

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Fertigspritze enthält 0,15 mg Phenylalanin.

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

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Fertigspritze enthält 0,30 mg Phenylalanin.

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

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Fertigspritze enthält 0,45 mg Phenylalanin.

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

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Fertigspritze enthält 0,20 mg Phenylalanin.

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

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Fertigspritze enthält 0,25 mg Phenylalanin.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

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

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung in Fertigspritze.
Klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Behandlung der symptomatischen Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten:

- Behandlung der Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten unter Hämodialysebehandlung und bei Erwachsenen unter Peritonealdialysebehandlung (siehe Abschnitt 4.4).
 - Behandlung der schweren symptomatischen renalen Anämie bei Erwachsenen mit Niereninsuffizienz, die noch nicht dialysepflichtig sind (siehe Abschnitt 4.4).
- Behandlung der Anämie und Reduktion des Transfusionsbedarfs bei Erwachsenen, die wegen solider Tumore bzw. eines malignen Lymphoms oder multiplen Myeloms eine Chemotherapie erhalten und bei denen das Risiko einer Transfusion auf Grund des Allgemeinzustandes (z.B. kardiovaskulärer Status, vorbestehende Anämie bei Beginn der Chemotherapie) besteht.
 - Silapo kann zur Steigerung der autologen Blutgewinnung bei Patienten in einem Eigenblutspendeprogramm eingesetzt werden. Die Anwendung in dieser Indikation muss gegenüber dem bekannten Risiko thromboembolischer Ereignisse abgewogen werden. Es sollten nur Patienten mit mittelschwerer Anämie (kein Eisenmangel) behandelt werden, falls blutsparende Maßnahmen nicht verfügbar oder unzureichend sind, sofern der geplante größere operative Eingriff große Mengen an Blut erfordert (4 oder mehr Einheiten Blut bei Frauen bzw. 5 oder mehr Einheiten Blut bei Männern).
 - Silapo ist angezeigt zur Reduktion des Bedarfs an Fremdbluttransfusionen bei Erwachsenen ohne Eisenmangel vor einem großen elektiven orthopädischen Eingriff mit hohem Risiko für Transfusionskomplikationen. Es sollte nur bei Patienten mit mittelschwerer Anämie (z. B. Hämoglobinspiegel von 10-13 g/dl) und einem erwarteten Blutverlust von 900-1 800 ml angewendet werden, die nicht an einem autologen Blutspendeprogramm teilnehmen können.
 - Silapo kann zur Erhöhung der Hämoglobinkonzentration bei symptomatischer Anämie (Hämoglobinkonzentration ≤ 10 g/dl) bei Erwachsenen mit primärem Niedrigrisiko Myelodysplastischen Syndromen (MDS) (niedrig oder intermediär-1) und niedrigen Erythropoetin-Serumspiegeln (< 200 mE/ml) angewendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

- *Behandlung der symptomatischen Anämie bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz*

Silapo kann subkutan oder intravenös gegeben werden.

Die Hämoglobin-Zielkonzentration liegt zwischen 10 und 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l), außer bei pädiatrischen Patienten, bei denen die Hämoglobinkonzentration zwischen 9,5 und 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l) liegen sollte. Die Obergrenze der Hämoglobin-Zielkonzentration sollte nicht überschritten werden.

Symptome einer Anämie und Anämie-Folgeerscheinungen können abhängig von Alter, Geschlecht und Gesamtbelastung an Erkrankungen unterschiedlich sein; daher ist die Beurteilung des individuellen klinischen Verlaufs und Krankheitszustands durch den Arzt erforderlich. Silapo sollte subkutan oder intravenös gegeben werden, um die Hämoglobinkonzentration auf nicht höher als 12 g/dl (7,5 mmol/l) anzuheben. Aufgrund intraindividuelle Variabilität können gelegentlich bei einem Patienten individuelle Hämoglobinwerte über oder unter der Hämoglobin-Zielkonzentration beobachtet werden. Angesichts dieser Hämoglobinschwankungen sollte über eine entsprechende Dosisanpassung versucht werden, die Hämoglobin-Zielkonzentration von 10 g/dl (6,2 mmol/l) bis 12 g/dl (7,5 mmol/l) zu erreichen.

Ein anhaltender Hämoglobinwert über 12 g/dl sollte vermieden werden. Eine geeignete Dosisanpassung für den Fall, dass Hämoglobinwerte über 12 g/dl (7,5 mmol/l) beobachtet werden, wird weiter unten beschrieben. Ein Anstieg des Hämoglobins um mehr als 2 g/dl (1,25 mmol/l)

innerhalb von vier Wochen ist zu vermeiden. Bei Auftreten eines solchen Anstiegs sind geeignete Dosisanpassungen – wie unten beschrieben – vorzunehmen.

Die Patienten sollten engmaschig überwacht werden, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene wirksame Dosis von Silapo angewandt wird, die eine adäquate Kontrolle der Anämiesymptome unter Beibehaltung einer Hämoglobinkonzentration unter oder bis zu 12 g/dl (7,5 mmol/l) ermöglicht.

Vorsicht ist geboten bei der Steigerung der Silapo-Dosis bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz. Bei Patienten mit schlechtem Hämoglobin-Ansprechen auf Silapo sollten alternative Ursachen für das schlechte Ansprechen in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und klinisch evidenter ischämischer Herzerkrankung oder dekompensierter Herzinsuffizienz sollte die Hämoglobinkonzentration in der Erhaltungsphase die Obergrenze der Hämoglobin-Zielkonzentration nicht übersteigen.

Erwachsene unter Hämodialyse

Silapo kann subkutan oder intravenös gegeben werden.

Die Behandlung unterteilt sich in zwei Phasen:

1. Korrekturphase: 50 I.E. pro kg Körpergewicht werden 3-mal pro Woche gegeben. Falls eine Dosisanpassung erforderlich ist, sollte diese schrittweise in mindestens vierwöchigen Abständen erfolgen. Mit jedem Schritt sollte die Dosis um 25 I.E. pro kg 3-mal pro Woche erhöht bzw. reduziert werden.
2. Erhaltungsphase: Dosisanpassung zur Stabilisierung der Hämoglobinwerte (Hb) auf dem gewünschten Niveau: Hb im Bereich zwischen 10 und 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l). Die empfohlene wöchentliche Gesamtdosis beträgt 75 bis 300 I.E./kg.

Die verfügbaren klinischen Daten deuten darauf hin, dass Patienten mit anfänglich sehr niedrigen Hämoglobinwerten (< 6 g/dl bzw. < 3,75 mmol/l) eine höhere Erhaltungsdosis benötigen als Patienten, bei denen die anfängliche Anämie weniger schwer ausgeprägt ist (Hb >8 g/dl bzw. >5 mmol/l).

Pädiatrische Patienten unter Hämodialyse

Die Behandlung unterteilt sich in zwei Phasen:

1. Korrekturphase: 50 I.E. pro kg Körpergewicht werden 3-mal pro Woche intravenös gegeben. Falls eine Dosisanpassung erforderlich ist, sollte diese schrittweise um jeweils 25 I.E. pro kg 3-mal pro Woche in mindestens vierwöchigen Abständen erfolgen, bis der Zielwert erreicht ist.
2. Erhaltungsphase: Dosisanpassung zur Stabilisierung der Hämoglobinwerte (Hb) auf dem gewünschten Niveau: Hb im Bereich zwischen 9,5 und 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l).

Im Allgemeinen sind bei Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von unter 30 kg höhere Erhaltungsdosen erforderlich als bei Patienten über 30 kg und bei Erwachsenen. In klinischen Prüfungen wurden nach sechsmonatiger Behandlung die folgenden Erhaltungsdosen festgestellt:

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

Die vorliegenden klinischen Daten lassen darauf schließen, dass bei Patienten mit anfänglich sehr niedrigen Hämoglobinwerten (< 6,8 g/dl bzw. < 4,25 mmol/l) eine höhere Erhaltungsdosis erforderlich sein könnte als bei Patienten, deren Hämoglobinwerte anfangs höher sind (> 6,8 g/dl bzw. > 4,25 mmol/l).

Erwachsene unter Peritonealdialyse

Silapo kann subkutan oder intravenös gegeben werden.

Die Behandlung unterteilt sich in zwei Phasen:

1. Korrekturphase: Anfangsdosis: 50 I.E. pro kg Körpergewicht werden 2-mal pro Woche gegeben.
2. Erhaltungsphase: Dosisanpassung zur Stabilisierung der Hämoglobinwerte (Hb) auf dem gewünschten Niveau (Hb im Bereich zwischen 10 und 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l). Die Erhaltungsdosis liegt im Bereich zwischen 25 und 50 I.E. pro kg 2-mal pro Woche, verteilt auf zwei gleichgroße Dosen.

Erwachsene mit Niereninsuffizienz, die noch nicht dialysepflichtig sind

Silapo kann subkutan oder intravenös gegeben werden.

Die Behandlung unterteilt sich in zwei Phasen:

1. Korrekturphase: Anfangsdosis: 50 I.E. pro kg Körpergewicht werden 3-mal pro Woche gegeben, falls erforderlich mit einer Dosissteigerung in Schritten von 25 I.E./kg (3-mal pro Woche), bis der gewünschte Zielwert erreicht ist (dies sollte schrittweise in mindestens vierwöchigen Abständen erfolgen).
2. Erhaltungsphase: Während der Erhaltungsphase kann Silapo dreimal pro Woche und im Fall einer subkutanen Verabreichung auch einmal wöchentlich oder einmal alle 2 Wochen gegeben werden. Es sollte eine entsprechende Anpassung der Dosis und der Dosisintervalle vorgenommen werden, um die Hämoglobinwerte im gewünschten Bereich zwischen 10 g/dl und 12 g/dl (6,2 bis 7,5 mmol/l) zu halten. Ein verlängertes Dosisintervall kann eine Erhöhung der Dosis erfordern.

Die maximale Dosis von 150 I.E./kg dreimal wöchentlich, 240 I.E./kg (bis zu maximal 20 000 I.E.) einmal wöchentlich oder 480 I.E./kg (bis zu 40 000 I.E.) einmal alle 2 Wochen sollte nicht überschritten werden.

– Behandlung von Patienten mit chemotherapiebedingter Anämie

Bei Patienten mit Anämie [z.B. Hämoglobinkonzentration ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)] sollte die Behandlung mit Silapo mittels subkutaner Applikation erfolgen. Symptome einer Anämie und Anämie-Folgeerscheinungen können abhängig von Alter, Geschlecht und Gesamtbelastung an Erkrankungen unterschiedlich sein; daher ist die Beurteilung des individuellen klinischen Verlaufs und Krankheitszustands durch den Arzt erforderlich.

Aufgrund intraindividuelle Variabilität können gelegentlich bei einem Patienten individuelle Hämoglobinwerte über oder unter der Hämoglobin-Zielkonzentration beobachtet werden. Angesichts dieser Hämoglobinvariabilität sollte über eine entsprechende Dosisanpassung versucht werden, die Hämoglobin-Zielkonzentration von 10 g/dl (6,2 mmol/l) bis 12 g/dl (7,5 mmol/l) zu erreichen. Ein anhaltender Hämoglobinwert über 12 g/dl (7,5 mmol/l) sollte vermieden werden. Eine geeignete Dosisanpassung für den Fall, dass Hämoglobinwerte über 12 g/dl (7,5 mmol/l) beobachtet werden, wird weiter unten beschrieben.

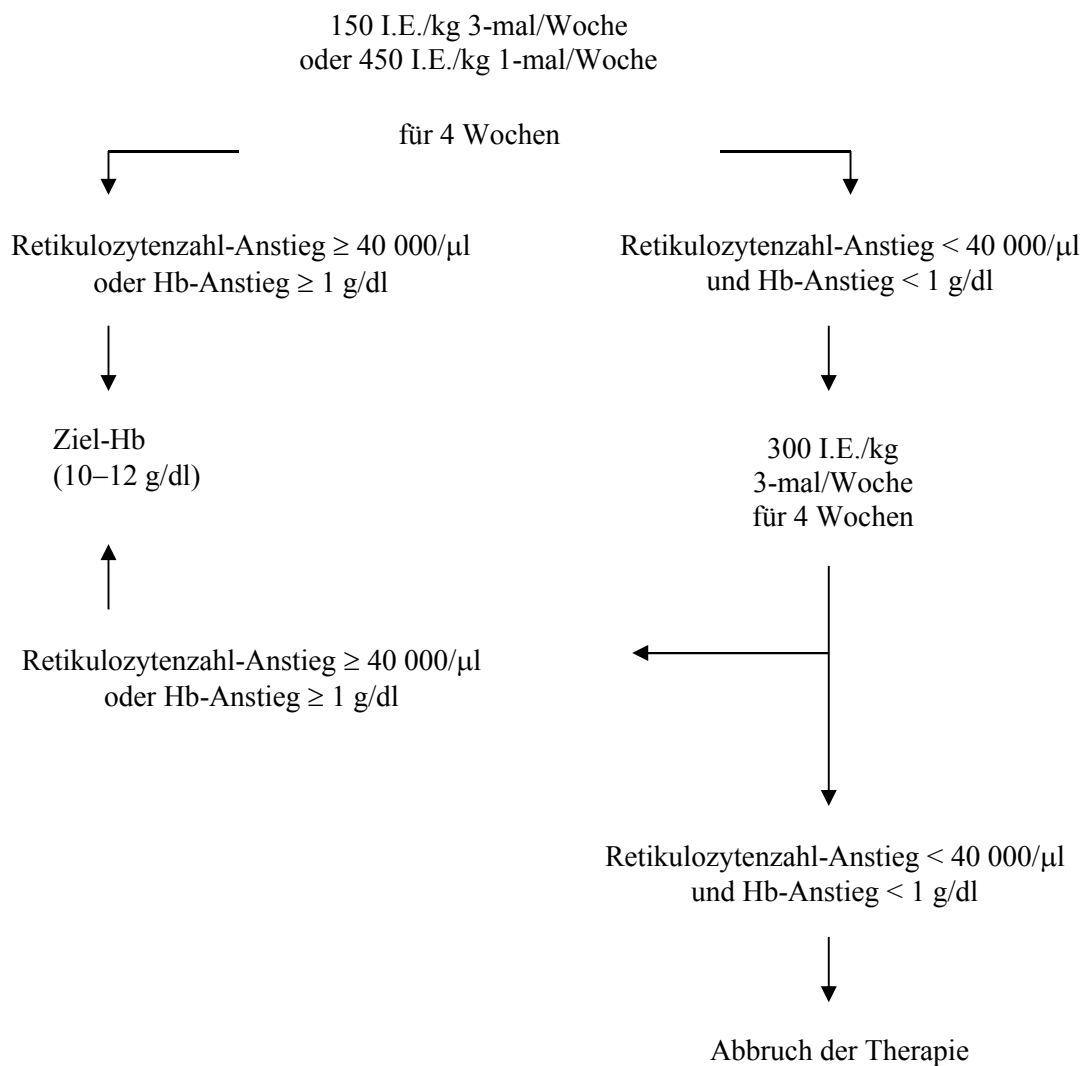
Die Patienten sollten engmaschig überwacht werden, um sicherzustellen, dass die niedrigste zugelassene Dosis von Silapo angewandt wird, um die Symptome der Anämie adäquat zu kontrollieren.

Nach Beendigung der Chemotherapie sollte die Silapo-Behandlung 1 Monat fortgesetzt werden.

Die Anfangsdosis beträgt 150 I.E. pro kg Körpergewicht, 3-mal pro Woche subkutan gegeben. Alternativ kann Silapo auch mit einer Initialdosis von 450 I.E. pro kg 1-mal wöchentlich subkutan gegeben werden.

Wenn nach 4 Behandlungswochen der Hämoglobinwert um mindestens 1 g/dl (0,62 mmol/l) oder die Retikulozytenzahl um mindestens 40 000 Zellen/ μ l gegenüber dem jeweiligen Ausgangswert angestiegen ist, sollte die Dosis von 150 I.E./kg 3-mal pro Woche bzw. 450 I.E./kg 1-mal pro Woche beibehalten werden. Beträgt der Anstieg des Hämoglobins weniger als 1 g/dl ($<$ 0,62 mmol/l) bzw. der Retikulozytenzahl weniger als 40 000 Zellen/ μ l gegenüber dem jeweiligen Ausgangswert, wird die Dosis auf 300 I.E./kg 3-mal pro Woche erhöht. Wenn nach weiteren 4 Behandlungswochen mit 300 I.E./kg 3-mal pro Woche der Hämoglobinspiegel um \geq 1 g/dl (0,62 mmol/l) oder die Retikulozytenzahl um \geq 40 000 Zellen/ μ l angestiegen ist, sollte die Dosis von 300 I.E./kg 3-mal pro Woche beibehalten werden. Beträgt jedoch der Anstieg des Hämoglobins weniger als 1 g/dl ($<$ 0,62 mmol/l) und der Retikulozytenzahl weniger als 40 000 Zellen/ μ l, ist ein Ansprechen auf die Silapo-Therapie unwahrscheinlich und die Behandlung sollte abgebrochen werden.

Die empfohlene Dosierung wird in folgendem Diagramm beschrieben:



Nach Erreichen des Behandlungsziels bei einem individuellen Patienten sollte die Dosis um 25-50 % reduziert werden, um die erreichte Hämoglobinkonzentration beizubehalten. Eine angemessene Dosistitration sollte erfolgen.

Dosisanpassung

Wenn der Hämoglobinwert pro Monat um mehr als 2 g/dl ($>1,25$ mmol/l) ansteigt, sollte die Silapo-Dosis um circa 25–50 % reduziert werden. Falls der Hämoglobinwert 12 g/dl (7,5 mmol/l) übersteigt, wird die Behandlung unterbrochen, bis der Wert auf 12 g/dl (7,5 mmol/l) oder unter diesen Wert gefallen ist. Die Wiederaufnahme der Therapie erfolgt dann mit einer im Vergleich zur zuletzt angewendeten Dosis um 25 % reduzierten Dosis.

– Erwachsene, die an einem autologen Blutspendeprogramm teilnehmen

Silapo sollte intravenös gegeben werden.

Silapo ist zum Zeitpunkt der Blutspende nach Abschluss der Blutentnahme zu geben.

Patienten mit leichter Anämie (Hämatokrit von 33–39 %), bei denen die vorsorgliche Einlagerung von ≥ 4 Blutkonserven geplant ist, sollten Silapo in einer Dosis von 600 I.E./kg 2-mal pro Woche für 3 Wochen vor dem operativen Eingriff erhalten.

Bei allen mit Silapo behandelten Patienten ist während des gesamten Behandlungszeitraums eine adäquate Eisensubstitution (z.B. 200 mg elementares Eisen oral pro Tag) durchzuführen. Um hohe Eisenreserven vor Beginn der Silapo-Therapie zu erhalten, sollte mit einer oralen Eisensubstitution so früh wie möglich begonnen werden, z. B. einige Wochen vor Beginn des autologen Blutspendeprogramms.

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

Silapo sollte subkutan angewendet werden.

Die empfohlene Dosierung beträgt 600 I.E./kg Silapo, die einmal wöchentlich über drei Wochen (Tag -21, -14 und -7) vor dem operativen Eingriff und am Tag des Eingriffs (Tag 0) subkutan gegeben werden.

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

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

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

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

Silapo sollte subkutan angewendet werden.

Silapo sollte Patienten mit symptomatischer Anämie (d. h. Hämoglobinkonzentration ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) gegeben werden.

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

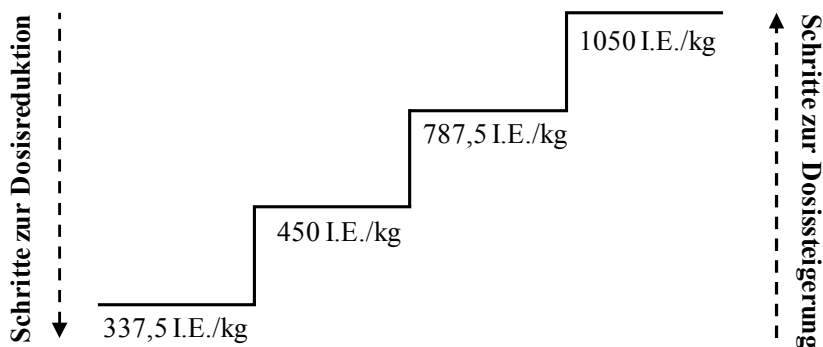
Geeignete Dosisanpassungen sollten vorgenommen werden, um die Hämoglobinkonzentration im Zielbereich zwischen 10 g/dl und 12 g/dl (6,2 bis 7,5 mmol/l) zu halten. Es wird empfohlen, das initiale erythroide Ansprechen 8 bis 12 Wochen nach Beginn der Behandlung zu beurteilen. Eine Erhöhung oder Reduktion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

Dosissteigerung

Die Dosis sollte maximal 1 050 I.E./kg (Gesamtdosis 80 000 I.E.) wöchentlich nicht überschreiten. Falls der Patient nicht mehr anspricht oder die Hämoglobinkonzentration nach einer Dosisreduktion um ≥ 1 g/dl abfällt, sollte die Dosis um einen Dosisschritt angehoben werden. Zwischen den Dosissteigerungen sollte ein Abstand von mindestens 4 Wochen liegen.

Dosisunterbrechung und Dosisreduktion

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



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

Art der Anwendung

Intravenöse Injektion

Die Gabe sollte in Abhängigkeit von der Gesamtdosis und über mindestens 1-5 Minuten erfolgen. Bei Hämodialyse-Patienten kann während der Dialysesitzung eine Bolusinjektion über einen geeigneten venösen Port des Dialyseschlauchs gegeben werden. Alternativ kann am Ende der Dialysesitzung die Injektion in den Schlauch der Fistelkanüle erfolgen, wobei durch anschließende Gabe von 10 ml 9 mg/ml (0,9 %ige) Natriumchlorid-Injektionslösung der Schlauch gespült wird um sicherzustellen, dass das Arzneimittel vollständig in den Kreislauf gelangt.

Bei Patienten, die auf die Behandlung mit "Grippe-ähnlichen" Symptomen reagieren, ist eine langsamere Injektion vorzuziehen.

Silapo darf nicht als intravenöse Infusion gegeben werden.

Silapo darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden (siehe Abschnitt 6.2).

Subkutane Injektion

Generell sollte pro Injektionsstelle ein Volumen von maximal 1 ml nicht überschritten werden. Wenn größere Volumina gegeben werden müssen, sollten diese auf mehrere Injektionsstellen verteilt werden.

Die Injektionen werden in die Gliedmaßen (Oberschenkel) oder in die vordere Bauchwand gegeben.

Anweisungen zur Handhabung des Arzneimittels bei der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Patienten, bei denen nach Behandlung mit einem Erythropoetin eine Erythroblastopenie (*Pure Red Cell-Aplasia*, PRCA) auftrat, dürfen weder Silapo noch irgendein anderes Erythropoetin erhalten (siehe Abschnitt 4.4).
- Unkontrollierte Hypertonie.
- Beim Anwendungsgebiet "Steigerung der autologen Blutgewinnung": Herzinfarkt oder Schlaganfall innerhalb eines Monats vor der Behandlung, instabile *Angina pectoris*, erhöhtes Risiko tiefer Venenthrombosen (z.B. anamnestisch bekannte Thromboembolien).
- Bei Patienten, die für einen elektiven orthopädischen Eingriff vorgesehen sind, und die nicht an einem autologen Blutspendeprogramm teilnehmen können, ist die Anwendung von Silapo bei folgenden Vor-, Begleit- oder Grunderkrankungen kontraindiziert: schwere koronare Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit, vaskuläre Erkrankung der Karotiden oder zerebrovaskuläre Erkrankung; bei Patienten mit vor kurzem eingetretenem Herzinfarkt oder zerebrovaskulärem Ereignis.
- Patienten, bei denen aus irgendeinem Grund keine adäquate Thromboseprophylaxe durchgeführt werden kann.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Wie bei allen Patienten, die Erythropoetin erhalten, kann unter Behandlung mit Silapo der Blutdruck ansteigen. Der Blutdruck sollte bei allen Patienten (sowohl Epoetinbehandlungs-naive als auch bereits mit Epoetin behandelte Patienten) vor der Behandlung, zu Beginn und während der Behandlung mit Silapo engmaschig überwacht und gegebenenfalls eingestellt werden. Es kann eine zusätzliche oder verstärkte blutdrucksenkende Therapie erforderlich sein. Wenn der Blutdruck nicht ausreichend eingestellt werden kann, sollte die Behandlung mit Silapo beendet werden.

Silapo sollte bei Epilepsie und chronischer Leberinsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden.

Während der Behandlung mit Erythropoetin kann es innerhalb des Normbereiches zu einem leichten dosisabhängigen Anstieg der Thrombozytenzahl kommen. Dieser ist bei fortgesetzter Behandlung rückläufig. Es wird empfohlen, die Thrombozytenzahl während der ersten 8 Wochen der Behandlung regelmäßig zu überwachen.

Vor Einleiten und während der Therapie mit Silapo sind andere mögliche Ursachen der Anämie (Eisenmangel, Hämolyse, Blutverlust, Mangel an Vitamin B₁₂ oder Folsäure) abzuklären und gegebenenfalls zu behandeln. In den meisten Fällen kommt es gleichzeitig mit dem Anstieg des Hämatokrits zu einem Absinken der Serum-Ferritinkonzentration. Für das Erzielen eines optimalen Ansprechens auf Erythropoetin müssen ausreichende Eisenreserven sichergestellt werden:

- für Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, deren Serum-Ferritinkonzentration unter 100 ng/ml liegt, wird eine orale Eisensubstitution empfohlen, z.B. 200-300 mg/Tag (100-200 mg/Tag bei pädiatrischen Patienten).
- für alle Tumorpatienten, bei denen die Transferrinsättigung weniger als 20 % beträgt, wird eine orale Eisensubstitution mit 200-300 mg/Tag empfohlen.
- Patienten, bei denen ein großer, elektiver orthopädischer Eingriff geplant ist, sollten während der gesamten Dauer der Behandlung mit Epoetin zeta eine orale Eisen-II-Substitution (entsprechend einer Dosierung von 200 mg elementares Eisen/Tag) erhalten. Wenn möglich,

sollte mit der Eisensubstitution bereits vor Einleitung der Behandlung mit Epoetin zeta begonnen werden, um adäquate Eisenreserven zu gewährleisten.

Alle genannten zusätzlichen Anämieursachen müssen bei der Entscheidung über die Steigerung der Erythropoetindosis bei Tumorpatienten sorgfältig in Betracht gezogen werden.

Bei einer paradoxen Abnahme des Hämoglobinswertes und Ausbildung einer schweren Anämie in Zusammenhang mit einer niedrigen Retikulozytenzahl ist die Behandlung mit Epoetin abzubrechen und ein Test auf Anti-Erythropoetin-Antikörper durchzuführen. Entsprechende Fälle sind bei Hepatitis C-Patienten berichtet worden, die mit Interferon und Ribavirin behandelt wurden und gleichzeitig Epoetin erhielten. Epoetine sind nicht für die Behandlung einer Hepatitis C-assoziierten Anämie bestimmt.

Um die Rückverfolgbarkeit von Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen (ESAs) zu verbessern, sollte die Bezeichnung des verordneten ESAs eindeutig in der Patientenakte vermerkt werden.

Patienten, bei denen ein großer elektiver orthopädischer Eingriff vorgesehen ist

Perioperativ sind stets die Maßgaben der Good Practice des Blutmanagements zu beachten.

Patienten, die sich einem elektiven orthopädischen Eingriff unterziehen, haben ein erhöhtes Risiko für thrombotische und vaskuläre Erkrankungen, besonders bei einer zugrundeliegenden kardiovaskulären Erkrankung. Daher sollte insbesondere bei diesen Patienten eine angemessene Thromboseprophylaxe erfolgen. Zusätzlich sollten spezielle Vorsichtsmaßnahmen bei Patienten mit Disposition für tiefe Venenthrombosen ergriffen werden. Weiterhin besteht ein erhöhtes Risiko bei Behandlung mit Epoetin zeta für Patienten mit einem Ausgangshämoglobinwert von > 13 g/dl für postoperative thrombotische/vaskuläre Erkrankungen. Aus diesem Grund sollte bei Patienten mit einem Ausgangshämoglobinwert von > 13 g/dl Epoetin zeta nicht gegeben werden.

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Hämoglobinkonzentration

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz sollte bei Erhaltungstherapie die unter Abschnitt 4.2 empfohlene Obergrenze der Hämoglobin-Zielkonzentration nicht überschritten werden. In klinischen Studien wurden ein erhöhtes Mortalitätsrisiko und Risiko für schwerwiegende kardiovaskuläre oder zerebrovaskuläre Ereignisse einschließlich Schlaganfall beobachtet, wenn Erythropoese-stimulierende Wirkstoffe (ESA) mit einer Hämoglobin-Zielkonzentration von über 12 g/dl (7,5 mmol/l) gegeben wurden.

Kontrollierte klinische Studien haben keinen signifikanten Nutzen gezeigt, der auf die Gabe von Epoetinen zurückzuführen ist, wenn die Hämoglobinkonzentration über den für die Kontrolle der Anämiesymptome und die Vermeidung von Bluttransfusionen erforderliche Konzentration gesteigert wird.

Der Hämoglobinspiegel sollte engmaschig kontrolliert werden, bis sich der Hb-Wert stabilisiert hat. Danach sollten Messungen in regelmäßigen zeitlichen Abständen erfolgen. Der Anstieg des Hämoglobinspiegels sollte pro Monat circa 1 g/dl (0,62 mmol/l) betragen und nicht mehr als 2 g/dl (1,25 mmol/l) pro Monat ausmachen, um das Risiko einer Entstehung oder einer Zunahme der Hypertonie zu minimieren.

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, denen Silapo subkutan verabreicht wird, sollten regelmäßig Kontrollen hinsichtlich eines Wirkverlustes, definiert als ein Nicht- oder vermindertes Ansprechen einer Silapo-Therapie bei Patienten, die zuvor auf eine solche Therapie angesprochen haben, durchgeführt werden. Dieses zeigt sich durch eine anhaltende Verminderung der Hämoglobinwerte trotz Steigerung der Silapo-Dosis.

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

Vorsicht ist geboten bei der Steigerung der Silapo-Dosis bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, da hohe kumulative Epoetin-Dosen mit einem erhöhten Risiko für Mortalität, schwerwiegende kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse einhergehen können. Bei Patienten mit schlechtem Hämoglobin-Ansprechen auf Epoetine sollten alternative Ursachen für das schlechte Ansprechen in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

Bei fehlendem Ansprechen auf Erythropoetin ist unverzüglich nach ursächlichen Faktoren zu suchen. Diese können sein: Eisen-, Folsäure- oder Vitamin B₁₂-Mangel, Aluminiumintoxikation, interkurrente Infektionen, Entzündungs- oder Traumaepisoden, okkulten Blutverlust, Hämolyse oder Knochenmarksfibrose jeglicher Ursache.

Sehr selten wurde von Fällen einer antikörpervermittelten PRCA bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz berichtet, denen Erythropoetin subkutan gegeben worden war. Bei Patienten mit plötzlichem Wirkverlust, definiert als Verminderung der Hämoglobinwerte (1-2 g/dl pro Monat) mit erhöhtem Bedarf an Transfusionen, sollte der Retikulozytenwert bestimmt und nach typischen Ursachen fehlenden Ansprechens (z.B. Eisen-, Folsäure- oder Vitamin B₁₂-Mangel, Aluminiumintoxikation, Infektion oder Entzündung, Blutverlust, Hämolyse) gesucht werden. Wenn sich keine Ursache nachweisen lässt, ist eine Knochenmarkuntersuchung auf PRCA in Betracht zu ziehen.

Wenn die Diagnose PRCA gestellt wird, muss die Therapie mit Silapo unverzüglich abgebrochen werden und es ist eine Untersuchung auf Erythropoetin-Antikörper in Betracht zu ziehen. Der Patient darf nicht auf ein anderes Erythropoetin-haltiges Arzneimittel umgestellt werden, weil Erythropoetin-Antikörper mit anderen Erythropoetinen kreuzreagieren. Andere Ursachen einer Erythroblastopenie sollten ausgeschlossen und eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Zur Überprüfung eines eventuellen Wirksamkeitsverlusts bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz werden Kontrollen der Retikulozytenzahl in regelmäßigen Abständen empfohlen.

In Einzelfällen wurde über Hyperkaliämie berichtet. Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz kann die Korrektur der Anämie zu gesteigertem Appetit und damit zu vermehrter Kalium- und Proteinaufnahme führen. Die Dialysemodalitäten müssen daher möglicherweise periodisch angepasst werden, um Harnstoff, Kreatinin und Kalium im gewünschten Bereich zu behalten. Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz sollten die Serumelektrolyte überwacht werden. Bei erhöhtem oder steigendem Kaliumwert sollte erwogen werden, die Silapo-Therapie bis zur Normalisierung der Kaliumwerte zu unterbrechen.

Im Verlauf der Therapie mit Erythropoetin ist aufgrund des erhöhten Hämatokrits häufig eine Steigerung der Heparindosis während der Hämodialyse notwendig. Bei nicht optimaler Heparinisierung ist ein Verschluss des Dialysesystems möglich.

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

Erwachsene Tumorpatienten mit symptomatischer Anämie unter einer Chemotherapie

Bei Tumorpatienten unter Chemotherapie ist bei der Beurteilung, ob die Silapo-Therapie erfolgreich ist (Patienten, die möglicherweise transfundiert werden müssen) zu bedenken, dass nach der Anwendung von Erythropoetin 2-3 Wochen vergehen können, bis Erythropoetin-induzierte Erythrozyten auftreten.

Die Hämoglobinspiegel sollten bis zum Erreichen eines stabilen Wertes engmaschig kontrolliert werden und auch regelmäßig danach. Wenn die Hämoglobinkonzentration pro Monat um mehr als 2 g/dl (1,25 mmol/l) ansteigt oder der Hämoglobinspiegel mehr als 12 g/dl (7,5 mmol/l) beträgt, sind die in Abschnitt 4.2 genannten Hinweise zur Dosisanpassung genau zu beachten, um mögliche Risikofaktoren thrombotischer Ereignisse zu minimieren (siehe Abschnitt 4.2).

Da bei Tumorpatienten, die Erythropoetine gegeben bekommen, eine erhöhte Inzidenz von thrombotischen, vaskulären Ereignissen (TVE) beobachtet werden konnte (siehe Abschnitt 4.8), sollte das Risiko gegenüber den aus der Behandlung (mit Silapo) abgeleiteten Vorteilen sehr sorgfältig abgewogen werden. Dies gilt besonders bei Tumorpatienten mit einem erhöhten Risiko für TVE, z. B. Adipositas oder bei Patienten mit TVE in der Anamnese (z. B. tiefe Venenthrombosen oder Lungenembolien).

Erwachsene Chirurgie-Patienten in einem Eigenblutspendeprogramm

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

Auswirkungen auf das Tumorwachstum

Epoetine sind Wachstumsfaktoren, die in erster Linie die Produktion roter Blutzellen anregen. Erythropoetin-Rezeptoren können auf der Oberfläche verschiedener Tumorzellen vorhanden sein. Wie bei allen Wachstumsfaktoren sollte bedacht werden, dass Epoetine das Wachstum von Tumoren jeglicher Art stimulieren können. In mehreren kontrollierten Studien zeigten Epoetine keine Verbesserung des Gesamtüberlebens oder eine Verminderung des Risikos der Tumorprogression bei Tumorpatienten mit symptomatischer Anämie.

In verschiedenen kontrollierten klinischen Studien, in denen Epoetine an Patienten mit verschiedenen, häufig vorkommenden Tumoren wie z.B. Plattenepithelkarzinom von Kopf und Hals, Lungenkarzinom und Mammakarzinom verabreicht wurden, zeigte sich eine ungeklärt erhöhte Mortalität.

In kontrollierten klinischen Studien wurde bei Anwendung von Epoetin alfa und anderen ESAs folgendes beobachtet:

- verkürzte Zeit bis zur Tumorprogression bei Patienten mit fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren, die eine Strahlentherapie erhielten, wenn eine Hämoglobin-Zielkonzentration über 14 g/dl (8,7 mmol/l) angestrebt wurde,
- kürzeres Gesamtüberleben und erhöhte Sterblichkeit, die auf eine Krankheitsprogression nach 4 Monaten bei Patienten mit metastasierendem Brustkrebs, die eine Chemotherapie erhielten, zurückgeführt wurde, wenn eine Hämoglobin-Zielkonzentration von 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l) angestrebt wurde,
- erhöhtes Mortalitätsrisiko, wenn eine Hämoglobin-Zielkonzentration von 12 g/dl (7,5 mmol/l) bei Patienten mit aktiver maligner Erkrankung, die weder Chemo- noch Strahlentherapie erhielten, angestrebt wurde. ESAs sind für diese Patientenpopulation nicht indiziert.

In Abhängigkeit von der klinischen Situation sollte die Behandlung mit Bluttransfusionen bei Krebspatienten mit Chemotherapie assoziierter Anämie bevorzugt werden. Einer Entscheidung zur Gabe von rekombinantem Erythropoetin sollte eine Nutzen-Risiko Bewertung unter Einbeziehung des Patienten vorausgehen, die die spezifische klinische Situation berücksichtigt. Die Nutzen-Risiko Abwägung sollte die folgenden Faktoren einschließen: Art und Stadium des Tumors, Schwere der Anämie, die Erkrankungsprognose, das Umfeld, in dem der Patient behandelt wird sowie die Behandlungspräferenz des Patienten (siehe Abschnitt 5.1).

Schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen

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

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

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

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es gibt keine Hinweise für Auswirkungen einer Erythropoetin-Therapie auf die Verstoffwechslung anderer Arzneimittel.

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine ausreichenden und gut kontrollierten Studien bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Es ist nicht bekannt, ob exogenes Epoetin zeta in die Muttermilch ausgeschieden wird. Daher sollte Erythropoetin während der Schwangerschaft und Stillzeit nur dann angewendet werden, wenn der zu erwartende Nutzen das mögliche Risiko für den Fetus überwiegt.

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

Silapo hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Ergebnisse klinischer Prüfungen mit Silapo stehen in Übereinstimmung mit dem Sicherheitsprofil anderer, bereits zugelassener Erythropoetine. Basierend auf den Ergebnissen klinischer Studien mit anderen, bereits zugelassenen Erythropoetinen sind bei ungefähr 8 % der mit Erythropoetin behandelten Patienten Nebenwirkungen zu erwarten. Nebenwirkungen unter der Behandlung mit Erythropoetin werden hauptsächlich bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz oder malignen Grunderkrankungen beobachtet. Bei diesen Nebenwirkungen handelt es sich meistens um

Kopfschmerzen und dosisabhängigen Blutdruckanstieg. Eine hypertensive Krise mit enzephalopathieähnlichen Symptomen kann auftreten. Als mögliches Warnsignal sollten plötzlich auftretende stechende, migräneartige Kopfschmerzen beachtet werden.

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

Über thrombotische, vaskuläre Ereignisse wie myokardiale Ischämien, Myokardinfarkte, zerebrovaskuläre Ereignisse (Hirnblutung, Hirninfarkt), transitorische ischämische Attacken, tiefe venöse Thrombosen, arterielle Thrombosen, Lungenembolien, Aneurysmen, Retinalthrombosen und Blutgerinnsel in künstlichen Nieren wurde bei Patienten unter Erythropoetin-Behandlung berichtet. Es wurde über das Auftreten von antikörpervermittelter Erythroblastopenie (PRCA) nach monate- bis jahrelanger Behandlung mit Epoetin alfa berichtet. Bei den meisten dieser Patienten wurden Antikörper gegen Erythropoetine beobachtet (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Von insgesamt 3 417 Probanden in 25 randomisierten, placebo- oder Standardtherapie-kontrollierten Doppelblindstudien wurden 2 094 mit Anämie in die Beurteilung des allgemeinen Sicherheitsprofils von Epoetin alfa einbezogen. Dabei handelte es sich um 228 Epoetin-alfa-behandelte Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (CRF) aus 4 Studien zu dieser Erkrankung (2 Studien mit noch nicht dialysepflichtigen Patienten [n = 131 behandelte CRF-Patienten] und 2 Studien mit Patienten unter Dialyse [n = 97 behandelte CRF-Patienten]), 1 404 behandelte Tumorpatienten aus 16 Studien zu chemotherapieinduzierter Anämie, 147 behandelte Patienten aus 2 Studien zur autologen Blutspende, 213 behandelte Patienten aus 1 Studie im perioperativen Setting sowie 102 behandelte Patienten in 2 Studien zu MDS. Nebenwirkungen, die von den im Rahmen dieser Studien mit Epoetin alfa behandelten Patienten mit einer Häufigkeit von $\geq 1\%$ angegeben wurden, werden in der nachfolgenden Tabelle aufgelistet.

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

MedDRA-Systemorganklasse	Nebenwirkung (Ebene der bevorzugten Bezeichnung)	Häufigkeit
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Erythroblastopenie ³ , Thrombozythämie	Selten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hyperkaliämie ¹	Gelegentlich
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit ³	Gelegentlich
	Anaphylaktische Reaktion ³	Selten
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Kopfschmerzen	Häufig
	Krampfanfälle	Gelegentlich
<i>Gefäßerkrankungen</i>	Hypertonie, venöse und arterielle Thrombosen ²	Häufig
	Hypertensive Krise ³	Nicht bekannt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten	Häufig
	Kongestion der Atemwege	Gelegentliche
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen	Sehr häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ausschlag	Häufig
	Urtikaria ³	Gelegentlich
	Angioneurotisches Ödem ³	Nicht bekannt
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>	Arthralgie, Knochenschmerzen, Myalgie, Schmerzen in den	Häufig

	Extremitäten	
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	Akute Porphyrie ³	Selten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber	Sehr häufig
	Schüttelfrost, grippeähnliche Symptome, Reaktion an der Injektionsstelle, periphere Ödeme	Häufig
	Arzneimittel unwirksam ³	Nicht bekannt
Untersuchungen	Erythropoetin-Antikörper positiv	Selten

¹ Häufig unter Dialyse

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

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Erwachsene und pädiatrische Hämodialysepatienten, erwachsene Peritonealdialysepatienten und erwachsene Prädialysepatienten mit Niereninsuffizienz

Die häufigste Nebenwirkung während der Behandlung mit Epoetin alfa ist ein dosisabhängiger Anstieg des Blutdrucks oder die Verschlechterung einer bestehenden Hypertonie. Dieser Blutdruckanstieg kann mit Arzneimitteln behandelt werden. Außerdem wird insbesondere zu Therapiebeginn eine Überwachung des Blutdrucks, empfohlen. Die folgenden Nebenwirkungen kamen auch bei einzelnen Patienten mit normalem oder erniedrigtem Blutdruck vor: Hypertensive Krise mit enzephalopathieähnlichen Symptomen (z.B. Kopfschmerzen und Konfusion) und generalisierte tonisch-klonische Krampfanfälle, die eine sofortige ärztliche und intensivmedizinische Behandlung erforderten. Als mögliches Warnsignal sollten plötzlich auftretende stechende, migräneartige Kopfschmerzen besonders beachtet werden.

Shunt-Thrombosen können vorkommen, besonders bei Patienten mit Neigung zu Hypotonie oder bei Komplikationen an den arteriovenösen Fisteln (z. B. Stenosen, Aneurysmen, etc.). Eine frühzeitige Shuntrevision und Thromboseprophylaxe durch Gabe von z. B. Acetylsalicylsäure wird bei diesen Patienten empfohlen.

Erwachsene Tumorpatienten mit symptomatischer Anämie, die eine Chemotherapie erhalten

Bei mit Epoetin alfa behandelten Patienten kann es zu Bluthochdruck kommen. Daher sollten Hämoglobinwert und Blutdruck sorgfältig überwacht werden.

Eine erhöhte Inzidenz thrombovaskulärer Ereignisse (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.8 - Allgemein) wurde bei Patienten unter der Behandlung mit Erythropoetinen beobachtet.

Chirurgische Patienten

Unabhängig von der Behandlung mit Erythropoetin kann es bei chirurgischen Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen nach wiederholten Blutspenden zu thrombotischen und vaskulären Komplikationen kommen. Daher sollte bei diesen Patienten routinemäßig ein Volumenersatz durchgeführt werden.

Bei Patienten mit einem Baseline-Hämoglobin von > 13 g/dl kann die Wahrscheinlichkeit, dass eine Silapo-Behandlung mit einem erhöhten Risiko postoperativer Thrombose-/Gefäßereignisse einhergeht, nicht ausgeschlossen werden.

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

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

Schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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

Pharmakodynamische Wirkungen

Erythropoetin ist ein Glykoprotein, das als Mitose-stimulierender Faktor und Differenzierungshormon die Bildung von Erythrozyten aus Vorläuferzellen des Stammzellkompartiments stimuliert.

Das apparente Molekulargewicht von Erythropoetin beträgt 32 000 – 40 000 Dalton. Der aus 165 Aminosäuren bestehende Proteinanteil des Moleküls macht ungefähr 58 % des Gesamtmolekulargewichts aus. Die vier Kohlenhydratketten sind durch drei N-Glykosidbindungen und eine O-Glykosidbindung an das Protein gebunden. Epoetin zeta ist in der Aminosäuresequenz identisch und in der Kohlenhydratzusammensetzung gleichartig zu dem endogenen humanen Erythropoetin, das aus dem Urin anämischer Patienten isoliert wurde.

Die biologische Wirksamkeit von Erythropoetin wurde in verschiedenen Tiermodellen *in vivo* (gesunde und anämische Ratten, polyzythämische Mäuse) nachgewiesen. Nach Gabe von Erythropoetin steigen die Erythrozytenzahl, der Hb-Wert und die Retikulozytenzahl sowie die ⁵⁹Fe-Einbaureate an.

Ein erhöhter ³H-Thymidineinbau in die erythroiden kernhaltigen Milzzellen wurde *in vivo* (Maus-Milzzell-Kultur) nach Inkubation mit Erythropoetin festgestellt. Mit Hilfe von Zellkulturen humaner

Knochenmarkszellen konnte gezeigt werden, dass Erythropoetin spezifisch die Erythropoese stimuliert, während die Leukopoese nicht beeinflusst wird. Zytotoxische Wirkungen von Erythropoetin auf die Knochenmarkszellen konnten nicht festgestellt werden.

Wie andere hämatopoetische Wachstumsfaktoren zeigte auch Erythropoetin *in vitro* stimulierende Eigenschaften gegenüber humanen Endothelzellen.

Erwachsene Patienten mit Niereninsuffizienz, die noch nicht dialysepflichtig sind

In zwei Studien zu erweiterten Dosisintervallen von Erythropoietin (dreimal pro Woche, einmal pro Woche, einmal alle 2 Wochen sowie einmal alle 4 Wochen) konnten bei einigen Patienten mit längeren Dosisintervallen keine adäquaten Hämoglobinwerte aufrechterhalten werden, so dass die diesbezüglich im Studienprotokoll definierten Abbruchkriterien erreicht wurden (0 % in den Gruppen mit einmal wöchentlicher Gabe, 3,7 % in den Gruppen mit zweiwöchentlicher Gabe und 3,3 % in den Gruppen mit vierwöchentlicher Gabe).

Behandlung von erwachsenen Patienten vor einem großen elektiven orthopädischen Eingriff

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

721 Krebspatienten unter Non-Platin-Chemotherapie wurden in drei Placebo-kontrollierte Studien aufgenommen, es handelte sich dabei um 389 Patienten mit hämatologischen Malignomen (221 mit multiplem Myelom, 144 mit Non-Hodgkin-Lymphom und 24 mit anderen hämatologischen Malignomen) und 332 Patienten mit soliden Tumoren (172 Mammakarzinome, 64 gynäkologische Malignome, 23 Bronchial-, 22 Prostata-, 21 Gastrointestinalkarzinome und 30 Tumore anderer Typen). Zwei großangelegte offene Studien erfolgten an 2 697 Krebspatienten unter Non-Platin-Chemotherapie, es handelte sich dabei um 1 895 Patienten mit soliden Tumoren (683 Mamma- und 260 Bronchialkarzinome, 174 gynäkologische und 300 gastrointestinale Tumore sowie 478 Tumore anderer Typen) und 802 Patienten mit hämatologischen Malignomen.

In einer prospektiven, randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie an 375 anämischen Patienten mit diversen nicht-myeloischen Tumoren unter Non-Platin-Chemotherapie verringerten sich signifikant die mit der Anämie zusammenhängenden Folgeerscheinungen (z.B. Fatigue/Erschöpfung, verminderte Leistungsfähigkeit, Aktivitätsminderung), wie die Untersuchung anhand der folgenden Instrumente und Skalen zeigte: allgemeine Skala des Functional Assessment of Cancer Therapy-Anaemia (FACT-An), Fatigue-Skala des FACT-An sowie die Cancer Linear Analogue Scale (CLAS). In zwei kleineren, randomisierten, Placebo-kontrollierten Prüfungen fand sich keine signifikante Besserung der anhand der EORTC-QLQ-C30-Skalen bzw. der CLAS bewerteten Parameter der Lebensqualität.

Erythropoetin ist ein Wachstumsfaktor, der in erster Linie die Bildung roter Blutzellen anregt. Erythropoetin-Rezeptoren können auf der Oberfläche verschiedener Tumorzellen vorhanden sein.

Überleben und Tumorprogression wurden in fünf großen kontrollierten Studien mit insgesamt 2 833 Patienten untersucht. Vier dieser Studien waren doppelblinde Placebo-kontrollierte Studien und bei einer Studie handelte es sich um eine offene Studie. In die Studien wurden entweder Patienten aufgenommen, die eine Chemotherapie erhielten (zwei Studien) oder es wurden Patientenpopulationen untersucht, bei denen Erythropoese-stimulierende Wirkstoffe nicht indiziert sind: Anämie bei Tumorpatienten, die keine Chemotherapie erhielten, und Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren, die eine Strahlentherapie erhielten. In zwei Studien war die Hämoglobin-Zielkonzentration >13 g/dl, in den anderen drei Studien 12-14 g/dl. In der offenen Studie bestand kein Unterschied im Gesamtüberleben zwischen den mit rekombinantem humanen Erythropoetin behandelten Patienten und den Kontrollpatienten. In den vier Placebo-kontrollierten Studien lag die Hazard-Ratio für das Gesamtüberleben zwischen 1,25 und 2,47 zugunsten der Kontrollen. In diesen Studien zeigte sich bei den mit rekombinantem humanen Erythropoetin behandelten Patienten mit einer Anämie aufgrund

verschiedener häufiger Malignome konsistent eine ungeklärte, statistisch signifikant höhere Sterblichkeit als bei den Kontrollen. Das Gesamtüberleben in den Studien konnte nicht hinreichend durch Unterschiede in der Inzidenz von Thrombosen und damit zusammenhängenden Komplikationen bei mit rekombinantem humanen Erythropoetin behandelten Patienten und bei Kontrollen erklärt werden.

Es wurde auch ein systematisches Review mit über 9 000 Tumorpatienten, die an 57 klinischen Studien teilnahmen, durchgeführt. Die Metaanalyse der Daten zum Gesamtüberleben ergab eine Punktschätzung der Hazard-Ratio von 1,08 zugunsten der Kontrollen (95 %-Konfidenzintervall: 0,99-1,18; 42 Studien und 8 167 Patienten). Es wurde ein erhöhtes relatives Risiko für thromboembolische Ereignisse (RR 1,67; 95 %-Konfidenzintervall: 1,35-2,06; 35 Studien und 6 769 Patienten) bei mit rekombinantem humanen Erythropoetin behandelten Patienten beobachtet. Es besteht ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse bei Tumorpatienten, die mit rekombinantem humanen Erythropoetin behandelt werden, und eine negative Auswirkung auf das Gesamtüberleben kann nicht ausgeschlossen werden. Es ist nicht geklärt, wie weit sich diese Ergebnisse auf die Anwendung von rekombinantem humanen Erythropoetin bei Tumorpatienten, die mit Chemotherapie behandelt werden mit dem Ziel einen Hämoglobinwert unter 13 g/dl zu erreichen, übertragen lassen, da zu wenige Patienten mit diesen Charakteristika in den überprüften Daten eingeschlossen waren.

Auch eine Datenauswertung auf Patientenebene an über 13 900 Krebspatienten (unter Chemotherapie, Bestrahlung, Chemotherapie plus Bestrahlung oder keiner Therapie), die an 53 kontrollierten klinischen Studien zu verschiedenen Epoetinen teilnahmen, wurde durchgeführt. Die Metaanalyse der Gesamtüberlebensdaten ergab eine Punktschätzung der Hazard-Ratio von 1,06 zugunsten der Kontrollen (95 %-Konfidenzintervall: 1,00-1,12; 53 Studien mit 13 933 Patienten) und bei Krebspatienten unter Chemotherapie betrug die Hazard Ratio für das Gesamtüberleben 1,04 (95 %-Konfidenzintervall: 0,97-1,11; 38 Studien mit 10 441 Patienten). Die Metaanalysen deuten außerdem durchgängig auf ein signifikant erhöhtes relatives Risiko für thromboembolische Ereignisse bei Krebspatienten hin, die mit rekombinantem humanem Erythropoetin behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).

In einer doppelblinden, Plazebo-kontrollierten Studie mit 4 038 Typ-2-Diabetikern mit nicht dialysepflichtiger Niereninsuffizienz und renaler Anämie (Hämoglobin \leq 11 g/dl) wurden die Patienten auf zwei Therapiearme randomisiert und erhielten entweder Darbepoetin alfa zum Erreichen eines Ziel-Hb von 13 g/dl oder Plazebo (siehe Abschnitt 4.4). In dieser Studie konnten allerdings die beiden Hauptziele, eine Reduktion der Gesamtmortalität und kardiovaskulären Morbidität bzw. des Risikos einer terminalen Niereninsuffizienz (ESRD) aufzuzeigen, nicht erreicht werden. Die Analyse der einzelnen Kriterien der zusammengesetzten Endpunkte ergab folgende Hazard-Ratios (95 %-Konfidenzintervall): Tod 1,05 (0,92-1,21), Schlaganfall 1,92 (1,38-2,68), kongestive Herzinsuffizienz 0,89 (0,74-1,08), Herzinfarkt 0,96 (0,75-1,23), Hospitalisierung aufgrund myokardialer Ischämie 0,84 (0,55-1,27), terminale Niereninsuffizienz 1,02 (0,87-1,18).

Von klinischen Studien mit ESAs bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (dialysepflichtige und nicht dialysepflichtige Patienten mit oder ohne Diabetes) wurden gepoolte post-hoc Analysen durchgeführt. Im Zusammenhang mit höheren kumulativen ESA-Dosen, unabhängig vom Diabetes- oder Dialysestatus, wurde eine Tendenz zu höheren Risiko-Schätzwerten für die Gesamtmortalität sowie für kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse beobachtet (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Große elektive orthopädische Eingriffe

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

Epoetin alfa 300 I.E./kg reduzierte das Risiko für eine Fremdbluttransfusion bei den Patienten mit einem Ausgangshämoglobin von $>$ 10 bis \leq 13 g/dl signifikant. Sechzehn Prozent der mit Epoetin alfa

300 I.E./kg behandelten Patienten, 23 % der mit Epoetin alfa 100 I.E./kg behandelten Patienten und 45 % der mit Placebo behandelten Patienten benötigten eine Transfusion.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Intravenöse Anwendung

Die Erythropoetinmessung nach intravenöser Mehrfachgabe ergab eine Halbwertszeit von ungefähr 4 Stunden bei gesunden Probanden und eine etwas längere Halbwertszeit bei niereninsuffizienten Patienten (ungefähr 5 Stunden). Bei Kindern wurde eine Halbwertszeit von ungefähr 6 Stunden berichtet.

Subkutane Anwendung

Nach subkutaner Anwendung sind die Erythropoetin-Serumkonzentrationen deutlich niedriger als die Konzentrationen, die nach intravenöser Injektion erreicht werden. Die Spiegel steigen langsam an und erreichen 12 - 18 Stunden nach der Gabe ein Maximum. Dieses Maximum liegt stets deutlich unter demjenigen, das bei intravenöser Gabe entsteht (ungefähr 1/20 des Wertes).

Es gibt keine Kumulation: die Serumspiegel bleiben gleich, unabhängig davon, ob sie 24 Stunden nach der ersten Gabe oder 24 Stunden nach der letzten Gabe bestimmt werden.

Für die subkutane Anwendung ist die Halbwertszeit schwer zu bestimmen. Sie wird auf etwa 24 Stunden geschätzt. Die Bioverfügbarkeit von subkutan injiziertem Erythropoetin beträgt ca. 20 % der intravenösen Gabe.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

In Tierversuchen mit annähernd der 20-fachen der zur Anwendung beim Menschen empfohlenen Wochendosis führte Erythropoetin zu vermindertem fötalem Körpergewicht, zu einer Verzögerung der Ossifikation und zu einem Anstieg der fötalen Sterblichkeit. Es wird angenommen, dass dies auf eine verminderte maternale Gewichtszunahme zurückzuführen ist.

Erythropoetin zeigte keinerlei Veränderungen in Mutagenitätstests an Bakterien- und Säugerzellen bzw. im *in vivo*-Mikronucleustest an Mäusen. Langzeitstudien zur Kanzerogenität sind nicht

durchgeführt worden. In der Literatur gibt es widersprüchliche Berichte bezüglich einer tumorproliferierenden Wirkung von Erythropoetinen. Diese Berichte stützen sich auf *in vitro*-Befunde mit Zellen aus humanen Tumorgewebsproben, die für die klinische Situation aber von unsicherer Signifikanz sind.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

Im Rahmen der ambulanten Anwendung darf der Patient das Produkt einmalig für einen Zeitraum von bis zu 3 Tagen außerhalb des Kühlschranks bei Raumtemperatur (nicht über 25°C) lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

0,3 ml Injektionslösung in Fertigspritze aus Glas Typ I, mit fest eingesetzter Injektionsnadel und PTFE-beschichtetem Kolbenstopfen mit oder ohne Nadelschutzsystem.
Eine Packung enthält 1 oder 6 Fertigspritzen.

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

0,6 ml Injektionslösung in Fertigspritze aus Glas Typ I, mit fest eingesetzter Injektionsnadel und PTFE-beschichtetem Kolbenstopfen mit oder ohne Nadelschutzsystem.
Eine Packung enthält 1 oder 6 Fertigspritzen.

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

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

Eine Packung enthält 1 oder 6 Fertigspritzen.

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

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

Eine Packung enthält 1 oder 6 Fertigspritzen.

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

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

Eine Packung enthält 1 oder 6 Fertigspritzen.

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

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

Eine Packung enthält 1 oder 6 Fertigspritzen.

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

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

Eine Packung enthält 1 oder 6 Fertigspritzen.

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

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

Eine Packung enthält 1 oder 6 Fertigspritzen.

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

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

Eine Packung enthält 1, 4 oder 6 Fertigspritzen.

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

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

Eine Packung enthält 1, 4 oder 6 Fertigspritzen.

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

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

Eine Packung enthält 1, 4 oder 6 Fertigspritzen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Instruktionen für die Handhabung von Silapo:

1. Sobald die Spritze aus der Blisterpackung herausgenommen wurde, ist zu überprüfen, ob die Lösung klar, farblos und praktisch frei von sichtbaren Partikeln ist.
2. Schutzkappe von der Spritzennadel abnehmen und Spritze und Nadel entlüften, indem die Spritze senkrecht gehalten und der Kolben vorsichtig nach oben gedrückt wird.
3. Die Spitze ist jetzt gebrauchsfertig.

Silapo darf nicht angewendet werden, wenn

- die Versiegelung der Blisterpackung beschädigt oder die Blisterpackung in anderer Weise beschädigt ist

- die Flüssigkeit verfärbt ist oder Partikel darin zu erkennen sind
- Flüssigkeit aus der Fertigspritze ausgetreten oder in der versiegelten Blisterpackung Kondenswasserbildung zu sehen ist
- es versehentlich gefroren worden sein könnte.

Dieses Arzneimittel ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Nicht schütteln.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EU/1/07/432/011 [1 Fertigspritze]
 EU/1/07/432/012 [6 Fertigspritzen]

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 18. Dezember 2007

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. Dezember 2012

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

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

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

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Norbitec GmbH
Pinnauallee 4
D-25436 Uetersen
Deutschland

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

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

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

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

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

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

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

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. WIRKSTOFF(E)

1 Fertigspritze enthält 1 000 I.E. Epoetin zeta

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

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

Enthält Phenylalanin, nähere Angaben siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung in Fertigspritze

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

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

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

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

STADA Arzneimittel AG
Stadastraße 2-18
61118 Bad Vilbel
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Silapo 1 000 I.E.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

SPRITZENETIKETTEN

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

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

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1 000 I.E./0,3 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. WIRKSTOFF(E)

1 Fertigspritze enthält 2 000 I.E. Epoetin zeta

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

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

Enthält Phenylalanin, nähere Angaben siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung in Fertigspritze

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

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

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

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

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

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

STADA Arzneimittel AG
Stadastraße 2-18
61118 Bad Vilbel
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

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

Silapo 2 000 I.E.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

SPRITZENETIKETTEN

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

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

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

2 000 I.E./0,6 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. WIRKSTOFF(E)

1 Fertigspritze enthält 3 000 I.E. Epoetin zeta

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

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

Enthält Phenylalanin, nähere Angaben siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung in Fertigspritze

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

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

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

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

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

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

STADA Arzneimittel AG
Stadastraße 2-18
61118 Bad Vilbel
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

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

Silapo 3 000 I.E.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

SPRITZENETIKETTEN

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

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

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

3 000 I.E./0,9 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. WIRKSTOFF(E)

1 Fertigspritze enthält 4 000 I.E. Epoetin zeta

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

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

Enthält Phenylalanin, nähere Angaben siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung in Fertigspritze

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

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

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

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

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

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

STADA Arzneimittel AG
Stadastraße 2-18
61118 Bad Vilbel
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

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

Silapo 4 000 I.E.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

SPRITZENETIKETTEN

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

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

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

4 000 I.E./0,4 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. WIRKSTOFF(E)

1 Fertigspritze enthält 5 000 I.E. Epoetin zeta

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

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

Enthält Phenylalanin, nähere Angaben siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung in Fertigspritze

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

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

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

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

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

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

STADA Arzneimittel AG
Stadastraße 2-18
61118 Bad Vilbel
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

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

Silapo 5 000 I.E.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

SPRITZENETIKETTEN

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

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

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

5 000 I.E./0,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. WIRKSTOFF(E)

1 Fertigspritze enthält 6 000 I.E. Epoetin zeta

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

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

Enthält Phenylalanin, nähere Angaben siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung in Fertigspritze

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

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

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

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

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

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

STADA Arzneimittel AG
Stadastraße 2-18
61118 Bad Vilbel
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

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

Silapo 6 000 I.E.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

SPRITZENETIKETTEN

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

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

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6 000 I.E./0,6 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. WIRKSTOFF(E)

1 Fertigspritze enthält 8 000 I.E. Epoetin zeta

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

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

Enthält Phenylalanin, nähere Angaben siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung in Fertigspritze

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

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

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

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

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

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

STADA Arzneimittel AG
Stadastraße 2-18
61118 Bad Vilbel
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

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

Silapo 8 000 I.E.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

SPRITZENETIKETTEN

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

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

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

8 000 I.E./0,8 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. WIRKSTOFF(E)

1 Fertigspritze enthält 10 000 I.E. Epoetin zeta

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

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

Enthält Phenylalanin, nähere Angaben siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung in Fertigspritze

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

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

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

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

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

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

STADA Arzneimittel AG
Stadastraße 2-18
61118 Bad Vilbel
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

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

Silapo 10 000 I.E.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

SPRITZENETIKETTEN

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

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

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

10 000 I.E./1 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. WIRKSTOFF(E)

1 Fertigspritze enthält 20 000 I.E. Epoetin zeta

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

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

Enthält Phenylalanin, nähere Angaben siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung in Fertigspritze

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

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

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

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

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

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

STADA Arzneimittel AG
Stadastraße 2-18
61118 Bad Vilbel
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

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

Silapo 20 000 I.E.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

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

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

SPRITZENETIKETTEN

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

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

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

20 000 I.E./0,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. WIRKSTOFF(E)

1 Fertigspritze enthält 30 000 I.E. Epoetin zeta

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

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

Enthält Phenylalanin, nähere Angaben siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung in Fertigspritze

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

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

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

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

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

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

STADA Arzneimittel AG
Stadastraße 2-18
61118 Bad Vilbel
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

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

Silapo 30 000 I.E.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

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

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

SPRITZENETIKETTEN

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

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

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

30 000 I.E./0,75 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. WIRKSTOFF(E)

1 Fertigspritze enthält 40 000 I.E. Epoetin zeta

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

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

Enthält Phenylalanin, nähere Angaben siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung in Fertigspritze

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

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

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

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

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

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

STADA Arzneimittel AG
Stadastraße 2-18
61118 Bad Vilbel
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

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

Silapo 40 000 I.E.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

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

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

SPRITZENETIKETTEN

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

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

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

40 000 I.E./1 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

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

Epoetin zeta

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

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

Was in dieser Packungsbeilage steht:

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

1. Was ist Silapo und wofür wird es angewendet?

Silapo enthält Epoetin zeta, ein Protein, das das Knochenmark anregt, vermehrt rote Blutkörperchen zu bilden, die das Hämoglobin enthalten (eine Substanz, die Sauerstoff transportiert). Epoetin zeta ist eine Kopie des humanen Proteins Erythropoetin und wirkt auf die gleiche Weise.

Silapo wird angewendet

- zur Behandlung der symptomatischen Anämie (Blutarmut) aufgrund einer chronischen Nierenerkrankung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern, die sich einer Blutwäsche (Hämodialyse) unterziehen.
- zur Behandlung der symptomatischen Anämie (Blutarmut) aufgrund einer chronischen Nierenerkrankung bei Erwachsenen, die sich einer Blutwäsche über das Bauchfell (Peritonealdialyse) unterziehen.
- zur Behandlung einer schweren, durch eine Nierenerkrankung entstandenen Anämie (Blutarmut) die Beschwerden verursacht, bei erwachsenen Patienten, die noch nicht dialysepflichtig sind.
- zur Behandlung der Anämie (Blutarmut) und zur Verringerung der Notwendigkeit einer Bluttransfusion bei erwachsenen Patienten mit soliden Tumoren, malignem Lymphom (Krebs des lymphatischen Systems) oder multiplem Myelom (Knochenmarkkrebs), die eine

Chemotherapie erhalten und bei denen nach Ansicht des Arztes eine hohe Wahrscheinlichkeit für eine Bluttransfusion besteht.

- bei Patienten mit mittelschwerer Anämie (Blutarmut), bei denen eine Operation vorgesehen ist und die davor Blut spenden, damit ihnen während oder nach der Operation ihr Eigenblut wieder zugeführt werden kann (Eigenblutspende).
- bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer Blutarmut, denen ein großer orthopädischer Eingriff bevorsteht (z. B. Einsetzen einer Hüft- oder Knieprothese), um einen eventuellen Bedarf an Fremdbluttransfusionen zu vermindern.
- bei erwachsenen Patienten mit Blutarmut und myelodysplastischem Syndrom, um die Notwendigkeit einer Fremdbluttransfusion zu verringern.

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

Silapo darf nicht angewendet werden:

- wenn Sie allergisch gegen Erythropoetine oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile von Silapo sind
- wenn bei Ihnen nach Behandlung mit irgendeinem Erythropoetin eine Erythroblastopenie (PRCA; verringerte oder keine Bildung von roten Blutkörperchen) aufgetreten ist
- wenn Sie hohen Blutdruck haben, der durch blutdrucksenkende Arzneimittel nicht ausreichend kontrolliert ist
- wenn Sie keine blutverdünnenden Arzneimittel zur Vorbeugung von Blutgerinnseln erhalten dürfen
- wenn vor Ihrer Operation eine Eigenblutspende geplant ist und:
 - Sie innerhalb eines Monats vor der Behandlung einen Herzinfarkt oder Schlaganfall erlitten haben
 - Sie an instabiler Angina pectoris (neu auftretende oder verstärkte Schmerzen im Brustkorb) leiden
 - bei Ihnen ein Risiko für die Entstehung von Blutgerinnseln in den Venen (tiefe Venenthrombosen) besteht – z.B. wenn bei Ihnen schon einmal Blutgerinnsel aufgetreten sind.
- wenn bei Ihnen ein großer planbarer orthopädischer Eingriff (wie z. B. Hüft- oder Knieoperation) vorgesehen ist und Sie an
 - einer schweren Herzkrankheit oder
 - Erkrankungen der Venen und Arterien leiden oder
 - vor kurzem einen Herzinfarkt oder Schlaganfall hatten oder
 - keine Arzneimittel zur Blutverdünnung einnehmen können.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Silapo anwenden, wenn Sie an einer der folgenden Krankheiten leiden oder früher erkrankt waren:

- Epileptische Anfälle
- Lebererkrankungen
- Krebs
- Blutarmut anderer Ursache
- Herzerkrankungen (z.B. Angina pectoris)
- Durchblutungsstörungen, die zu Stechen und Missempfindungen, kalten Händen oder Füßen oder Muskelkrämpfen in den Beinen führen
- Blutgerinnselbildung oder Blutgerinnungsstörungen
- Nierenerkrankungen.

Besondere Warnhinweise

Während der Behandlung mit Silapo

Ihr behandelnder Arzt wird sicherstellen, dass Ihr Hämoglobinspiegel einen bestimmten Grenzwert nicht überschreitet, da bei hohen Hämoglobinspiegeln die Gefahr von Herz- oder Gefäßproblemen besteht sowie das Risiko erhöht sein kann, dass Sie einen Herzinfarkt oder Schlaganfall erleiden oder ein tödliches Ereignis eintritt.

Ihr Arzt sollte versuchen, Ihren Hämoglobinspiegel zwischen 10 und 12 g/dl zu halten. Die Hämoglobinwerte sollten einen Wert von 12 g/dl nicht überschreiten.

Während der Behandlung mit Silapo wird Ihr Arzt regelmäßig Ihre Blutdruckwerte kontrollieren. Wenn bei Ihnen plötzlich Kopfschmerzen, insbesondere stechende Migräne-ähnliche Kopfschmerzen auftreten, Sie sich plötzlich verwirrt fühlen oder Krämpfe erleiden, informieren Sie bitte unverzüglich den Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Es könnte sich um Warnzeichen eines plötzlichen Blutdruckanstiegs handeln, der dringend behandelt werden muss.

Unter der Behandlung mit diesem Arzneimittel kann es zu einem Anstieg der Blutplättchenzahl (Zellen, die an der Blutgerinnung beteiligt sind) kommen. Dies sollte sich im weiteren Verlauf der Behandlung wieder bessern. Es wird empfohlen, die Blutplättchenzahl während der ersten 8 Behandlungswochen regelmäßig zu kontrollieren.

Denken Sie daran Ihren Arzt zu informieren, dass Sie Silapo erhalten, wenn Sie die Klinik oder den Hausarzt für eine Behandlung oder eine Blutuntersuchung aufsuchen, weil Silapo die Ergebnisse verändern kann.

Es wurde über schwere Hautreaktionen, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxisch epidermaler Nekrolyse (TEN), im Zusammenhang mit Epoetin-Behandlungen berichtet. SJS/TEN können zu Beginn als rötliche, zielscheibenartige Punkte oder als kreisrunde Flecken, oft mit mittiger Blasenbildung auf dem Rumpf, auftreten. Es können auch Geschwüre im Bereich des Mundes, des Rachens, der Nase, der Genitalien und der Augen (rote und geschwollene Augen) auftreten. Diesen schweren Hautreaktionen gehen oftmals Fieber und/oder grippeähnliche Symptome voraus. Die Hautausschläge können zu einem großflächigen Ablösen der Haut und lebensbedrohlichen Komplikationen führen.

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

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

Patienten mit einer Nierenerkrankung

In sehr seltenen Fällen trat nach monate- oder jahrelanger Therapie mit anderen subkutan angewendeten Erythropoetin-haltigen Arzneimitteln eine Erythroblastopenie (PRCA) auf, was auch für Silapo nicht auszuschließen ist. Eine PRCA bedeutet, dass nicht mehr genügend rote Blutkörperchen im Knochenmark gebildet werden können. Die Folge kann eine schwere Blutarmut (Anämie) sein, deren Anzeichen ungewöhnlich starke Müdigkeit, Schwindelgefühl und Atemnot sind. Eine PRCA kann durch die Bildung von Antikörpern gegen das Erythropoetin-haltige Arzneimittel (und somit auch gegen Ihr körpereigenes Erythropoetin) verursacht werden.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt darüber. Falls PRCA, eine sehr seltene Erkrankung bei Ihnen auftritt, wird Ihr Arzt die Behandlung mit Silapo abbrechen und bestimmen, wie Ihre Anämie am besten zu behandeln ist. Diese Komplikation kommt zwar nur selten vor, aber Sie müssen sich darüber im Klaren sein, dass ein Auftreten dieser Erkrankung dazu führen kann, dass Sie zur Behandlung Ihrer

Anämie regelmäßig – möglicherweise lebenslang – auf Bluttransfusionen angewiesen wären und dass die Silapo-Therapie beendet würde. Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie sich plötzlich sehr müde oder benommen fühlen oder kurzatmig sind. Ihr Arzt kann feststellen, ob Silapo bei Ihnen nicht richtig wirkt und wird die Behandlung gegebenenfalls beenden.

Bei Patienten mit chronisch eingeschränkter Nierenfunktion sollte während der Behandlung der Hämoglobinspiegel engmaschig kontrolliert werden, bis er sich stabilisiert hat. Danach sollten Messungen in regelmäßigen Abständen erfolgen, um das Risiko eines Blutdruckanstiegs so gering wie möglich zu halten.

Wenn Sie ein Patient mit chronischem Nierenversagen sind und insbesondere, wenn Sie nicht ausreichend auf Silapo ansprechen, wird Ihr Arzt Ihre Silapo-Dosis kontrollieren, da eine wiederholte Erhöhung der Silapo-Dosis bei fehlendem Ansprechen auf die Behandlung das Risiko für Herz- oder Gefäßprobleme und das Risiko für Herzinfarkt, Schlaganfall und Tod erhöhen kann.

In Einzelfällen trat ein Anstieg der Kaliumkonzentration im Blut auf. Bei Patienten mit chronisch eingeschränkter Nierenfunktion kann die Korrektur der Blutarmut eine Appetitzunahme und eine erhöhte Kalium- und Eiweißaufnahme zur Folge haben. Wenn Sie bei Beginn der Therapie mit Silapo unter Dialysebehandlung stehen, kann zur Aufrechterhaltung der gewünschten Harnstoff-, Kreatinin- und Kaliumwerte eine Anpassung Ihrer Dialysebehandlung erforderlich werden. Darüber entscheidet Ihr Arzt.

Die Serum-Elektrolyte (Substanzen in Ihrem Blut) sollten bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz regelmäßig kontrolliert werden. Wenn eine erhöhte (oder ansteigende) Kaliumkonzentration im Serum festgestellt wird, wird Ihr Arzt gegebenenfalls eine Unterbrechung der Silapo Behandlung bis zur Korrektur dieses Wertes erwägen.

Häufig ist im Rahmen der Silapo-Therapie eine Erhöhung der Dosis eines bestimmten blutverdünnenden Arzneimittels (Heparin) während der Dialyse notwendig, um das Risiko von Blutgerinnseln zu minimieren. Unzureichende Blutverdünnung durch Heparin (Heparinisierung) kann zu einem Verschluss des Dialysesystems führen.

Tumorpatienten

Tumorpatienten haben ein erhöhtes Risiko, dass sich Blutgerinnsel bilden, wenn sie Erythropoetin-haltige Arzneimittel wie Silapo erhalten (siehe Abschnitt 4). Sie sollten daher zusammen mit Ihrem Arzt die Vorteile von Silapo abwägen, insbesondere dann, wenn Sie übergewichtig sind oder wenn bei Ihnen schon einmal Blutgerinnsel oder Blutgerinnungsstörungen aufgetreten sind.

Bei Tumorpatienten, die Erythropoetin erhalten, sollte der Hämoglobinwert (Hämoglobin ist der sauerstofftransportierende Teil der roten Blutkörperchen) engmaschig kontrolliert werden, bis er sich stabilisiert hat. Danach sollten Messungen in regelmäßigen Abständen erfolgen.

Als Krebspatient sollten Sie wissen, dass Silapo in seiner Eigenschaft als Wachstumsfaktor die Bildung von Blutkörperchen anregt und daher unter bestimmten Umständen negative Auswirkungen auf Ihre Krebserkrankung haben kann. In Abhängigkeit von Ihrem individuellen Zustand kann eine Bluttransfusion besser geeignet sein. Bitte besprechen Sie dies mit Ihrem Arzt.

Anwendung von Silapo zusammen mit anderen Arzneimitteln

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

Vor allem dann, wenn Sie zur Dämpfung Ihres Immunsystems nach einer Nierentransplantation ein Arzneimittel mit dem Wirkstoff Ciclosporin einnehmen, wird Ihr Arzt gegebenenfalls bestimmte Bluttests zur Messung des Ciclosporinspiegels im Blut während der Behandlung mit Silapo veranlassen.

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

Schwangerschaft und Stillzeit

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

In der Schwangerschaft und Stillzeit darf Silapo nur dann angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das mögliche Risiko für den Fetus überwiegt.

Fragen Sie vor der Anwendung von allen Arzneimitteln Ihren Arzt um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Silapo hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Silapo enthält Phenylalanin

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

Silapo enthält Natrium

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

3. Wie ist Silapo anzuwenden?

Die Behandlung mit Silapo wird üblicherweise unter ärztlicher Aufsicht eingeleitet. Danach können die Injektionen von einem Arzt, entsprechend ausgebildeten Pflegekräften oder anderem Fachpersonal gegeben werden.

Falls Silapo unter die Haut (subkutan) gespritzt werden kann, können Sie sich die Spritze auch selbst geben, wenn Ihnen dies vorher gezeigt worden ist. Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Dosierungshinweise

Die zu gebende Dosis richtet sich nach Ihrem Körpergewicht in Kilogramm.

Ihr Arzt wird Untersuchungen wie z.B. Bluttests durchführen, um entscheiden zu können, ob Sie Silapo benötigen. Er/Sie wird die richtige Silapo-Dosis für Sie ermitteln, die Dauer der Behandlung festlegen und bestimmen, auf welchem Weg Ihnen das Arzneimittel gegeben werden soll. Diese Entscheidungen hängen auch von der Ursache Ihrer Blutarmut ab. Ihr Arzt wird die niedrigste wirksame Dosis verwenden, um die Symptome Ihrer Anämie zu kontrollieren. Wenn Sie nicht ausreichend auf Silapo ansprechen, wird Ihr Arzt Ihre Dosis überprüfen und Sie darüber informieren, ob Sie Ihre Silapo-Dosis ändern müssen.

Sie können vor und während der Silapo-Behandlung Eisenpräparate erhalten, um die Wirksamkeit zu erhöhen.

Anwendung bei Patienten mit einer Nierenerkrankung

Silapo kann unter die Haut (subkutan) oder als Injektion entweder in eine Vene oder einen Venenzugang gegeben werden.

Anwendung bei erwachsenen Patienten unter Hämodialysebehandlung

Ihr Arzt wird Ihre Hämoglobinkonzentration auf einen Wert zwischen 10 und 12 g/dl (6,2 bis 7,5 mmol/l) einstellen.

Silapo sollte während der Dialysesitzung oder unmittelbar nach der Dialysesitzung gegeben werden.

Die empfohlene Anfangsdosis von Silapo ist 50 I.E./kg (Internationale Einheiten pro Kilogramm). Diese Dosis wird 3-mal pro Woche gegeben. Im Fall einer intravenösen Injektion sollte diese über einen Zeitraum von 1-5 Minuten erfolgen.

Je nachdem wie Ihre Anämie auf die Behandlung anspricht, wird die Dosis in ungefähr vierwöchigen Abständen angepasst, bis Ihre Anämie unter Kontrolle ist.

Ihr Arzt wird durch regelmäßig durchgeführte Bluttests sicherstellen, dass das Arzneimittel bei Ihnen anhaltend richtig wirkt. Sobald Ihre Erkrankung unter Kontrolle gebracht ist, wird Ihnen regelmäßig 2-mal bis 3-mal pro Woche Silapo gegeben. Die Dosis kann dann niedriger sein, als zu Behandlungsbeginn.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen bis einschließlich 18 Jahre unter Hämodialysebehandlung

Bei Kindern wird der Arzt die Hämoglobinkonzentration auf einen Wert zwischen 9,5 und 11 g/dl einstellen.

Silapo sollte dem Patienten nach einer Dialysesitzung gegeben werden.

Die Dosis bei Kindern und Jugendlichen richtet sich nach dem Körpergewicht in Kilogramm. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 50 I.E./kg. Diese Dosis wird 3-mal pro Woche gegeben und muss in eine Vene gespritzt werden (über einen Zeitraum von 1 bis 5 Minuten).

Je nachdem wie die Anämie auf die Behandlung anspricht, wird die Dosis in etwa vierwöchigen Abständen angepasst, bis die Anämie unter Kontrolle ist. Ihr Arzt wird dies durch regelmäßig durchgeführte Bluttests überprüfen.

Anwendung bei erwachsenen Patienten unter Peritonealdialysebehandlung

Ihr Arzt wird Ihre Hämoglobinkonzentration auf einen Wert zwischen 10 und 12 g/dl einstellen.

Die empfohlene Anfangsdosis von Silapo beträgt 50 I.E./kg. Diese Dosis wird 2-mal pro Woche gegeben.

Je nachdem wie Ihre Anämie auf die Behandlung anspricht, wird die Dosis in etwa vierwöchigen Abständen angepasst, bis Ihre Anämie unter Kontrolle ist.

Ihr Arzt wird durch regelmäßig durchgeführte Bluttests sicherstellen, dass das Arzneimittel weiterhin bei Ihnen richtig wirkt.

Anwendung bei erwachsenen Patienten mit Nierenerkrankungen, die nicht dialysiert werden

Die empfohlene Anfangsdosis von Silapo beträgt 50 I.E./kg. Diese Dosis wird 3-mal pro Woche gegeben.

Die Anfangsdosis kann von Ihrem Arzt solange angepasst werden, bis Ihre Anämie unter Kontrolle ist. Wenn dies der Fall ist, erhalten Sie eine regelmäßige Silapo-Dosis (3-mal wöchentlich, oder, falls Sie Injektionen unter die Haut erhalten, kann Silapo auch 1-mal wöchentlich oder 1-mal alle zwei Wochen gegeben werden). Die maximale Dosis von 150 I.E./kg dreimal wöchentlich, 240 I.E./kg (bis zu

maximal 20 000 I.E.) einmal wöchentlich oder 480 I.E./kg (bis zu 40 000 I.E.) einmal alle 2 Wochen sollte nicht überschritten werden.

Ihr Arzt wird durch regelmäßig durchgeführte Bluttests sicherstellen, dass das Arzneimittel weiterhin bei Ihnen richtig wirkt.

Wenn Sie Silapo in längeren Dosisintervallen (länger als einmal wöchentlich) anwenden, könnte es sein, dass Sie keine ausreichenden Hämoglobinspiegel aufrechterhalten können und Sie könnten eine Erhöhung der Silapo-Dosis oder eine häufigere Verabreichung benötigen.

Anwendung bei erwachsenen Patienten unter einer Chemotherapie

Ihr Arzt kann die Behandlung mit Silapo beginnen, wenn Ihr Hämoglobinspiegel 10 g/dl beträgt oder darunter liegt.

Nach Behandlungsbeginn wird Ihr Arzt Ihren Hämoglobinspiegel auf einen Wert zwischen 10 und 12 g/dl einstellen.

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 150 I.E./kg. Diese Dosis wird 3-mal wöchentlich unter die Haut gespritzt. Alternativ kann Ihr Arzt auch eine Anfangsdosis von 1-mal wöchentlich 450 I.E./kg empfehlen. Die Anfangsdosis wird von Ihrem Arzt je nach dem Ansprechen Ihrer Anämie angepasst; üblicherweise werden Sie Silapo bis 1 Monat nach Ende der Chemotherapie erhalten.

Anwendung bei erwachsenen Patienten in einem Eigenblutspende-Programm

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 600 I.E./kg. Diese Dosis wird 2-mal pro Woche in eine Vene gespritzt. Sie erhalten Silapo über einen Zeitraum von 3 Wochen vor der Operation. Zusätzlich erhalten Sie vor und während der Silapo-Behandlung ein Eisenergänzungsmittel, um die Wirkung von Silapo zu verstärken.

Erwachsene, bei denen ein großer orthopädischer Eingriff vorgesehen ist

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

Anwendung bei erwachsenen Patienten mit myelodysplastischem Syndrom

Ihr Arzt kann die Behandlung mit Silapo einleiten, wenn Ihr Hämoglobinspiegel bei 10 g/dl oder darunter liegt. Das Ziel der Behandlung ist, Ihren Hämoglobinspiegel zwischen 10 g/dl und 12 g/dl zu halten, da ein höherer Hämoglobinspiegel das Risiko für Blutgerinnsel und Todesfälle erhöhen kann.

Silapo wird als Injektion unter die Haut gegeben.

Die Anfangsdosis beträgt einmal wöchentlich 450 I.E. pro Kilogramm Körpergewicht.

Ihr Arzt wird Blutuntersuchungen anordnen und gegebenenfalls die Dosis anpassen, je nachdem, wie Ihre Blutarmut auf die Behandlung mit Silapo anspricht.

Anwendungshinweise

Die Fertigspritze ist gebrauchsfertig. Jede Spritze darf nur einmal für eine Injektion verwendet werden. Silapo darf nicht geschüttelt und nicht mit anderen Lösungen vermischt werden.

Wenn Silapo unter die Haut gespritzt wird, sollte die in jeweils eine Injektionsstelle gespritzte Menge nicht mehr als 1 ml betragen. Geeignete Stellen sind die obere Hälfte des Oberschenkels sowie die Bauchwand (Abdomen), aber entfernt vom Nabel. Wechseln Sie täglich die Injektionsstelle.

Beachten Sie stets die folgenden Hinweise für die Anwendung von Silapo:

1. Nehmen Sie eine versiegelte Blisterpackung und lassen Sie diese vor der Anwendung einige Minuten lang stehen, bis sie Raumtemperatur erreicht hat. Dies dauert üblicherweise 15 bis 30 Minuten.
2. Nehmen Sie die Spritze aus der Blisterpackung und prüfen Sie, ob die Lösung klar, farblos und frei von sichtbaren Partikeln ist.
3. Nehmen Sie die Schutzkappe von der Spritzennadel ab und drücken Sie die Luft aus Spritze und Nadel heraus, indem Sie die Spritze senkrecht mit der Nadel nach oben halten und den Kolben vorsichtig nach oben schieben.
4. Spritzen Sie sich die Lösung so, wie es Ihnen der Arzt gezeigt hat. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wenden Sie Silapo nicht an, wenn:

- die Versiegelung der Blisterpackung beschädigt oder die Blisterpackung in anderer Weise beschädigt ist
- die Flüssigkeit verfärbt ist oder wenn Sie Partikel darin schwimmen sehen
- Flüssigkeit aus der Fertigspritze ausgetreten oder in der versiegelten Blisterpackung Kondenswasserbildung zu sehen ist
- Sie wissen oder annehmen, dass das Produkt versehentlich gefroren worden sein könnte.

Umstellung von der Injektion in eine Vene zur Injektion unter die Haut (von intravenöser auf subkutane Injektion)

Wenn Ihre Anämie unter Kontrolle ist, erhalten Sie regelmäßige Silapo-Dosen. Ihr Arzt kann dabei entscheiden, dass es besser für Sie ist, wenn Ihnen Silapo unter die Haut (subkutan) statt in eine Vene (intravenös) gespritzt wird.

Während dieser Umstellung sollte die Dosis unverändert bleiben. Danach kann Ihr Arzt anhand von Bluttests überprüfen, ob eine Dosisanpassung erforderlich ist.

Von Ihnen selbst durchgeführte Injektion von Silapo unter die Haut

Zu Beginn Ihrer Behandlung wird Ihnen Silapo gewöhnlich von einem Arzt oder einer Krankenschwester gespritzt. Zu einem späteren Zeitpunkt kann Ihr Arzt vorschlagen, dass Sie oder Ihre Pflegekraft lernen sollen, es sich selbst unter die Haut (subkutan) zu spritzen.

- Versuchen Sie nicht, sich selbst zu spritzen, wenn Ihnen dies nicht von Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal gezeigt wurde.
- Wenden Sie Silapo immer genau nach Anweisung Ihres Arztes oder des medizinischen Fachpersonals an.
- Wenden Sie dieses Arzneimittel nur an, wenn es korrekt aufbewahrt wurde (siehe Abschnitt 5).
- Lassen Sie die Spritze vor der Anwendung so lange stehen, bis sie Raumtemperatur erreicht hat. Dies dauert üblicherweise 15 bis 30 Minuten.

Entnehmen Sie aus jeder Spritze nur eine Dosis Silapo.

Wenn dieses Arzneimittel unter die Haut gespritzt (subkutan injiziert) wird, sollte die Menge, die injiziert wird, normalerweise 1 ml als einzelne Injektion nicht übersteigen.

Silapo wird allein verabreicht und darf nicht mit anderen Injektionsflüssigkeiten gemischt werden.

Die Spritzen dürfen nicht geschüttelt werden. Ein längeres starkes Schütteln kann das Produkt beeinträchtigen. Wenn das Produkt stark geschüttelt wurde, dürfen Sie es nicht mehr verwenden.

Wie Sie sich selbst mit einer Fertigspritze injizieren

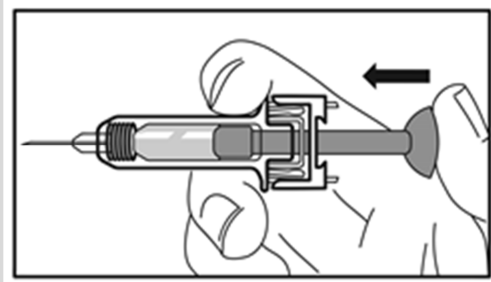
- Nehmen Sie eine Spritze aus dem Kühlschrank. Die Flüssigkeit muss Raumtemperatur erreichen. Entfernen Sie nicht die Schutzkappe von der Injektionsnadel, während die Spritze Raumtemperatur erreicht.
- Überprüfen Sie die Spritze und stellen Sie sicher, dass Sie die richtige Dosis haben, das Verfallsdatum noch nicht überschritten ist, die Spritze nicht beschädigt ist und die Flüssigkeit klar und nicht gefroren ist.
- Wählen Sie eine Injektionsstelle aus. Geeignete Injektionsstellen sind die Vorderseite der Oberschenkel und der Bauch, mit Ausnahme des Bereiches um den Nabel herum. Wechseln Sie die Injektionsstelle jeden Tag.
- Waschen Sie sich die Hände. Reinigen Sie Ihre Haut an der Injektionsstelle mit einem antiseptischen Tupfer.
- Halten Sie die Fertigspritze an dem Zylinder mit der Nadel nach oben.
- Halten Sie die Spritze nicht an dem Kopf des Kolbens, an dem Kolben oder an der Nadelschutzkappe.
- Ziehen Sie den Kolben nie zurück.
- Entfernen Sie die Nadelschutzkappe erst dann von der Fertigspritze, wenn Sie bereit zur Injektion von Silapo sind.
- Entfernen Sie die Nadelschutzkappe, indem Sie den Zylinder der Fertigspritze halten und die Nadelschutzkappe vorsichtig herunterziehen, ohne die Spritze zu drehen. Drücken Sie nicht den Kolben herunter, berühren Sie nicht die Nadel und schütteln Sie nicht die Spritze.
- Formen Sie eine Hautfalte zwischen Daumen und Zeigefinger, ohne diese zu quetschen.
- Stechen Sie die Nadel komplett in die Hautfalte. Ihr Arzt oder das Pflegepersonal haben Ihnen möglicherweise gezeigt, wie Sie dieses tun sollten.
- Drücken Sie den Kolben mit Ihrem Daumen so weit wie möglich herunter, um die gesamte Flüssigkeitsmenge zu injizieren. Drücken Sie den Kolben langsam und gleichmäßig herab, ohne dabei Ihre Hautfalte loszulassen.
- Wenn Sie den Kolben so weit wie möglich heruntergedrückt haben, ziehen Sie die Nadel heraus und lassen Sie die Haut los.
- Wenn Sie die Nadel aus Ihrer Haut gezogen haben, kann die Injektionsstelle leicht bluten. Dies ist normal. Sie können für einige Sekunden nach der Injektion einen antiseptischen Tupfer auf die Injektionsstelle pressen.
- Entsorgen Sie die verwendete Spritze in einem durchstichsicheren Behältnis. Versuchen Sie nicht, die Nadelschutzkappe wieder aufzusetzen.
- Entsorgen Sie verwendete Spritzen nicht im Haushaltsabfall.

Wie Sie sich selbst mit einer Fertigspritze injizieren

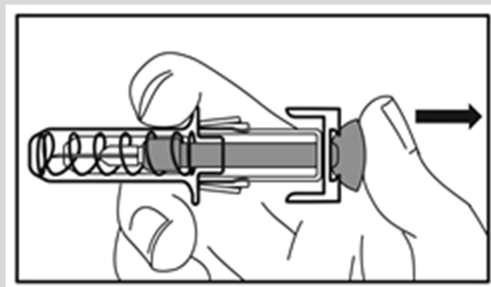
Ihre Fertigspritze ist mit einem passiven Nadelschutzsystem ausgestattet, um Sie vor Nadelstichverletzungen zu schützen.

- Nehmen Sie eine Spritze aus dem Kühlschrank. Die Flüssigkeit muss Raumtemperatur erreichen. Entfernen Sie nicht die Schutzkappe von der Injektionsnadel, während die Spritze Raumtemperatur erreicht.
- Überprüfen Sie die Spritze und stellen Sie sicher, dass Sie die richtige Dosis haben, das Verfallsdatum noch nicht überschritten ist, die Spritze nicht beschädigt ist und die Flüssigkeit klar und nicht gefroren ist.
- Wählen Sie eine Injektionsstelle aus. Geeignete Injektionsstellen sind die Vorderseite der Oberschenkel und der Bauch, mit Ausnahme des Bereiches um den Nabel herum. Wechseln Sie die Injektionsstelle jeden Tag.
- Waschen Sie sich die Hände. Reinigen Sie Ihre Haut an der Injektionsstelle mit einem antiseptischen Tupfer.
- Halten Sie die Fertigspritze an dem Zylinder mit der Nadel nach oben.
- Halten Sie die Spritze nicht an dem Kopf des Kolbens, an dem Kolben oder an der Nadelschutzkappe.
- Ziehen Sie den Kolben nie zurück.

- Entfernen Sie die Nadelschutzkappe erst dann von der Fertigspritze, wenn Sie bereit zur Injektion von Silapo sind.
- Entfernen Sie die Nadelschutzkappe, indem Sie den Zylinder der Fertigspritze halten und die Nadelschutzkappe vorsichtig herunterziehen, ohne die Spritze zu drehen. Drücken Sie nicht den Kolben herunter, berühren Sie nicht die Nadel und schütteln Sie nicht die Spritze.
- Formen Sie eine Hautfalte zwischen Daumen und Zeigefinger, ohne diese zu quetschen.
- Stechen Sie die Nadel komplett in die Hautfalte. Ihr Arzt oder das Pflegepersonal haben Ihnen möglicherweise gezeigt, wie Sie dieses tun sollten.
- Drücken Sie den Kolben, indem Sie die Griffplatte drücken, hinab, bis die gesamte Dosis verabreicht wurde. Der Nadelschutz wird solange NICHT aktiviert, bis die GESAMTE Dosis gegeben wurde.



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



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

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

Silapo hat einen großen Sicherheitsspielraum und Nebenwirkungen infolge einer Überdosierung sind bei der Anwendung von Silapo unwahrscheinlich. Informieren Sie unverzüglich den Arzt oder die Krankenschwester, wenn Sie glauben, dass zuviel Silapo gespritzt wurde.

Wenn Sie die Anwendung von Silapo vergessen haben

Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.

Wenn Sie die Anwendung von Silapo abbrechen

Unterbrechen Sie die Behandlung nicht, ohne vorher mit Ihrem Arzt zu sprechen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

Schwerwiegende Nebenwirkungen:

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

Verständigen Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie unter Kopfschmerzen leiden, insbesondere unter plötzlichen, stechenden migräneartigen Kopfschmerzen, oder wenn Sie unter Verwirrtheit und Krampfanfällen leiden. Dies können Warnsignale eines plötzlichen Blutdruckanstieges sein, der dringend behandelt werden muss.

Informieren Sie bitte sofort Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn eine der hier aufgeführten Nebenwirkungen bei Ihnen auftritt:

Andere Nebenwirkungen:

Sehr häufig: können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

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

Häufig: können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- Blutdruckanstieg. Ein erhöhter Blutdruck muss möglicherweise mit einigen anderen Arzneimitteln behandelt werden (oder es muss die Dosis von Arzneimitteln, die Sie bereits gegen Bluthochdruck einnehmen, angepasst werden). Ihr Arzt wird Ihren Blutdruck während der Behandlung mit Silapo möglicherweise regelmäßig kontrollieren insbesondere zu Beginn der Behandlung.
- Blutgerinnsel (einschließlich tiefer Venenthrombose und Embolie), die möglicherweise schnell behandelt werden müssen. Symptome eines Blutgerinnsels können Schmerzen in der Brust, Kurzatmigkeit und schmerzhafte Schwellungen und Rötungen, meistens der Beine, sein.
- Husten
- Schlaganfall (unzureichende Blutversorgung des Gehirns, durch die Sie möglicherweise nicht mehr fähig sind, die Gliedmaßen einer oder beider Körperhälften zu bewegen, Sprache zu verstehen oder selbst zu sprechen oder auf einem Auge zu sehen).
- Hautausschläge und Schwellungen im Bereich der Augen (Ödem), die durch eine allergische Reaktion hervorgerufen werden können
- Blutgerinnsel in der künstlichen Niere
- Knochen- oder Muskelschmerzen

- Grippeähnliche Symptome wie Kopfschmerzen, Schmerzen in den Gelenken, Schwächegefühl, Schüttelfrost, Müdigkeit und Schwindel. Diese können zu Beginn der Behandlung häufiger auftreten. Falls diese Symptome während der Injektion in eine Vene auftreten, kann eine langsamere Anwendung der Injektion helfen, diese zukünftig zu vermeiden.
- Rötung, Brennen und Schmerzen an der Injektionsstelle
- Anschwellen der Knöchel, Füße oder Finger
- Schmerzen in den Armen oder Beinen

Gelegentlich: können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

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

Selten: können bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen

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

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

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

Wenn Sie hämodialysiert werden:

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

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

Andere Nebenwirkungen:

Patienten mit Nierenerkrankung

- Blutdruckanstieg, der möglicherweise mit Arzneimitteln behandelt werden muss oder die Anpassung einer bereits bestehenden Hochdrucktherapie erfordert. Ihr Arzt wird Ihren Blutdruck regelmäßig überwachen, wenn Sie mit Silapo behandelt werden, insbesondere zu Behandlungsbeginn.
- Ein Verschluss der Verbindung zwischen Arterie und Vene (Shunt-Thrombose) kann vorkommen, besonders bei Patienten mit Neigung zu niedrigem Blutdruck oder Komplikationen an den arteriovenösen Fisteln. Ihr Arzt wird gegebenenfalls Ihren Shunt überprüfen und ein Arzneimittel zur Vorbeugung von Blutgerinnselbildung verschreiben.

Tumorpatienten, einschließlich erwachsener Patienten mit myelodysplastischem Syndrom

- Bildung von Blutgerinnseln (thrombotische vaskuläre Ereignisse, siehe Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“)
- Blutdruckerhöhung. Daher sollten Ihr Hämoglobinwert und Ihr Blutdruck sorgfältig überwacht werden.

Meldung von Nebenwirkungen

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

5. Wie ist Silapo aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren.

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

Eine Fertigspritze kann einmalig für einen Zeitraum von bis zu 3 Tagen außerhalb des Kühlschranks bei Raumtemperatur (nicht über 25°C) gelagert werden.

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

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Silapo enthält

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Wie Silapo aussieht und Inhalt der Packung

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

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

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

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

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

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

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

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