyte med 0,3 ml oppløsning til injeksjon inneholder 1 000 internasjonale enheter (IE) epoetin zeta (rekombinant, humant erytropoietin). Oppløsningen inneholder 3 333 IE epoetin zeta pr ml.

Silapo 2 000 IE/ 0,6 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte

1 ferdigfylt sprøyte med 0,6 ml oppløsning til injeksjon inneholder 2 000 internasjonale enheter (IE) epoetin zeta (rekombinant, humant erytropoietin). Oppløsningen inneholder 3 333 IE epoetin zeta pr ml.

Silapo 3 000 IE/0,9 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte

1 ferdigfylt sprøyte med 0,9 ml oppløsning til injeksjon inneholder 3 000 internasjonale enheter (IE) epoetin zeta (rekombinant, humant erytropoietin). Oppløsningen inneholder 3 333 IE epoetin zeta pr ml.

Silapo 4 000 IE/0,4 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte

1 ferdigfylt sprøyte med 0,4 ml oppløsning til injeksjon inneholder 4 000 internasjonale enheter (IE) epoetin zeta (rekombinant, humant erytropoietin). Oppløsningen inneholder 10 000 IE epoetin zeta pr ml.

Silapo 5 000 IE/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte

1 ferdigfylt sprøyte med 0,5 ml oppløsning til injeksjon inneholder 5 000 internasjonale enheter (IE) epoetin zeta (rekombinant, humant erytropoietin). Oppløsningen inneholder 10 000 IE epoetin zeta pr ml.

Silapo 6 000 IE/0,6 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte

1 ferdigfylt sprøyte med 0,6 ml oppløsning til injeksjon inneholder 6 000 internasjonale enheter (IE) epoetin zeta (rekombinant, humant erytropoietin). Oppløsningen inneholder 10 000 IE epoetin zeta pr ml.

Silapo 8 000 IE/0,8 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte

1 ferdigfylt sprøyte med 0,8 ml oppløsning til injeksjon inneholder 8 000 internasjonale enheter (IE) epoetin zeta (rekombinant, humant erytropoietin). Oppløsningen inneholder 10 000 IE epoetin zeta pr ml.

Silapo 10 000 IE/1 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte

1 ferdigfylt sprøyte med 1 ml oppløsning til injeksjon inneholder 10 000 internasjonale enheter (IE) epoetin zeta (rekombinant, humant erytropoietin). Oppløsningen inneholder 10 000 IE epoetin zeta pr ml.

Silapo 20 000 IE/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte

1 ferdigfylt sprøyte med 0,5 ml oppløsning til injeksjon inneholder 20000 internasjonale enheter (IE) epoetin zeta (rekombinant, humant erytropoietin). Oppløsningen inneholder 40 000 IE epoetin zeta pr ml.

Silapo 30 000 IE/0,75 ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

1 ferdigfylt sprøyte med 0,75 ml oppløsning til injeksjon inneholder 30 000 internasjonale enheter (IE) epoetin zeta (rekombinant, humant erytropoietin). Oppløsningen inneholder 40 000 IE epoetin zeta pr ml.

Silapo 40 000 IE/1 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte

1 ferdigfylt sprøyte med 1 ml oppløsning til injeksjon inneholder 40 000 internasjonale enheter (IE) epoetin zeta (rekombinant, humant erytropoietin). Oppløsningen inneholder 40 000 IE epoetin zeta pr ml.

- Andre innholdsstoffer er dinatriumfosfatdihydrat, natriumdihydrogenfosfatdihydrat, natriumklorid, kalsiumkloriddihydrat, polysorbat 20, glysin, leucin, isoleucin, treonin,

glutaminsyre, fenylalanin, vann til injeksjonsvæsker, natriumhydroksid (pH justering), saltsyre (pH justering).

### **Hvordan Silapo ser ut og innholdet i pakningen**

Silapo er en klar og fargeløs injeksjonsvæske, oppløsning til injeksjon i ferdigfylte sprøyter med fast injeksjonsnål.

De ferdigfylte sprøytene inneholder mellom 0,3 og 1 ml oppløsning, avhenging av innholdet av epoetin zeta (se "Sammensetning av Silapo").

En pakning inneholder 1, 4 eller 6 ferdigfylte sprøyter med eller uten nålebeskyttelse.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

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

### **Tilvirker**

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

### **Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}**

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>