

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Silapo 1 000 UI/0,3 ml Solución inyectable en jeringa precargada
Silapo 2 000 UI/0,6 ml Solución inyectable en jeringa precargada
Silapo 3 000 UI/0,9 ml Solución inyectable en jeringa precargada
Silapo 4 000 UI/0,4 ml Solución inyectable en jeringa precargada
Silapo 5 000 UI/0,5 ml Solución inyectable en jeringa precargada
Silapo 6 000 UI/0,6 ml Solución inyectable en jeringa precargada
Silapo 8 000 UI/0,8 ml Solución inyectable en jeringa precargada
Silapo 10 000 UI/1 ml Solución inyectable en jeringa precargada
Silapo 20 000 UI/0,5 ml Solución inyectable en jeringa precargada
Silapo 30 000 UI/0,75 ml Solución inyectable en jeringa precargada
Silapo 40 000 UI/1 ml Solución inyectable en jeringa precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Silapo 1 000 UI/0,3 ml Solución inyectable en jeringa precargada

1 jeringa precargada con 0,3 ml de solución inyectable contiene 1 000 unidades internacionales (UI) de epoetina zeta* (eritropoyetina recombinante humana). La solución contiene 3 333 UI de epoetina zeta por ml.

Excipiente con efecto conocido

Cada jeringa precargada contiene 0,15 mg de fenilalanina.

Silapo 2 000 UI/0,6 ml Solución inyectable en jeringa precargada

1 jeringa precargada con 0,6 ml de solución inyectable contiene 2 000 unidades internacionales (UI) de epoetina zeta* (eritropoyetina recombinante humana). La solución contiene 3 333 UI de epoetina zeta por ml.

Excipiente con efecto conocido

Cada jeringa precargada contiene 0,30 mg de fenilalanina.

Silapo 3 000 UI/0,9 ml Solución inyectable en jeringa precargada

1 jeringa precargada con 0,9 ml de solución inyectable contiene 3 000 unidades internacionales (UI) de epoetina zeta* (eritropoyetina recombinante humana). La solución contiene 3 333 UI de epoetina zeta por ml.

Excipiente con efecto conocido

Cada jeringa precargada contiene 0,45 mg de fenilalanina.

Silapo 4 000 UI/0,4 ml Solución inyectable en jeringa precargada

1 jeringa precargada con 0,4 ml de solución inyectable contiene 4 000 unidades internacionales (UI) de epoetina zeta* (eritropoyetina recombinante humana). La solución contiene 10 000 UI de epoetina zeta por ml.

Excipiente con efecto conocido

Cada jeringa precargada contiene 0,20 mg de fenilalanina.

Silapo 5 000 UI/0,5 ml Solución inyectable en jeringa precargada

1 jeringa precargada con 0,5 ml de solución inyectable contiene 5 000 unidades internacionales (UI) de epoetina zeta* (eritropoyetina recombinante humana). La solución contiene 10 000 UI de epoetina zeta por ml.

Excipiente con efecto conocido

Cada jeringa precargada contiene 0,25 mg de fenilalanina.

Silapo 6 000 UI/0,6 ml Solución inyectable en jeringa precargada

1 jeringa precargada con 0,6 ml de solución inyectable contiene 6 000 unidades internacionales (UI) de epoetina zeta* (eritropoyetina recombinante humana). La solución contiene 10 000 UI de epoetina zeta por ml.

Excipiente con efecto conocido

Cada jeringa precargada contiene 0,30 mg de fenilalanina.

Silapo 8 000 UI/0,8 ml Solución inyectable en jeringa precargada

1 jeringa precargada con 0,8 ml de solución inyectable contiene 8 000 unidades internacionales (UI) de epoetina zeta* (eritropoyetina recombinante humana). La solución contiene 10 000 UI de epoetina zeta por ml.

Excipiente con efecto conocido

Cada jeringa precargada contiene 0,40 mg de fenilalanina.

Silapo 10 000 UI/1 ml Solución inyectable en jeringa precargada

1 jeringa precargada con 1 ml de solución inyectable contiene 10 000 unidades internacionales (UI) de epoetina zeta* (eritropoyetina recombinante humana). La solución contiene 10 000 UI de epoetina zeta por ml.

Excipiente con efecto conocido

Cada jeringa precargada contiene 0,50 mg de fenilalanina.

Silapo 20 000 UI/0,5 ml Solución inyectable en jeringa precargada

1 jeringa precargada con 0,5 ml de solución inyectable contiene 20 000 unidades internacionales (UI) de epoetina zeta* (eritropoyetina recombinante humana). La solución contiene 40 000 UI de epoetina zeta por ml.

Excipiente con efecto conocido

Cada jeringa precargada contiene 0,25 mg de fenilalanina.

Silapo 30 000 UI/0,75 ml Solución inyectable en jeringa precargada

1 jeringa precargada con 0,75 ml de solución inyectable contiene 30 000 unidades internacionales (UI) de epoetina zeta* (eritropoyetina recombinante humana). La solución contiene 40 000 UI de epoetina zeta por ml.

Excipiente con efecto conocido

Cada jeringa precargada contiene 0,38 mg de fenilalanina.

Silapo 40 000 UI/1 ml Solución inyectable en jeringa precargada

1 jeringa precargada con 1 ml de solución inyectable contiene 40 000 unidades internacionales (UI) de epoetina zeta* (eritropoyetina recombinante humana). La solución contiene 40 000 UI de epoetina zeta por ml.

Excipiente con efecto conocido

Cada jeringa precargada contiene 0,50 mg de fenilalanina.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

*Producida en líneas celulares de ovarios de hámster chino (CHO, por sus siglas en inglés), mediante tecnología de ADN recombinante.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable en jeringa precargada (inyección).
Solución transparente incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Silapo está indicado para el tratamiento de la anemia sintomática asociada a la insuficiencia renal crónica (IRC):

- en pacientes adultos y pediátricos de 1 a 18 años sometidos a hemodiálisis y en pacientes adultos sometidos a diálisis peritoneal (ver sección 4.4).
- en pacientes adultos con insuficiencia renal que todavía no están sometidos a diálisis para el tratamiento de la anemia grave de origen renal acompañada de síntomas clínicos en los pacientes (ver sección 4.4).

Silapo está indicado en pacientes adultos que reciben quimioterapia por tumores sólidos, linfoma maligno o mieloma múltiple y que presentan riesgo de transfusión, considerándose según el estado general del paciente (por ejemplo, estado cardiovascular, anemia preexistente al inicio de la quimioterapia) para el tratamiento de la anemia y la reducción de las necesidades de transfusión.

Silapo está indicado en adultos incluidos en un programa de predonación para aumentar el rendimiento de sangre autóloga. Sólo debe administrarse el tratamiento a pacientes con anemia moderada (intervalo de concentración de hemoglobina [Hb] entre 10 y 13 g/dl [6,2 y 8,1 mmol/l], sin deficiencia de hierro) si no se dispone de procedimientos para conservar la sangre o si éstos son insuficientes cuando la cirugía mayor electiva programada requiera un gran volumen de sangre (4 o más unidades de sangre en mujeres, o 5 o más unidades en hombres).

Silapo está indicado en adultos sin deficiencia de hierro antes de una cirugía mayor ortopédica electiva en los que se considere que existe un riesgo elevado de complicaciones transfusionales para disminuir la exposición a las transfusiones de sangre alogénica. Su uso debe estar limitado a los pacientes con anemia moderada (p.ej.: intervalo de concentración de hemoglobina entre 10 y 13 g/dl o entre 6,2 y 8,1 mmol/l) para quienes no esté disponible un programa de predonación de sangre autóloga y en los que se espera una pérdida de sangre moderada (900 a 1 800 ml).

Silapo está indicado para el tratamiento de la anemia sintomática (concentración de hemoglobina ≤ 10 g/dl) en adultos con síndromes mielodisplásicos (SMD) primarios de riesgo bajo o intermedio-1 con niveles bajos de eritropoyetina en suero (< 200 mU/ml).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Silapo debe iniciarse bajo la supervisión de médicos con experiencia en el tratamiento de pacientes con las indicaciones especificadas anteriormente.

Posología

Se deben evaluar y tratar todas las demás causas de la anemia (deficiencia de hierro, folato o vitamina B₁₂, intoxicación por aluminio, infección o inflamación, pérdida de sangre, hemólisis y fibrosis de la médula ósea de cualquier origen) antes de iniciar el tratamiento con Silapo y cuando se decida aumentar la dosis. Para asegurar una respuesta óptima a Silapo, se deben garantizar unos depósitos de hierro adecuados y, en caso necesario, administrar suplementos de hierro (ver sección 4.4).

Tratamiento de la anemia sintomática en pacientes adultos con insuficiencia renal crónica

Los síntomas y las secuelas de la anemia pueden variar con la edad, el sexo y las enfermedades concomitantes; es necesario que el médico evalúe la evolución y el estado clínicos del paciente.

El intervalo deseado de concentración de hemoglobina recomendado es de 10 g/dl a 12 g/dl (6,2 a 7,5 mmol/l). Silapo debe administrarse a fin de aumentar la concentración de hemoglobina a un valor no superior a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Se debe evitar un aumento de la concentración de hemoglobina superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l) durante un periodo de cuatro semanas. Si esto ocurre, se debe realizar un ajuste adecuado de la dosis según lo previsto.

Debido a la variabilidad intrapaciente, pueden observarse valores individuales y ocasionales de la hemoglobina superiores e inferiores al intervalo de concentración de hemoglobina deseado para un paciente. La variabilidad de la concentración de hemoglobina debe abordarse por medio de la gestión de las dosis, teniendo en cuenta un rango de concentración de hemoglobina de 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Se debe evitar un nivel sostenido de hemoglobina por encima de 12 g/dl (7,5 mmol/l). Si la hemoglobina aumenta más de 2 g/dl (1,25 mmol/l) al mes o si la hemoglobina se mantiene de forma sostenida en una concentración superior a 12 g/dl (7,5 mmol/l), se debe reducir un 25 % la dosis de Silapo. Si la hemoglobina es superior a 13 g/dl (8,1 mol/l), suspenda el tratamiento hasta que la dosis descienda a menos de 12 g/dl (7,5 mol/l) y, a continuación, reinicie el tratamiento con Silapo a una dosis un 25 % inferior a la dosis anterior.

Se debe monitorizar adecuadamente a los pacientes para garantizar que se utiliza la dosis eficaz más baja autorizada de Silapo que permita un control adecuado de la anemia y de los síntomas de la anemia al tiempo que se mantiene una concentración de hemoglobina igual o inferior a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Se debe tener precaución al aumentar de forma escalonada las dosis de los agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) en pacientes con insuficiencia renal crónica. En los pacientes con una respuesta deficiente de la hemoglobina a los agentes estimulantes de la eritropoyesis, se deben considerar explicaciones alternativas para la respuesta deficiente (ver secciones 4.4 y 5.1).

El tratamiento con Silapo se divide en dos fases: la fase de corrección y la fase de mantenimiento.

Pacientes adultos sometidos a hemodiálisis

En los pacientes sometidos a hemodiálisis en los que el acceso intravenoso está fácilmente disponible, es preferible la administración por vía intravenosa.

Fase de corrección

La dosis de inicio es 50 UI/kg 3 veces por semana.

En caso necesario, aumentar o reducir la dosis en 25 UI/kg (3 veces a la semana) hasta alcanzar el intervalo de concentración de hemoglobina deseado de 10 g/dl a 12 g/dl (6,2 a 7,5 mmol/l) (esto debe realizarse en pasos de al menos cuatro semanas).

Fase de mantenimiento

La dosis semanal total recomendada es de 75 UI/kg a 300 UI/kg.

Se debe realizar un ajuste adecuado de la dosis para mantener los valores de hemoglobina dentro del intervalo de concentración deseado de 10 a 12 g/dl (6,2 a 7,5 mmol/l).

Los pacientes con una concentración de hemoglobina inicial muy baja (< 6 g/dl o < 3,75 mmol/l) pueden necesitar unas dosis de mantenimiento mayores que los pacientes cuya anemia inicial es menos grave (> 8 g/dl o > 5 mmol/l).

Pacientes adultos con insuficiencia renal que aún no se han sometido a diálisis

Cuando no se pueda conseguir fácilmente un acceso intravenoso, Silapo se puede administrar por vía subcutánea.

Fase de corrección

La dosis de inicio es de 50 UI/kg 3 veces por semana, seguida, en caso necesario, de un aumento de la dosis con incrementos de 25 UI/kg (3 veces por semana) hasta alcanzar el objetivo deseado (esto debe realizarse en pasos de al menos cuatro semanas).

Fase de mantenimiento

Durante la fase de mantenimiento, Silapo puede administrarse 3 veces por semana o, en el caso de la administración por vía subcutánea, una vez por semana o una vez cada 2 semanas.

Se debe realizar un ajuste adecuado de la dosis y de los intervalos de dosis para mantener los valores de hemoglobina en el nivel deseado: hemoglobina entre 10 g/dl y 12 g/dl (6,2 y 7,5 mmol/l). La ampliación de los intervalos de dosis puede requerir un aumento de la dosis.

La dosis máxima no debe ser superior a 150 UI/kg 3 veces por semana, 240 UI/kg (hasta un máximo de 20 000 UI) una vez por semana o 480 UI/kg (hasta un máximo de 40 000 UI) una vez cada 2 semanas.

Pacientes adultos sometidos a diálisis peritoneal

Cuando no se pueda conseguir fácilmente un acceso intravenoso, Silapo se puede administrar por vía subcutánea.

Fase de corrección

La dosis de inicio es de 50 UI/kg 2 veces por semana.

Fase de mantenimiento

La dosis de mantenimiento recomendada es de 25 UI/kg a 50 UI/kg 2 veces por semana en dos inyecciones iguales.

Se debe realizar un ajuste adecuado de la dosis para mantener los valores de hemoglobina al nivel deseado: de 10 g/dl a 12 g/dl (6,2 a 7,5 mmol/l).

Tratamiento de los pacientes adultos con anemia inducida por la quimioterapia

Los síntomas y las secuelas de la anemia pueden variar con la edad, el sexo y la carga total de la enfermedad; es necesario que el médico evalúe la evolución y el estado clínico del paciente.

Silapo se debe administrar a los pacientes con anemia (p. ej., concentración de hemoglobina ≤ 10 g/dl [6,2 mmol/l]).

La dosis de inicio es de 150 UI/kg por vía subcutánea 3 veces por semana.

Alternativamente, Silapo se puede administrar a una dosis inicial de 450 UI/kg por vía subcutánea una vez por semana.

Se debe realizar un ajuste adecuado de la dosis para mantener los valores de hemoglobina dentro del intervalo de concentración deseado: de 10 g/dl a 12 g/dl (6,2 a 7,5 mmol/l).

Debido a la variabilidad intrapaciente, pueden observarse ocasionalmente concentraciones individuales de hemoglobina superiores e inferiores al rango de concentración de hemoglobina deseado para un paciente. La variabilidad de la concentración de hemoglobina debe abordarse por medio de la gestión de las dosis, teniendo en cuenta un intervalo de concentración deseado de la hemoglobina comprendido entre de 10 g/dl (6,2 mmol/l) y 12 g/dl (7,5 mmol/l). Se debe evitar mantener un nivel sostenido de hemoglobina por encima de 12 g/dl (7,5 mmol/l); a continuación, se proporcionan instrucciones para ajustar adecuadamente la dosis cuando se observen concentraciones de hemoglobina superiores a los 12 g/dl (7,5 mmol/l).

- Si la concentración de hemoglobina ha aumentado al menos en 1 g/dl (0,62 mmol/l) o si el recuento de reticulocitos ha aumentado $\geq 40\ 000$ células/ μ l por encima del valor inicial después de cuatro semanas de tratamiento, la dosis debe mantenerse en 150 UI/kg 3 veces por semana o en 450 UI/kg una vez a la semana.
- Si el aumento de la concentración de hemoglobina es < 1 g/dl ($< 0,62$ mmol/l) y el recuento de reticulocitos ha aumentado $< 40\ 000$ células/ μ l por encima del valor inicial, la dosis debe

aumentarse a 300 UI/kg 3 veces por semana. Si después de cuatro semanas más de tratamiento con 300 UI/kg 3 veces por semana, la concentración de hemoglobina ha aumentado ≥ 1 g/dl (0,62 mmol/l) o el recuento de reticulocitos ha aumentado $\geq 40\ 000$ células/ μ l, la dosis debe mantenerse en 300 UI/kg 3 veces por semana.

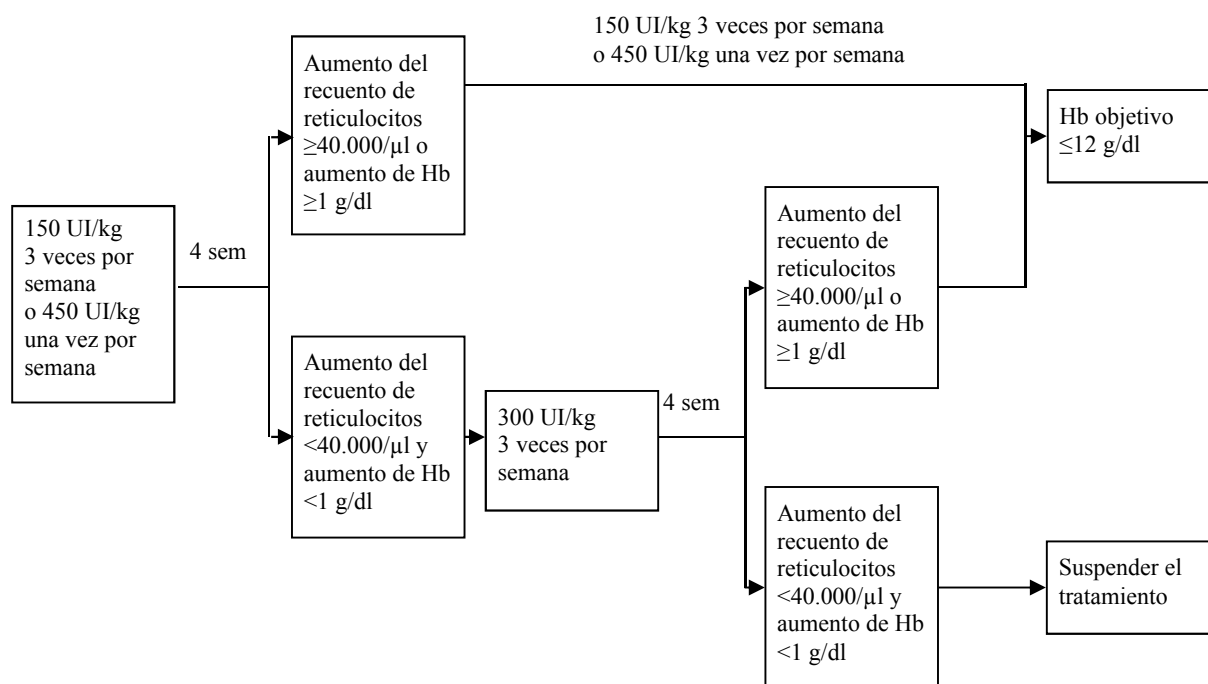
- Si la concentración de hemoglobina ha aumentado < 1 g/dl ($< 0,62$ mmol/l) y el recuento de reticulocitos ha aumentado $< 40\ 000$ células/ μ l por encima del valor inicial, es poco probable que se obtenga respuesta y debe interrumpirse el tratamiento.

Ajuste de la dosis para mantener concentraciones de hemoglobina entre 10 g/dl y 12 g/dl (6,2 y 7,5 mmol/l)

Si la concentración de hemoglobina aumenta más de 2 g/dl (1,25 mmol/l) al mes o si el nivel de concentración de hemoglobina es superior a 12 g/dl (7,5 mmol/l), se debe reducir la dosis de Silapo entre un 25 y un 50 % aproximadamente.

Si la concentración de hemoglobina es superior a 13 g/dl (8,1 mmol/l), se debe interrumpir el tratamiento hasta que descienda por debajo de 12 g/dl (7,5 mmol/l) y, a continuación, reanudar el tratamiento con Silapo a una dosis un 25 % inferior a la dosis anterior.

La pauta de dosificación recomendada se describe en el siguiente diagrama*:



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

Se debe vigilar estrechamente a los pacientes con el fin de garantizar que se utiliza la mínima dosis aprobada de Silapo que permita un control adecuado de los síntomas de la anemia.

El tratamiento con Silapo debe continuar hasta un mes después de finalizar la quimioterapia.

Tratamiento de pacientes adultos quirúrgicos en programas de donación autóloga previa

Los pacientes ligeramente anémicos (hematocrito de 33 a 39 %) que requieran un predepósito ≥ 4 unidades de sangre deben recibir tratamiento por vía intravenosa con 600 UI/kg de Silapo, dos veces por semana durante las tres semanas anteriores a la operación. Silapo se debe administrar después de finalizar la donación de sangre.

Tratamiento de pacientes adultos programados para una cirugía ortopédica mayor

La dosis recomendada es 600 UI/kg de Silapo administrado por vía subcutánea una vez por semana durante tres semanas (los días -21, -14 y -7) antes de la intervención quirúrgica y el día de la cirugía.

En los casos en los que haya una necesidad médica de acortar el tiempo previsto antes de la cirugía se reduce a menos de tres semanas, deberán administrarse 300 UI/kg de Silapo por vía subcutánea diariamente durante 10 días consecutivos antes de la cirugía, el día de la cirugía y los cuatro días inmediatamente a partir de ésta.

Si el nivel de hemoglobina alcanza 15 g/dl (9,38 mmol/l), o más alto, durante el periodo preoperatorio, se debe interrumpir la administración de Silapo y no deberán administrarse más dosis.

Tratamiento de pacientes adultos con SMD de riesgo bajo o intermedio-1

Silapo se debe administrar a pacientes con anemia sintomática (p. ej., concentración de hemoglobina ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)).

La dosis de inicio recomendada de Silapo es de 450 UI/kg (la dosis total máxima es de 40 000 UI) administrada por vía subcutánea una vez a la semana, con no menos de 5 días entre dosis.

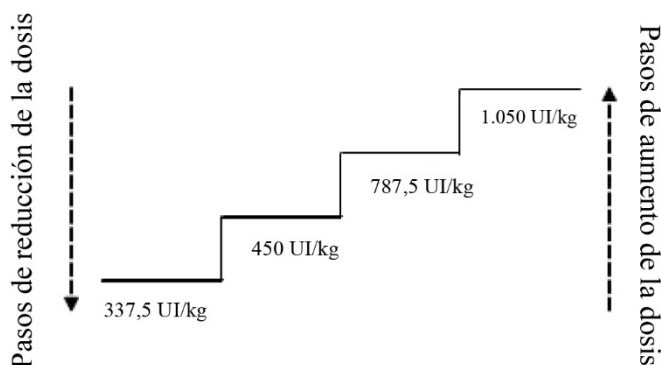
Se deben realizar los ajustes de dosis adecuados para mantener las concentraciones de hemoglobina dentro del rango objetivo de 10 g/dl a 12 g/dl (de 6,2 a 7,5 mmol/l). Se recomienda evaluar la respuesta eritroide inicial de 8 a 12 semanas después del inicio del tratamiento. Los aumentos y disminuciones de dosis se deben hacer en un paso de dosificación por vez (ver el diagrama a continuación). Se debe evitar una concentración de hemoglobina superior a los 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Aumento de dosis

La dosis no se debe aumentar por encima de un máximo de 1 050 UI/kg (dosis total de 80 000 UI) por semana. Si el paciente pierde la respuesta o la concentración de hemoglobina cae ≥ 1 g/dl después de la reducción de la dosis, la dosis se debe aumentar en un paso de dosificación. Debe transcurrir un mínimo de 4 semanas entre los aumentos de dosis.

Mantenimiento y disminución de la dosis

Se debe suspender el tratamiento con Silapo cuando la concentración de hemoglobina supere los 12 g/dl (7,5 mmol/l). Una vez que el nivel de hemoglobina es < 11 g/dl, el tratamiento se puede reiniciarse en el mismo paso de dosificación o en un paso de dosificación inferior según criterio médico. Se debe considerar disminuir la dosis en un paso de dosificación si hay un aumento rápido de la hemoglobina (> 2 g/dl durante 4 semanas).



Los síntomas y las secuelas de la anemia pueden variar según la edad, el sexo y las comorbilidades médicas; es necesaria una evaluación del médico de la evolución clínica y del estado del paciente de manera individual.

Población pediátrica

Tratamiento de la anemia sintomática en pacientes con insuficiencia renal crónica sometidos a hemodiálisis

Los síntomas y las secuelas de la anemia pueden variar con la edad, el sexo y las enfermedades concomitantes; es necesario que el médico evalúe la evolución y el estado clínico del paciente.

En los pacientes pediátricos, el rango de concentración de hemoglobina recomendado es entre 9,5 g/dl y 11 g/dl (5,9 y 6,8 mmol/l). Silapo se debe administrar a fin de aumentar la concentración de hemoglobina a un valor no superior a 11 g/dl (6,8 mmol/l). Se debe evitar un aumento de la concentración de hemoglobina superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l) durante un periodo de cuatro semanas. Si esto ocurre, se debe realizar un ajuste adecuado de la dosis según lo previsto.

Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para garantizar que se utiliza la mínima dosis aprobada de Silapo que permita un control adecuado de la anemia y de los síntomas de la anemia.

El tratamiento con Silapo se divide en dos fases: la fase de corrección y la fase de mantenimiento.

En los pacientes pediátricos sometidos a hemodiálisis en los que se pueda conseguir fácilmente un acceso intravenoso, es preferible la administración por vía intravenosa.

Fase de corrección

La dosis de inicio es de 50 UI/kg por vía intravenosa, 3 veces por semana.

En caso necesario, aumentar o reducir la dosis en 25 UI/kg (3 veces por semana) hasta alcanzar el intervalo de concentración de hemoglobina deseado entre 9,5 g/dl y 11 g/dl (5,9 y 6,8 mmol/l) (esto se debe realizar en pasos de al menos cuatro semanas).

Fase de mantenimiento

Se debe realizar un ajuste adecuado de la dosis para mantener los valores de hemoglobina dentro del intervalo de concentración deseado: entre 9,5 g/dl y 11 g/dl (5,9 y 6,8 mmol/l).

Por lo general, los niños con un peso inferior a 30 kg necesitan dosis de mantenimiento más altas que los niños con un peso superior a 30 kg y que los adultos. Las siguientes dosis de mantenimiento se observaron en los ensayos clínicos tras 6 meses de tratamiento.

Peso (kg)	Dosis (UI/kg 3 veces por semana)	
	Mediana	Dosis de mantenimiento habitual
<10	100	75-150
10-30	75	60-150
>30	33	30-100

Los pacientes pediátricos con unos valores iniciales de hemoglobina muy bajos (<6,8 g/dl o <4,25 mmol/l) pueden necesitar dosis de mantenimiento más altas que los pacientes con unos niveles iniciales de hemoglobina más altos (>6,8 g/dl o >4,25 mmol/l).

Anemia en pacientes con insuficiencia renal crónica antes de comenzar la diálisis o en diálisis peritoneal

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Silapo en pacientes con insuficiencia renal crónica y anemia antes de comenzar la diálisis o en diálisis peritoneal. Los datos actualmente disponibles sobre el uso subcutáneo de la epoetina alfa en estas poblaciones están descritos en la sección 5.1; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Tratamiento de pacientes pediátricos con anemia inducida por la quimioterapia

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Silapo en pacientes pediátricos que reciben quimioterapia (ver sección 5.1).

Tratamiento de pacientes pediátricos quirúrgicos en programas de predonación autóloga

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Silapo en pacientes pediátricos. No se dispone de datos.

Tratamiento de pacientes pediátricos programados para una cirugía ortopédica mayor

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Silapo en pacientes pediátricos. No se dispone de datos.

Forma de administración

Se deben tomar precauciones antes de manipular o administrar el medicamento.

Antes de su uso, deje reposar la jeringa de Silapo hasta que alcance la temperatura ambiente. Esto suele tardar entre 15 y 30 minutos.

Tratamiento de la anemia sintomática en pacientes adultos con insuficiencia renal crónica

En pacientes con insuficiencia renal crónica en los que el acceso intravenoso está disponible de forma rutinaria (pacientes sometidos a hemodiálisis), es preferible administrar Silapo por vía intravenosa.

Cuando el acceso intravenoso no esté disponible fácilmente (pacientes que aún no se han sometido a diálisis o pacientes en diálisis peritoneal), Silapo se puede administrar como una inyección subcutánea.

Tratamiento de pacientes adultos con anemia inducida por la quimioterapia

Silapo se debe administrar como una inyección subcutánea.

Tratamiento de pacientes adultos quirúrgicos en programas de predonación autóloga

Silapo se debe administrar por vía intravenosa.

Tratamiento de pacientes adultos programados para una cirugía ortopédica mayor

Silapo se debe administrar como una inyección subcutánea.

Tratamiento de pacientes adultos con SMD de riesgo bajo o intermedio-1

Silapo se debe administrar como una inyección subcutánea.

Tratamiento de la anemia sintomática en pacientes pediátricos con insuficiencia renal crónica sometidos a hemodiálisis

En pacientes pediátricos con insuficiencia renal crónica en los que el acceso intravenoso está disponible de forma rutinaria (pacientes sometidos a hemodiálisis), es preferible administrar Silapo por vía intravenosa.

Administración intravenosa

Administrar durante al menos de 1 a 5 minutos, dependiendo de la dosis total. En los pacientes que se someten a hemodiálisis, puede administrarse una inyección en bolo durante la sesión de diálisis, por medio de un puerto de entrada venoso adecuado en el catéter de diálisis. De forma alternativa, la inyección puede administrarse al final de la sesión de diálisis, por medio de la vía conectada a la aguja de la fistula, seguida de 10 ml de solución isotónica para purgar la vía y garantizar una inyección satisfactoria del producto en la circulación (ver Posología, **Pacientes adultos sometidos a hemodiálisis**).

Es preferible una administración más lenta en los pacientes que reaccionan al tratamiento con síntomas pseudogripales (ver sección 4.8).

No administre Silapo por perfusión intravenosa ni conjuntamente con otras soluciones de medicamentos (consultar la sección 6.6 para obtener más información).

Administración subcutánea

Generalmente, no debe excederse un volumen máximo de 1 ml en un lugar de inyección. En caso de volúmenes superiores, debe escogerse más de un lugar para la inyección.

Las inyecciones se administran en los miembros o en la pared abdominal anterior.

En aquellos casos en los que el médico determine que un paciente o cuidador se puede administrar Silapo por vía subcutánea de forma segura y eficaz por el mismo, se debe proporcionar instrucciones sobre la dosis y administración adecuada.

Al igual que cualquier otro producto inyectable, debe comprobar que no haya partículas en la solución ni cambios de color.

Al sección 3 del prospecto encontrará las “Instrucciones sobre cómo inyectarse Silapo”.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Aquellos pacientes en los que aparece aplasia pura células rojas (APCR) después del tratamiento con cualquier eritropoyetina no deben recibir Silapo ni ninguna otra eritropoyetina (ver sección 4.4).

Hipertensión arterial no controlada.

Deben respetarse todas las contraindicaciones asociadas a los programas de predonación autóloga en los pacientes tratados con suplementos de Silapo.

El uso de Silapo en pacientes programados para cirugía ortopédica mayor que no participaran en un ningún programa de predonación de autóloga está contraindicado en pacientes con una enfermedad coronaria, arteriopatías periféricas, carótidas o cerebro vasculares grave, incluyendo pacientes con infarto de miocardio reciente accidente vascular cerebral reciente

Pacientes quirúrgicos que, por cualquier razón, no pueden recibir profilaxis antitrombótica adecuada.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Información general

En todos los pacientes que reciben Silapo, se debe monitorizar y controlar estrechamente la tensión arterial según sea necesario. Silapo se deberá emplear con precaución en presencia de hipertensión no tratada, tratada insuficientemente o de difícil control. Puede resultar necesario añadir o aumentar el tratamiento antihipertensivo. Si no puede controlarse la tensión arterial, debe interrumpirse el tratamiento con Silapo.

Se han producido crisis de hipertensión con encefalopatía y convulsiones, que han precisado la atención inmediata de un médico y cuidados médicos intensivos, durante el tratamiento con epoetina alfa en pacientes con tensión arterial previamente normal o baja. Se debe prestar especial atención a las cefaleas repentinas y punzantes de tipo migrañoso como posible signo de advertencia (ver sección 4.8).

Silapo se debe utilizar con precaución en pacientes con epilepsia, antecedentes de convulsiones o enfermedades asociadas a una predisposición a la actividad convulsiva como, por ejemplo, las infecciones del SNC y las metástasis cerebrales.

Silapo se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática crónica. No se ha establecido la seguridad de Silapo en pacientes con disfunción hepática.

Se ha observado un aumento de la incidencia de episodios vasculares trombóticos (EVT) en los pacientes que reciben AEE (ver sección 4.8). Entre ellos se incluyen trombosis y embolias venosas y arteriales (incluso algunas con resultados mortales) como, por ejemplo, la trombosis venosa profunda, la embolia pulmonar, la trombosis de la retina y el infarto de miocardio. Además, se han notificado accidentes cerebrovasculares (incluso infarto cerebral, hemorragia cerebral y ataques isquémicos transitorios).

Se debe sopesar con cuidado el riesgo notificado de estos EVT frente a los beneficios que se derivan del tratamiento con Silapo, en particular en pacientes con factores de riesgo preexistentes para EVT, entre ellos, la obesidad y los antecedentes previos de EVT (p. ej., trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y accidente cerebrovascular).

En todos los pacientes, los niveles de hemoglobina deben ser cuidadosamente controlados debido al posible aumento del riesgo de episodios tromboembólicos y desenlaces mortales, cuando se trata a pacientes que presentan unos niveles de hemoglobina por encima del intervalo de concentración establecido para la indicación de uso.

Durante el tratamiento con Silapo puede producirse un aumento moderado dependiente de la dosis en el número de trombocitos, dentro de los límites normales. Este incremento desaparece durante el curso del tratamiento continuado. Además, se ha notificado trombocitosis por encima de los límites normales. Se recomienda controlar de forma regular la cantidad de trombocitos durante las primeras 8 semanas de tratamiento.

Se deben evaluar y tratar todas las demás causas de anemia (deficiencia de hierro, folato o vitamina B₁₂, intoxicación por aluminio, infección o inflamación, pérdida de sangre, hemólisis y fibrosis de la médula ósea de cualquier origen) antes de iniciar el tratamiento con Silapo y cuando se decida incrementar la dosis. En la mayoría de los casos, los valores séricos de ferritina caen de forma simultánea con el aumento del hematocrito. Para garantizar una respuesta óptima a la Silapo, deben garantizarse unos depósitos de hierro adecuados y se deben administrar suplementos de hierro si es necesario (ver sección 4.2):

- Para los pacientes con insuficiencia renal crónica se recomienda un aporte complementario de hierro (hierro elemental de 200 a 300 mg/día por vía oral para los adultos y de 100 a 200 mg/día por vía oral para los pacientes pediátricos) si las concentraciones séricas de ferritina se encuentran por debajo de 100 ng/ml.
- Para los pacientes con cáncer se recomiendan suplementos de hierro (hierro elemental de 200 a 300 mg/día por vía oral) si la saturación de transferrina se encuentra por debajo del 20 %.
- Para los pacientes en un programa de predonación autóloga, deben administrarse suplementos de hierro (hierro elemental de 200 mg/día por vía oral) varias semanas antes de iniciar el depósito previo autólogo, a fin de alcanzar unos depósitos de hierro altos antes de comenzar el tratamiento con Silapo y durante todo el transcurso del tratamiento con Silapo.
- Para los pacientes programados para una cirugía ortopédica mayor, se debe administrar suplementos de hierro (hierro elemental de 200 mg/día por vía oral) durante todo el transcurso del tratamiento con Silapo. Si es posible, la administración de suplementos de hierro se debe iniciar antes de empezar el tratamiento con Silapo a fin de conseguir unos depósitos de hierro suficientes.

Muy raramente, se ha observado la aparición o la exacerbación de una porfiria en pacientes tratados con epoetina alfa. Silapo debe utilizarse con precaución en los pacientes con porfiria.

Se han observado reacciones adversas cutáneas graves (RACG), como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), que pueden ser potencialmente mortales o mortales, asociadas al tratamiento con epoetinas. Se han observado casos más graves con la administración de epoetinas de acción prolongada.

En el momento de la prescripción, se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas y vigilarles estrechamente por si aparecen reacciones cutáneas. Si aparecen signos y síntomas que sugieran estas reacciones, se debe retirar inmediatamente Silapo y considerar un tratamiento alternativo.

Si el paciente ha presentado una reacción cutánea grave como SSJ o NET debido al uso de Silapo, el tratamiento con Silapo no debe reanudarse nunca más en ese paciente.

Para mejorar la trazabilidad de los AEE, la marca comercial y el número de lote del AEE administrado debe anotarse (o indicarse) claramente en el expediente del paciente.

El cambio de un AEE a otro en los pacientes debe realizarse siempre bajo una supervisión apropiada.

Aplasia pura de células rojas (APCR)

La APCR mediada por anticuerpos se ha descrito después de meses o años de tratamiento con epoetinas. También se han notificado casos en pacientes con hepatitis C tratados con interferón y ribavirina, cuando se usan AEE concomitantemente. No se ha aprobado Silapo para el tratamiento de la anemia asociada a hepatitis C.

En los pacientes que presentan una falta repentina de la eficacia, caracterizada por un descenso de la hemoglobina (1 a 2 g/dl al mes) con un aumento de la necesidad de transfusiones, se deberá realizar un recuento de reticulocitos e investigar las causas típicas de la ausencia de respuesta (p. ej., deficiencia de hierro, folato o vitamina B₁₂, intoxicación por aluminio, infección o inflamación, pérdida de sangre, hemólisis y fibrosis de la médula ósea de cualquier origen).

Una disminución paradójica de la hemoglobina y la aparición de anemia grave asociada a recuentos bajos de reticulocitos conllevarán la suspensión del tratamiento con Silapo y la realización de análisis de anticuerpos anti-eritropoyetina. También debe plantearse una exploración de la médula ósea para el diagnóstico de una APCR.

No debe iniciarse una terapia con otro AEE debido al riesgo de reacción cruzada.

Tratamiento de la anemia sintomática en pacientes adultos y pediátricos con insuficiencia renal crónica

En los pacientes con insuficiencia renal crónica que reciben tratamiento con Silapo, los niveles de hemoglobina deben ser medidos regularmente hasta que se alcance un nivel estable y, posteriormente, de manera periódica.

En los pacientes con insuficiencia renal crónica, la tasa de aumento de la hemoglobina deberá ser de aproximadamente 1 g/dl (0,62 mmol/l) al mes y no deberá ser superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l) al mes, a fin de minimizar los riesgos de un aumento de la hipertensión.

En los pacientes con insuficiencia renal crónica, la concentración de mantenimiento de la hemoglobina no debe exceder el límite superior del intervalo de la concentración de hemoglobina tal como se recomienda en la sección 4.2. En los ensayos clínicos, se observó un aumento del riesgo de muerte y de acontecimientos cardiovasculares graves cuando se administraron AEE para lograr un nivel de concentración de hemoglobina superior a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Los ensayos clínicos controlados no han demostrado beneficios clínicos significativos atribuibles a la administración de epoetinas cuando la concentración de hemoglobina se aumenta más allá del valor necesario para controlar los síntomas de la anemia y para evitar la transfusión de sangre.

Hay que tener precaución con el aumento gradual de la dosis de Silapo en los pacientes con insuficiencia renal crónica, ya que las dosis acumulativas elevadas de epoetina se pueden asociar a un aumento del riesgo de mortalidad y de episodios cardiovasculares y cerebrovasculares graves. En los pacientes con una respuesta de la hemoglobina deficiente a las epoetinas, se deben considerar explicaciones alternativas para la respuesta deficiente (ver las secciones 4.2 y 5.1).

Se debe vigilar con regularidad a los pacientes con insuficiencia renal crónica tratados con Silapo para detectar la pérdida de eficacia, definida como la ausencia o la disminución de la respuesta al tratamiento con Silapo en pacientes que anteriormente respondieron a dicho tratamiento. Se caracteriza por un descenso continuo de la hemoglobina a pesar del aumento de la dosis de Silapo (ver sección 4.8).

Es posible que algunos pacientes con intervalos de administración de Silapo más prolongados (superiores a una por semana) no mantengan unas concentraciones adecuadas de hemoglobina (ver sección 5.1) y puedan necesitar un aumento de la dosis de Silapo. Se debe vigilar periódicamente la concentración de hemoglobina.

En los pacientes sometidos a hemodiálisis se han producido trombosis de la fístula arteriovenosa, especialmente en los que tienen una tendencia a la hipotensión o en aquellos cuyas fístulas

arteriovenosas presentan complicaciones (por ejemplo, estenosis, aneurismas, etc.). En estos pacientes se recomienda un examen temprano de la fístula y profilaxis para la trombosis mediante, por ejemplo, la administración de ácido acetilsalicílico.

En casos aislados se ha observado hiperpotasemia, aunque no se ha establecido su causalidad. En los pacientes con insuficiencia renal crónica deben monitorizarse los electrolitos en el suero. Si se detecta una mayor o elevada concentración sérica de potasio, además del adecuado tratamiento de la hiperpotasemia, deberá interrumpirse la administración de Silapo hasta que la concentración sérica de potasio se haya corregido.

Durante el transcurso del tratamiento con Silapo se requiere con frecuencia un aumento de la dosis de heparina, como consecuencia del aumento del hematocrito. Es posible la oclusión del sistema de diálisis si la heparinización no es óptima.

Teniendo en cuenta la información disponible hasta la fecha, la corrección de la anemia con Silapo en pacientes adultos con insuficiencia renal que aún no se han sometido a diálisis no acelera la velocidad de progresión de la insuficiencia renal.

Tratamiento de los pacientes con anemia inducida por la quimioterapia

En los pacientes con cáncer que reciben tratamiento con Silapo, los niveles de hemoglobina deben ser medidos regularmente hasta que se alcance un nivel estable y, posteriormente, de manera periódica.

Las epoetinas son factores de crecimiento que estimulan principalmente la producción de los glóbulos rojos. Los receptores de la eritropoyetina pueden expresarse en la superficie de una variedad de células tumorales. Al igual que con todos los factores de crecimiento, existe la preocupación de que las epoetinas puedan estimular el crecimiento de los tumores.

No se puede excluir el papel de los agentes estimulantes de la eritropoyesis en la progresión del tumor o en la disminución de la supervivencia libre de progresión. En los ensayos clínicos controlados, el uso de epoetina alfa y de otros agentes estimulantes de la eritropoyesis se ha asociado a una disminución del control tumoral locorregional o una disminución de la supervivencia global:

- Disminución del control locorregional en los pacientes con cáncer avanzado de cabeza y cuello que reciben radioterapia cuando se administra para lograr un nivel de concentración de hemoglobina superior a 14 g/dl (8,7 mmol/l).
- Acortamiento de la supervivencia global y un aumento de las muertes atribuidas a la progresión de la enfermedad a los 4 meses en pacientes con cáncer de mama metastásico que reciben quimioterapia cuando se administra para lograr un nivel de concentración de hemoglobina de 12 a 14 g/dl (7,5 a 8,7 mmol/l).
- Aumento del riesgo de muerte cuando se administra para lograr un nivel de concentración de hemoglobina de 12 g/dl (7,5 mmol/l) en los pacientes con enfermedad maligna activa que no reciben ni quimioterapia ni radioterapia. Los AEE no están indicados en esta población de pacientes.
- Aumento observado del 9 % del riesgo de progresión de la enfermedad o de muerte en el grupo de epoetina alfa y tratamiento de referencia a partir de un análisis primario, y un aumento del riesgo del 15 % que no se puede descartar estadísticamente en pacientes con cáncer de mama metastásico que reciben quimioterapia cuando se administra para lograr un nivel de concentración de hemoglobina de 10 a 12 g/dl (6,2 a 7,5 mmol/l).

Teniendo en cuenta lo anterior, en algunas situaciones clínicas, la transfusión de sangre debe ser el tratamiento de elección para la anemia en pacientes con cáncer. La decisión de administrar tratamiento con eritropoyetina recombinante deberá basarse en la evaluación de la relación beneficio/riesgo, en la que se tendrá en consideración a cada paciente individualmente, así como el contexto clínico específico. Los factores que deben considerarse en esta evaluación son el tipo de tumor y su estadio, el grado de anemia, la esperanza de vida, el entorno en el que el paciente está siendo tratado y la preferencia del paciente (ver sección 5.1).

En los pacientes con cáncer que reciben quimioterapia, las dos o tres semanas que transcurren entre la administración de agentes estimulantes de la eritropoyesis y la aparición de los glóbulos rojos inducidos por eritropoyetina se debe tener en cuenta al evaluar si el tratamiento con Silapo es adecuado (paciente con riesgo de recibir una transfusión).

Pacientes quirúrgicos en programas de predonación autóloga

Deben respetarse todas las advertencias y precauciones especiales asociadas a los programas de predonación autóloga, especialmente el reemplazo sistemático de volumen.

Pacientes incluidos en cirugía mayor ortopédica programada

En el entorno quirúrgico se deben aplicar siempre las buenas prácticas de tratamiento sanguíneo.

Los pacientes programados para una cirugía mayor ortopédica deberían recibir una adecuada profilaxis antitrombótica, ya que los sucesos trombóticos y vasculares pueden ocurrir en pacientes con cirugía, especialmente en aquellos pacientes con enfermedad vascular subyacente. Además, debe tenerse especial precaución en pacientes con predisposición para desarrollar TVP. Por otra parte, en pacientes con una hemoglobina basal >13 g/dl (>8,1 mmol/l), no puede excluirse la posibilidad de que el tratamiento con Silapo pueda estar asociado con un riesgo incrementado de sucesos vasculares/ trombóticos postoperatorios. Por lo tanto, Silapo no debería emplearse en pacientes con una hemoglobina basal >13 g/dl (>8,1 mmol/l).

Este medicamento contiene hasta 0,5 mg de fenilalanina en cada unidad de dosis. La fenilalanina puede ser perjudicial en caso de padecer fenilcetonuria (FCN), una enfermedad genética rara en la que la fenilalanina se acumula debido a que el organismo no es capaz de eliminarla correctamente.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por unidad de dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No existen evidencias que indiquen que el tratamiento con eritropoyetina altere el metabolismo de otros medicamentos.

Los medicamentos que reducen la eritropoyesis pueden reducir la respuesta a Silapo.

Puesto que la ciclosporina se une a las células sanguíneas rojas, existe la posibilidad de interacción farmacológica. Si Silapo se administra de forma concomitante con ciclosporina, deben controlarse las concentraciones sanguíneas de ciclosporina y ajustar su dosis según la elevación del hematocrito.

No existen evidencias que indiquen una interacción entre Silapo y el factor estimulante de colonias de granulocitos (Granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) o el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (Granulocyte macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF) en lo que respecta a la diferenciación hematológica o la proliferación de muestras de biopsia de tumor *in vitro*.

En pacientes adultas con cáncer de mama metastásico, la administración conjunta subcutánea de 40.000 UI/ml de epoetina zeta con trastuzumab 6 mg/kg no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de trastuzumab.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o son limitados relativos al uso de epoetina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Por consiguiente, Silapo debe utilizarse en el embarazo solo si los posibles beneficios superan los riesgos potenciales para el feto. No se recomienda el uso de Silapo en las pacientes quirúrgicas embarazadas que participen en un programa de predonación autóloga.

Lactancia

Se desconoce si la epoetina zeta exógena se excreta en la leche materna. Silapo debe usarse con precaución en las mujeres en periodo de lactancia. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Silapo tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

No se recomienda el uso de Silapo en las pacientes quirúrgicas en periodo de lactancia que participen en un programa de predonación autóloga.

Fertilidad

No existen estudios que evalúen el efecto potencial de Silapo en la fertilidad masculina o femenina.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa más frecuente durante el tratamiento con epoetina zeta es un aumento dosis-dependiente de la tensión arterial o un empeoramiento de una hipertensión existente. Debe realizarse un control de la tensión arterial, sobre todo al comienzo del tratamiento (ver sección 4.4).

Las reacciones adversas del medicamento ocurridas con más frecuencia observadas en los ensayos clínicos con epoetina zeta son diarrea, náuseas, vómitos, pirexia y cefalea. La aparición de un cuadro pseudogripal puede tener lugar especialmente al comienzo del tratamiento.

Se ha notificado congestión en el tracto respiratorio, que incluyen eventos de congestión en el trato respiratorio superior, congestión nasal y nasofaringitis, en estudios con intervalos de dosis más largos, en pacientes adultos con insuficiencia renal que aún no se han sometido a diálisis.

Se ha observado un aumento de la incidencia de episodios vasculares trombóticos (EVT) en los pacientes que reciben AEE (ver sección 4.4).

Tabla de reacciones adversas

De un total de 3 417 sujetos en 25 estudios aleatorizados doble ciego y controlados con placebo o con el tratamiento de referencia, se evaluó el perfil de seguridad global de la epoetina alfa en 2 094 sujetos anémicos. Se incluyó a 228 sujetos con IRC tratados con epoetina alfa en 4 estudios de la insuficiencia renal crónica (2 estudios en prediálisis [n = 131 sujetos con IRC expuestos] y 2 en diálisis [n = 97 sujetos con IRC expuestos]); 1 404 sujetos expuestos con cáncer en 16 estudios de anemia debida a quimioterapia; 147 sujetos expuestos en 2 estudios de la donación de sangre autóloga; 213 sujetos expuestos en 1 estudio en período perquirúrgico, y 102 sujetos expuestos en 2 estudios de SMD. Las reacciones adversas al medicamento notificadas por $\geq 1\%$ de los sujetos tratados con epoetina alfa en estos ensayos se muestran en la tabla siguiente.

Estimación de la frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muy raras ($< 1/10\ 000$), frecuencia no conocida no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de Clasificación de órganos (SCO) según MedDRA	Reacción Adversa (Nivel de término preferido)	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Aplasia eritrocitaria pura ³ Trombocitemia	Raras
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiperpotasemia ¹	Poco frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad ³	Poco frecuentes
	Reacciones anafilácticas ³	Raras
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Frecuentes
	Convulsiones	Poco frecuentes
Trastornos vasculares	Hipertensión, trombosis venosas y arterial ²	Frecuentes
	Crisis hipertensiva ³	Frecuencia no conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Frecuentes
	Congestión del tracto respiratorios	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náusea, vómitos	Muy frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	Frecuentes
	Urticaria ³	Poco frecuentes
	Edema angioneurótico ³	Frecuencia no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia, Dolor óseo, Mialgia, Dolor de una extremidad	Frecuentes
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	Porfiria aguda ³	Raras
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia	Muy frecuentes
	Escalofríos, Enfermedad de tipo gripal, Reacción la zonade inyección, Edema periférico	Frecuentes
	Fármaco ineficaz ³	Frecuencia no conocida
Exploraciones complementarias	Anticuerpos positivos anti-eritropoyetina	Raras

¹ Frecuente en diálisis

² Incluye acontecimientos arteriales y venosos, mortales y no mortales, tales como trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, trombosis de la retina, trombosis arterial (incluido infarto de miocardio), accidentes cerebrovasculares (incluido infarto cerebral y hemorragia cerebral), ataques isquémicos transitorios y trombosis de la derivación arteriovenosa (incluido el equipo de diálisis) y trombosis en aneurismas de una derivación arteriovenosa.

³ Abordado en la subsección siguiente o en la sección 4.4.

Descripción de las reacciones adversas

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad, incluidos casos de erupción cutánea (entre ellos urticaria), reacciones anafilácticas y edema angioneurótico (ver sección 4.4).

Se han observado reacciones adversas cutáneas graves (RACG), como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), que pueden ser potencialmente mortales o mortales, con la administración de epoetinas (ver sección 4.4.).

Durante el tratamiento con epoetina zeta en pacientes con tensión arterial normal o baja previamente se han producido crisis hipertensivas con encefalopatía y convulsiones, que han precisado la atención inmediata de un médico y cuidados médicos intensivos. Debe prestarse una atención especial a las cefaleas repentinas y punzantes de tipo migrañoso como posible signo de advertencia (ver sección 4.4).

Se ha notificado raramente aplasia pura de células rojas mediada por anticuerpos en <1/10.000 casos por año-paciente después de meses o años de tratamiento con epoetina zeta (ver sección 4.4). Se han notificado más casos con la vía de administración subcutánea (SC) en comparación con la vía IV.

Pacientes adultos con SMD de riesgo bajo o intermedio-1

En el estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico 4 (4,7%) los pacientes experimentaron EVT (muerte súbita, accidente cerebrovascular isquémico, embolia y flebitis). Todos los EVT se produjeron en el grupo de epoetina alfa y en las primeras 24 semanas del estudio. Tres fueron EVT confirmados y en el caso restante (muerte súbita), el episodio tromboembólico no se confirmó. Dos pacientes tenían factores de riesgo significativos (fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca y tromboflebitis).

Población pediátrica con insuficiencia renal crónica sometida a hemodiálisis

La exposición de pacientes pediátricos con insuficiencia renal crónica sometidos a hemodiálisis en los ensayos clínicos y en la experiencia posterior a la comercialización es limitada. En esta población no se notificaron reacciones adversas específicamente pediátricas no citadas previamente en la tabla anterior ni ninguna que no fuera compatible con la enfermedad subyacente.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

El margen terapéutico de la eritropoyetina es muy amplio. La sobredosis de eritropoyetina puede producir efectos que representan extensiones de los efectos farmacológicos de la hormona. Puede realizarse una flebotomía si se producen niveles excesivamente elevados de hemoglobina y debe proporcionarse medidas de apoyo adicional según resulte necesario.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros preparados antianémicos, preparaciones antianémicas, eritropoyetina
Código ATC: B03XA01

Silapo es un medicamento biosimilar. La información detallada sobre este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

Mecanismo de acción

La eritropoyetina (EPO) es una hormona glucoproteica producida principalmente por el riñón en respuesta a la hipoxia y es el principal regulador de la producción de células rojas sanguíneas. La EPO participa en todas las fases de desarrollo eritroide y ejerce su efecto principal al nivel de los precursores eritroides. Una vez que la EPO se fija a su receptor en la superficie celular, activa vías de transducción de señales que interfieren con la apoptosis y estimulan la proliferación de células eritroides. La EPO humana recombinante (epoetina zeta), expresada en células de ovario de hámster chino, tiene una secuencia de 165 aminoácidos idéntica a la de la EPO urinaria humana; ambas son indistinguibles basándose en los análisis funcionales. El peso molecular aparente de la eritropoyetina es de 32 000 a 40 000 daltons.

La eritropoyetina es un factor de crecimiento que estimula principalmente la producción de glóbulos rojos. Se pueden expresar receptores de eritropoyetina en la superficie de diversas células tumorales.

Efectos farmacodinámicos

Voluntarios sanos

Tras dosis únicas (20.000 a 160.000 UI por vía subcutánea) de epoetina alfa, se observó una respuesta dependiente de la dosis para los marcadores farmacodinámicos investigados, entre ellos, reticulocitos, células rojas sanguíneas y hemoglobina. Se observó un perfil definido de concentración-tiempo con máximo y regreso a la línea basal para los cambios en el porcentaje de reticulocitos. Para las células rojas sanguíneas y la hemoglobina se observó un perfil menos definido. En general, todos los marcadores farmacodinámicos aumentaron de forma lineal con la dosis, alcanzando una respuesta máxima a los niveles de dosis más elevados.

Posteriormente estudios farmacodinámicos exploraron 40.000 UI una vez por semana frente a 150 UI/kg 3 veces por semana. Pese a las diferencias en los perfiles de concentración-tiempo, la respuesta farmacodinámica (determinada por los cambios del porcentaje de reticulocitos, hemoglobina y células rojas sanguíneas totales) fue similar entre estas pautas. Otros estudios adicionales compararon la pauta de 40.000 UI de epoetina alfa una vez por semana con dosis cada dos semanas que oscilaron entre 80.000 y 120.000 UI por vía subcutánea. En conjunto, basándose en los resultados de estos estudios farmacodinámicos en sujetos sanos, la pauta posológica de 40.000 UI una vez por semana parece ser más eficaz para la producción de glóbulos rojos que las pautas cada dos semanas, pese a una similitud observada en la producción de reticulocitos en las pautas semanal y cada dos semanas.

Insuficiencia renal crónica

Se ha demostrado que la epoetina alfa estimula la eritropoyesis en pacientes anémicos con IRC, incluso los pacientes en diálisis y prediálisis. La primera prueba de una respuesta a la epoetina alfa es un aumento del recuento de reticulocitos en el plazo de 10 días, seguido de un aumento del recuento de células rojas, la hemoglobina y el hematocrito, habitualmente en el plazo de 2 a 6 semanas. La respuesta de la hemoglobina varía entre pacientes y puede verse afectada por las reservas de hierro y la presencia de problemas médicos simultáneos.

Anemia inducida por la quimioterapia

La epoetina alfa administrada 3 veces por semana o una vez por semana ha demostrado aumentar la hemoglobina y reducir las necesidades de transfusión después del primer mes de tratamiento en pacientes anémicos con cáncer que recibían quimioterapia.

En un estudio que comparó las pautas posológicas de 150 UI/kg 3 veces por semana y 40.000 UI una vez por semana en sujetos sanos y en sujetos anémicos con cáncer, los perfiles temporales de los cambios del porcentaje de reticulocitos, la hemoglobina y las células rojas sanguíneas totales fueron similares entre ambas pautas posológicas, tanto en sujetos sanos como en los anémicos con cáncer. Las AUC de los respectivos parámetros farmacodinámicos fueron similares entre las pautas posológicas de 150 UI/kg 3 veces por semana y 40.000 UI una vez por semana en sujetos sanos y también en sujetos anémicos con cáncer.

Pacientes quirúrgicos adultos en un programa de predonación autóloga

Se ha demostrado que la epoetina alfa estimula la producción de glóbulos rojos con el fin de aumentar la extracción de sangre autóloga y limitar el descenso de la hemoglobina en pacientes adultos programados para una cirugía mayor que no se espera que predepositen sus necesidades preoperatorias completas de sangre. Los mayores efectos se observan en los pacientes con hemoglobina baja (≤ 13 g/dl ; 8,1 mmol/l).

Tratamiento de pacientes adultos programados para una cirugía ortopédica mayor

En los pacientes programados para una cirugía ortopédica mayor con una hemoglobina antes del tratamiento >10 a ≤ 13 g/dl , la epoetina alfa ha demostrado reducir el riesgo de recibir alotransfusiones y facilitar la recuperación eritroide (aumento de los niveles de hemoglobina y hematocrito y de los recuentos de reticulocitos).

Eficacia clínica y seguridad

Insuficiencia renal crónica

La epoetina alfa se ha estudiado en ensayos clínicos en pacientes adultos anémicos con IRC, incluyendo pacientes sometidos a hemodiálisis y prediálisis, para tratar la anemia y mantener el hematocrito dentro de un intervalo de concentración deseado del 30 al 36 %.

En los ensayos clínicos a dosis iniciales de 50 a 150 UI/kg, tres veces por semana, aproximadamente el 95 % de todos los pacientes respondieron con un aumento clínicamente significativo del hematocrito. Tras aproximadamente dos meses de tratamiento, prácticamente todos los pacientes podían prescindir de las transfusiones. Una vez alcanzado el hematocrito deseado, la dosis de mantenimiento se individualizó para cada paciente.

En los tres ensayos clínicos más extensos realizados en pacientes adultos en diálisis, la mediana de la dosis de mantenimiento necesaria para mantener el hematocrito entre el 30 y el 36 % fue de aproximadamente 75 UI/kg 3 veces por semana.

En un estudio multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo de la calidad de vida en pacientes con IRC sometidos a hemodiálisis, se demostró una mejoría clínica y estadísticamente significativa en los pacientes tratados con epoetina alfa en comparación con el grupo del placebo al determinar la fatiga, los síntomas físicos, las relaciones y la depresión (cuestionario de la enfermedad renal) tras seis meses de tratamiento. Los pacientes del grupo tratado con epoetina alfa se inscribieron también en un estudio abierto de ampliación que demostró mejoras en su calidad de vida que se mantuvieron durante 12 meses adicionales.

Pacientes adultos con insuficiencia renal que aún no se someten a diálisis

En los ensayos clínicos realizados en pacientes con IRC no sometidos a diálisis tratados con epoetina alfa, la duración media del tratamiento fue de casi cinco meses. Estos pacientes respondieron al tratamiento con epoetina alfa de forma similar a la observada en los pacientes sometidos a diálisis. Los pacientes con IRC no sometidos a diálisis demostraron un incremento sostenido dosis-dependiente del hematocrito cuando se administró epoetina alfa por vía intravenosa o subcutánea. Se observaron tasas similares de aumento del hematocrito cuando se administró epoetina alfa por cualquiera de las dos vías. Además, se demostró que las dosis de epoetina alfa de 75 a 150 UI/kg por semana mantienen hematocritos del 36 al 38 % hasta seis meses.

En 2 estudios con intervalos de dosis de epoetina alfa más largos (3 veces por semana, una vez por semana, una vez cada 2 semanas y una vez cada 4 semanas), algunos pacientes con intervalos de dosis más largos no mantuvieron niveles adecuados de hemoglobina y alcanzaron los criterios de retirada por hemoglobina definidos en el protocolo (0% en el grupo de una vez por semana, 3,7 % en el de una vez cada dos semanas y 3,3 % en el de una vez cada cuatro semanas).

En un ensayo prospectivo aleatorizado (CHOIR) se evaluó a 1.432 pacientes anémicos con insuficiencia renal crónica que no se estaban sometiendo a diálisis. Se asignó a los pacientes a un tratamiento con epoetina alfa con el objetivo de mantener un nivel de hemoglobina de 13,5 g/dl (superior al nivel de concentración de hemoglobina recomendado) o de 11,3 g/dl. Se produjo un acontecimiento cardiovascular importante (muerte, infarto de miocardio, ictus u hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva) en 125 (18 %) de los 751 pacientes en el grupo de más hemoglobina en comparación con 97 (14 %) en los 717 pacientes del grupo de menos hemoglobina (cociente de riesgos instantáneos [CRI] 1,3, IC del 95 %: 1,0, 1,7, p = 0,03).

Se han realizado análisis agrupados *a posteriori* de estudios clínicos de agentes estimulantes de la eritropoyesis en pacientes con insuficiencia renal crónica (sometidos o no a diálisis, en pacientes diabéticos y no diabéticos). Se observó una tendencia hacia mayores estimaciones de riesgo de mortalidad por todas las causas y episodios cardiovasculares y cerebrovasculares asociadas a mayores dosis acumulativas de agentes estimulantes de la eritropoyesis independientemente del estado de diabetes o diálisis (ver las secciones 4.2 y 4.4).

Tratamiento de pacientes con anemia inducida por la quimioterapia

La epoetina alfa se ha estudiado en ensayos clínicos en pacientes adultos anémicos con cáncer con tumores linfáticos y sólidos y en pacientes con diversas pautas quimioterapéuticas, entre ellas pautas con platinos y sin platinos. En estos ensayos, la epoetina alfa administrada 3 veces por semana y una vez por semana demostró aumentar la hemoglobina y reducir las necesidades de transfusión después del primer mes de tratamiento en pacientes anémicos con cáncer. En algunos estudios, la fase doble ciego fue seguida de una fase abierta durante la cual todos los pacientes recibieron epoetina alfa y se observó un mantenimiento del efecto.

Las pruebas disponibles sugieren que los pacientes con neoplasias malignas hematológicas y tumores sólidos responden de forma equivalente al tratamiento con epoetina alfa, y que los pacientes con o sin infiltración tumoral de la médula ósea responden de forma equivalente al tratamiento con epoetina alfa. La intensidad similar de la quimioterapia en los grupos de epoetina alfa y placebo en los ensayos de quimioterapia se demostró por un área bajo la curva de neutrófilos-tiempo similar en los pacientes tratados con epoetina alfa y en los pacientes tratados con placebo, así como por una proporción similar de pacientes en los grupos tratados con epoetina alfa y con placebo cuyos recuentos absolutos de neutrófilos descendieron por debajo de 1.000 y 500 células/ μ L.

En un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo realizado en 375 pacientes anémicos con diversas neoplasias malignas no mieloides que recibieron quimioterapia sin platino, hubo una reducción significativa de las secuelas relacionadas con la anemia (p. ej., fatiga, disminución de la energía y reducción de la actividad), que se midieron mediante los siguientes instrumentos y escalas: Escala general de la evaluación funcional del tratamiento del cáncer-anemia (FACT-An), escala de fatiga FACT-An y escala lineal analógica del cáncer (CLAS). Otros dos ensayos clínicos más pequeños, aleatorizados y controlados con placebo no mostraron una mejora significativa de los parámetros de calidad de vida en la escala EORTC-QLQ-C30 o en la CLAS, respectivamente.

Se han examinado la supervivencia y la progresión de los tumores en cinco ensayos controlados, a gran escala y con un total de 2.833 pacientes, de los cuales cuatro fueron ensayos doble ciego y controlados con placebo y uno fue un ensayo abierto. En los ensayos se incluyó a pacientes que recibían quimioterapia (dos ensayos) o se usaron poblaciones de pacientes en las que no están indicados los estimuladores de la eritropoyesis: anemia en los pacientes con cáncer que no reciben quimioterapia, y pacientes con cáncer de cabeza y cuello que reciben radioterapia. El nivel deseado de la concentración de hemoglobina en dos ensayos fue >13 g/dl (8,1 mmol/l); en los tres ensayos restantes de 12 a 14 g/dl (7,5 a 8,7 mmol/l). En el ensayo abierto no hubo ninguna diferencia en la supervivencia global entre los pacientes tratados con eritropoyetina humana recombinante y los del grupo de control. En los cuatro ensayos controlados con placebo, los 'Hazard Ratio' de supervivencia global variaron entre 1,25 y 2,47 a favor de los grupos de control. Estos ensayos han demostrado un exceso de mortalidad concluyente, inexplicado y estadísticamente significativo en los pacientes que sufren anemia asociada a diversos tipos frecuentes de cáncer que recibieron eritropoyetina humana recombinante, en comparación con los grupos de control. El resultado de supervivencia global en los ensayos clínicos no se pudo explicar satisfactoriamente por las diferencias en la incidencia de trombosis y las complicaciones relacionadas entre los pacientes que recibieron eritropoyetina humana recombinante y los del grupo de control.

Se ha realizado también un análisis de datos, al nivel de los pacientes, de más de 13.900 pacientes con cáncer (quimioterapia, radioterapia, quimiorradioterapia o sin tratamiento), que participaron en 53 ensayos clínicos controlados involucrando a varias epoetinas. El metaanálisis de los datos de supervivencia global produjo un 'Hazard Ratio' puntual de 1,06 a favor de los controles (IC 95 %: 1,00, 1,12; 53 ensayos clínicos y 13.933 pacientes); y en el caso de los pacientes con cáncer que recibieron quimioterapia, el 'Hazard ratio' de supervivencia global fue de 1,04 (IC 95 %: 0,97, 1,11; 38 ensayos clínicos y 10.441 pacientes). Los metaanálisis también indican de manera concluyente un aumento significativo del riesgo relativo de episodios tromboembólicos en los pacientes con cáncer que recibieron eritropoyetina humana recombinante (ver sección 4.4).

Se realizó un ensayo aleatorizado, abierto y multicéntrico en 2.098 mujeres con anemia y cáncer de mama metastásico que habían recibido quimioterapia de primera o segunda línea. Se trataba de un estudio de no inferioridad diseñado para descartar un aumento del riesgo del 15 % de progresión tumoral o muerte con epoetina alfa y tratamiento estándar frente a tratamiento estándar sólo. En el momento del corte de datos clínico, la mediana de la supervivencia libre de progresión (SLP) según la evaluación por parte del investigador fue de 7,4 meses en cada grupo (HR 1,09, IC del 95 %: 0,99, 1,20), lo que indicó que no se había alcanzado el objetivo del ensayo. Hubo significativamente menos pacientes que recibieron transfusiones de glóbulos rojos en el grupo de epoetina alfa y tratamiento estándar (5,8 % frente a 11,4 %); sin embargo, hubo significativamente más pacientes con episodios vasculares trombóticos en el grupo de epoetina alfa y tratamiento estándar (2,8 % frente a 1,4 %). En el análisis final, se notificaron 1.653 muertes. La mediana de supervivencia global en el grupo de epoetina alfa más el tratamiento estándar fue de 17,8 meses en comparación con 18,0 meses en el grupo de sólo tratamiento estándar (HR 1,07, IC 95%: 0,97, 1,18). La mediana del tiempo transcurrido hasta la progresión (TTP) basada en la progresión de la enfermedad (PE) determinada por el investigador fue de 7,5 meses en el grupo de la epoetina alfa más tratamiento estándar y 7,5 meses en el grupo de tratamiento estándar (HR 1,099, IC 95%: 0,998, 1,210). La mediana de TTP basada en la PE determinado por el IRC fue de 8,0 meses en el grupo de la epoetina alfa más el tratamiento estándar y 8,3 meses en el grupo de tratamiento estándar (HR 1,033, IC 95%: 0,924, 1,156).

Programa de predonación autóloga

El efecto de la epoetina alfa para facilitar la donación autóloga de sangre en pacientes con hematocritos bajos (≤ 39 % y sin anemia subyacente debida a deficiencia de hierro) programados para cirugía ortopédica mayor se evaluó en un estudio doble ciego y controlado con placebo realizado en 204 pacientes, y en un estudio con enmascaramiento único y controlado con placebo realizado en 55 pacientes.

En el estudio doble ciego, se trató a los pacientes con epoetina alfa 600 UI/kg o placebo por vía intravenosa una vez al día cada 3 o 4 días durante 3 semanas (un total de 6 dosis). En promedio, los pacientes tratados con epoetina alfa pudieron predeponer un número significativamente mayor de unidades de sangre (4,5 unidades) que los pacientes tratados con placebo (3,0 unidades).

En el estudio con enmascaramiento único, se trató a los pacientes con epoetina alfa 300 UI/kg o 600 UI/kg o placebo por vía intravenosa una vez al día cada 3 o 4 días durante 3 semanas (un total de 6 dosis). Los pacientes tratados con epoetina alfa pudieron predeponer también un número significativamente mayor de unidades de sangre (epoetina alfa 300 UI/kg = 4,4 unidades, epoetina alfa 600 UI/kg = 4,7 unidades) que los pacientes tratados con placebo (2,9 unidades).

El tratamiento con epoetina alfa redujo el riesgo de exposición a sangre alogénica en un 50 % en comparación con los pacientes que no recibieron epoetina alfa.

Cirugía ortopédica mayor programada

El efecto de la epoetina alfa (300 UI/kg o 100 UI/kg) sobre la exposición a alotransfusión de sangre se evaluó en un ensayo clínico doble ciego y controlado con placebo en pacientes adultos sin deficiencia de hierro programados para una cirugía ortopédica mayor de cadera o rodilla. Se administró epoetina alfa por vía subcutánea durante 10 días antes de la intervención, el día de la intervención y durante 4 días después de la intervención. Se estratificó a los pacientes en función de su hemoglobina inicial (≤ 10 g/dl, >10 a ≤ 13 g/dl y >13 g/dl).

La epoetina alfa 300 UI/kg redujo significativamente el riesgo de transfusión alogénica en los pacientes con un nivel de hemoglobina previo al tratamiento de >10 a ≤ 13 g/dl. El 16 % de los pacientes tratados con epoetina alfa 300 UI/kg, el 23 % de los tratados con epoetina alfa 100 UI/kg y el 45 % de los tratados con placebo requirieron transfusión.

En un ensayo abierto de grupos paralelos en sujetos adultos sin deficiencia de hierro con un nivel de hemoglobina previo al tratamiento de ≥ 10 a ≤ 13 g/dl programados para una cirugía ortopédica mayor de cadera o rodilla, se comparó la epoetina alfa 300 UI/kg por vía subcutánea durante 10 días antes de la intervención, el día de la intervención y durante 4 días después de la intervención con epoetina alfa

600 UI/kg por vía subcutánea una vez por semana durante 3 semanas antes de la intervención y el día de la intervención.

Desde el pretratamiento hasta antes de la intervención, el aumento medio de la hemoglobina en el grupo de 600 UI/kg semanales (1,44 g/dl) fue el doble que el observado en el grupo de 300 UI/kg diarias (0,73 g/dl). Los niveles medios de hemoglobina fueron similares para ambos grupos de tratamiento durante todo el periodo posquirúrgico.

La respuesta eritropoyética observada en ambos grupos de tratamiento dio lugar a tasas de transfusión similares (16 % en el grupo de 600 UI/kg semanales y 20 % en el grupo de 300 UI/kg diarias).

Cirugía ortopédica mayor programada

El efecto de la epoetina alfa (300 UI/kg o 100 UI/kg) sobre la exposición a alotransfusión de sangre se evaluó en un ensayo clínico doble ciego y controlado con placebo en pacientes adultos sin deficiencia de hierro programados para una cirugía ortopédica mayor de cadera o rodilla. Se administró epoetina alfa por vía subcutánea durante 10 días antes de la intervención, el día de la intervención y durante 4 días después de la intervención. Se estratificó a los pacientes en función de su hemoglobina inicial (≤ 10 g/dl , >10 a ≤ 13 g/dl y >13 g/dl).

La epoetina alfa 300 UI/kg redujo significativamente el riesgo de transfusión alogénica en los pacientes con un nivel de hemoglobina previo al tratamiento de >10 a ≤ 13 g/dl . El 16 % de los pacientes tratados con epoetina alfa 300 UI/kg, el 23 % de los tratados con epoetina alfa 100 UI/kg y el 45 % de los tratados con placebo requirieron transfusión.

En un ensayo abierto de grupos paralelos en sujetos adultos sin deficiencia de hierro con un nivel de hemoglobina previo al tratamiento de ≥ 10 a ≤ 13 g/dl programados para una cirugía ortopédica mayor de cadera o rodilla, se comparó la epoetina alfa 300 UI/kg por vía subcutánea durante 10 días antes de la intervención, el día de la intervención y durante 4 días después de la intervención con epoetina alfa 600 UI/kg por vía subcutánea una vez por semana durante 3 semanas antes de la intervención y el día de la intervención.

Desde el pretratamiento hasta antes de la intervención, el aumento medio de la hemoglobina en el grupo de 600 UI/kg semanales (1,44 g/dl) fue el doble que el observado en el grupo de 300 UI/kg diarias (0,73 g/dl). Los niveles medios de hemoglobina fueron similares para ambos grupos de tratamiento durante todo el periodo posquirúrgico.

Tratamiento de pacientes adultos con SMD de riesgo bajo o intermedio-1

Un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico evaluó la eficacia y la seguridad de la epoetina alfa en pacientes anémicos adultos con SMD de riesgo bajo o intermedio-1.

Los pacientes se estratificaron al cribado por el nivel de eritropoyetina sérica (EPOs) y el estado previo a la transfusión en el rastreo. Las características clave al inicio del estudio para el estrato < 200 mU/ml se muestran en la tabla a continuación.

Características al inicio del estudio de los pacientes con EPOs < 200 mU/ml en el cribado		
	Aleatorizados	
	Epoetina alfa	Placebo
Total (N) ^b	85 ^a	45
Cribado EPOs < 200 mU/ml (N)	71	39
Hemoglobina (g/l)		
N	71	39
Media	92,1 (8,57)	92,1 (8,51)
Mediana	94,0	96,0
Intervalo	(71, 109)	(69, 105)
IC 95% de la media	(90,1; 94,1)	(89,3; 94,9)
Previo a las transfusiones		
N	71	39
Si	31 (43,7%)	17 (43,6%)
≤ 2 unidades de glóbulos rojos (GR)	16 (51,6%)	9 (52,9%)
> 2 y ≤ 4 unidades de GR	14 (45,2%)	8 (47,1%)
> 4 unidades de GR	1 (3,2%)	0
No	40 (56,3%)	22 (56,4%)
^a un paciente no tenía datos de EPOs		
^b en el estrato ≥ 200 mU/ml había 13 pacientes en el grupo de epoetina alfa y 6 pacientes en el grupo placebo		

La respuesta eritroide se definió según los criterios del Grupo de Trabajo Internacional (GTI) 2006 como un aumento de la hemoglobina $\geq 1,5$ g/dl desde el inicio del estudio o una reducción de las unidades de GR transfundidas en un número absoluto de al menos 4 unidades cada 8 semanas comparado con las 8 semanas previas al inicio del estudio, y una duración de respuesta de al menos 8 semanas.

La respuesta eritroide durante las primeras 24 semanas del estudio se comprobó en 27/85 (31,8%) de los pacientes en el grupo de epoetina alfa comparado con 2/45 (4,4%) de los pacientes en el grupo placebo ($p < 0,001$). Todos los pacientes que respondieron estaban en el estrato con EPOs < 200 mU/ml durante el cribado. En ese estrato, 20/40 (50%) pacientes sin transfusiones previas mostraron una respuesta eritroide durante las primeras 24 semanas, comparado con 7/31 (22,6%) pacientes con transfusiones previas (dos pacientes con transfusión previa alcanzaron la variable principal basado en la reducción de unidades de GR transfundidas en un número absoluto de al menos 4 unidades cada 8 semanas comparado con las 8 semanas previas al inicio del estudio).

La mediana de tiempo desde el inicio del estudio hasta la primera transfusión fue, desde el punto de vista estadístico, significativamente más prolongada en el grupo de epoetina alfa comparado con el grupo placebo (49 frente a 37 días, $p = 0,046$). Tras 4 semanas de tratamiento, el tiempo hasta la primera transfusión aumentó aún más en el grupo de epoetina alfa (142 frente a 50 días, $p = 0,007$). El porcentaje de pacientes que fueron transfundidos en el grupo epoetina alfa disminuyó del 51,8% en las 8 semanas previas al inicio al 24,7% entre las semanas 16 y 24, comparado con el grupo placebo que tuvo un aumento en la tasa de transfusión del 48,9% al 54,1% durante los mismos períodos de tiempo.

Población pediátrica

Insuficiencia renal crónica

Se evaluó la epoetina alfa en un estudio clínico abierto, no aleatorizado, con intervalo de dosis abierto y de 52 semanas en pacientes pediátricos con IRC sometidos a hemodiálisis. La mediana de edad de los pacientes inscritos en el estudio fue de 11,6 años (intervalo de 0,5 a 20,1 años).

Se administró epoetina alfa a 75 UI/kg/semana por vía intravenosa en 2 o 3 dosis divididas después de la diálisis, tituladas a 75 UI/kg/semana a intervalos de 4 semanas (hasta un máximo de 300 UI/kg/semana), para alcanzar un aumento de la hemoglobina de 1 g/dl /mes. El intervalo de concentración de hemoglobina deseado fue de 9,6 a 11,2 g/dl. El 81 % de los pacientes alcanzaron el nivel de concentración de hemoglobina. La mediana del tiempo hasta el objetivo fue de 11 semanas y

la mediana de la dosis en el objetivo fue de 150 UI/kg/semana. De los pacientes que alcanzaron el objetivo, el 90 % lo hicieron con una pauta posológica de 3 veces por semana.

Después de 52 semanas, el 57 % de los pacientes continuaban en el estudio, recibiendo una mediana de dosis de 200 UI/kg/semana.

Los datos clínicos para la administración subcutánea en niños son limitados. En cinco ensayos abiertos, no controlados y de tamaño reducido (el número de pacientes osciló entre 9 y 22, en total N = 72), se administró epoetina alfa por vía subcutánea en niños a dosis iniciales de 100 UI/kg/semana a 150 UI/kg/semana, con la posibilidad de aumentarlas hasta 300 UI/kg/semana. En estos ensayos, la mayoría de los pacientes eran prediálisis (N = 44), 27 pacientes estaban en diálisis peritoneal y 2 pacientes en hemodiálisis, con un rango de edad de entre 4 meses y 17 años. En general, estos ensayos presentan limitaciones metodológicas, aunque el tratamiento se asoció positivamente con unos niveles de hemoglobina más elevados. No se notificaron acontecimientos adversos inesperados (ver sección 4.2).

Anemia inducida por quimioterapia

Se evaluó la epoetina alfa 600 UI/kg (administrada por vía intravenosa o subcutánea una vez por semana) en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de 16 semanas de duración y en otro ensayo abierto, aleatorizado y controlado de 20 semanas de duración en pacientes pediátricos con anemia que recibieron quimioterapia mielosupresora para el tratamiento de diversas neoplasias malignas no mieloides de la infancia.

En el ensayo de 16 semanas de duración (N = 222), los pacientes tratados con epoetina alfa no mostraron ningún efecto estadísticamente significativo en el Cuestionario de calidad de vida pediátrico (Paediatric Quality of Life Inventory) completado por el propio paciente o por los progenitores ni en las puntuaciones del Módulo de cáncer (Cancer Module), en comparación con los pacientes tratados con placebo (criterio principal de eficacia). Asimismo, tampoco se observó ninguna diferencia estadística entre la proporción de pacientes tratados con epoetina alfa que precisaron transfusiones de glóbulos rojos y el grupo de pacientes tratado con placebo.

En el ensayo de 20 semanas de duración (N = 225), no se observó ninguna diferencia significativa en la variable principal de eficacia; esto es, la proporción de pacientes que precisaron una transfusión de glóbulos rojos después del día 28 (62 % de los pacientes tratados con epoetina alfa frente al 69 % de los pacientes que recibieron tratamiento estándar).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de una inyección subcutánea, las concentraciones séricas de eritropoyetina alcanzan su pico entre 12 y 18 horas después de la administración de la dosis. No se produjo acumulación tras la administración de varias dosis de 600 UI/kg administradas por vía subcutánea.

La biodisponibilidad absoluta de la eritropoyetina inyectable por vía subcutánea es de aproximadamente un 20 % en sujetos sanos.

Distribución

El volumen medio de distribución fue de 49,3 ml/kg tras dosis intravenosas de 50 y 100 UI/kg en sujetos sanos. Tras la administración intravenosa de eritropoyetina en sujetos con insuficiencia renal crónica, el volumen de distribución osciló entre 57-107 ml/kg tras una dosis única (12 UI/kg) y 42-64 ml/kg tras varias dosis (48-192 UI/kg), respectivamente. Así, el volumen de distribución es algo mayor que el espacio plasmático.

Eliminación

La semivida de la eritropoyetina después de la administración de varias dosis por vía intravenosa es de aproximadamente 4 horas en sujetos sanos. Se calcula que la semivida con la vía subcutánea es de aproximadamente 24 horas en sujetos sanos.

La CL/F media para las pautas de 150 UI/kg 3 veces por semana y de 40.000 UI una vez por semana en sujetos sanos fue de 31,2 y 12,6 ml/h/kg, respectivamente. La CL/F media para las pautas de 150 UI/kg 3 veces por semana y de 40.000 UI una vez por semana en sujetos anémicos con cáncer fueron de 45,8 y 11,3 ml/h/kg, respectivamente. En la mayoría de los sujetos anémicos con cáncer que recibían quimioterapia cíclica, la CL/F fue más baja tras dosis subcutáneas de 40.000 UI una vez por semana y 150 UI/kg 3 veces por semana en comparación con los valores para sujetos sanos.

Linealidad/No linealidad

En sujetos sanos se observó un aumento proporcional a la dosis de las concentraciones séricas de eritropoyetina tras la administración intravenosa de 150 y 300 UI/kg 3 veces por semana. La administración de dosis únicas de 300 a 2.400 UI/kg de eritropoyetina subcutánea dio lugar a una relación lineal entre la C_{max} media y la dosis y entre el AUC media y la dosis. Se observó una relación inversa entre el aclaramiento aparente y la dosis en sujetos sanos.

En estudios para explorar la ampliación del intervalo de dosificación (40.000 UI una vez por semana y 80.000, 100.000 y 120.000 UI cada dos semanas), se observó una relación lineal pero no proporcional a la dosis entre la C_{max} media y la dosis, y entre el AUC media y la dosis en estado estacionario.

Relaciones farmacocinéticas/farmacodinámicas

Las eritropoyetinas presentan un efecto relacionado con la dosis sobre los parámetros hematológicos que es independiente de la vía de administración.

Población pediátrica

Se ha notificado una semivida de aproximadamente 6,2 a 8,7 horas en pacientes pediátricos con insuficiencia renal crónica tras la administración de varias dosis intravenosas de eritropoyetina. El perfil farmacocinético de las eritropoyetinas en niños y adolescentes parece ser similar al de los adultos.

Los datos farmacocinéticos en neonatos son limitados.

Un ensayo llevado a cabo en 7 neonatos prematuros con muy bajo peso al nacer y 10 adultos sanos que recibieron eritropoyetina por vía intravenosa indicó que el volumen de distribución fue aproximadamente de 1,5 a 2 veces mayor en los neonatos prematuros que en los adultos sanos, y que el aclaramiento fue aproximadamente 3 veces mayor en los neonatos prematuros que en los adultos sanos.

Insuficiencia renal

En los pacientes con insuficiencia renal crónica, la semivida de la eritropoyetina administrada por vía intravenosa es algo más prolongada, aproximadamente 5 horas, en comparación con los sujetos sanos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios toxicológicos a dosis repetidas realizados en perros y ratas, pero no en monos, el tratamiento con epoetina alfa se asoció con fibrosis de la médula ósea asintomática. La fibrosis de la médula ósea es una complicación conocida de la insuficiencia renal crónica en humanos y puede relacionarse con el hiperparatiroidismo secundario o con factores desconocidos. La incidencia de fibrosis de la médula ósea no aumentó en un estudio realizado en pacientes que se sometían a hemodiálisis que recibieron tratamiento con epoetina alfa durante 3 años en comparación con un grupo control equiparable de pacientes que se sometían a diálisis y que no habían recibido tratamiento con epoetina alfa.

La epoetina alfa no induce mutaciones genéticas bacterianas (Test de Ames), aberraciones cromosómicas en células de mamíferos, micronúcleos en ratones, ni mutación génica en el locus HGPRT.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad a largo plazo. Los resultados contradictorios en la literatura médica, basados en los hallazgos *in vitro* de muestras de tumores humanos, sugieren que las eritropoyetinas pueden desempeñar una función como proliferadores tumorales. Esto tiene una significación indeterminada en la situación clínica.

En los cultivos celulares de médula ósea humana, la epoetina alfa estimula la eritropoyesis específicamente y no afecta a la leucopoyesis. No se pudieron detectar acciones citotóxicas de la epoetina alfa en las células de la médula ósea.

En estudios realizados en animales, se ha mostrado que la epoetina alfa reduce el peso corporal fetal, retrasa la osificación y aumenta la mortalidad fetal cuando se administra en dosis semanales de unas 20 veces la dosis semanal humana recomendada. Estos cambios se interpretan como secundarios a la disminución de la ganancia de peso corporal materno, y su significación para el ser humano es indeterminada dados los niveles posológicos terapéuticos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Fosfato dihidrógeno de sodio dihidratado
Fosfato sódico dihidratado
Cloruro sódico
Cloruro cálcico dihidratado
Polisorbato 20
Glicina
Leucina
Isoleucina
Treonina
Ácido glutámico
Fenilalanina
Agua para preparaciones inyectables
Hidróxido de sodio (para ajuste de pH)
Ácido clorhídrico (para ajuste de pH)

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

30 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). Este intervalo de temperatura se debe mantener estrechamente hasta la administración al paciente.

Conservar la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

En el uso ambulatorio, el producto se puede sacar de la nevera, sin volverlo a meter en ella, durante un plazo máximo de 3 días a una temperatura no superior a 25 °C. Si el medicamento no se ha utilizado al final de este plazo, se debe desechar.

No congelar ni agitar.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Silapo 1 000 UI/0,3 ml Solución inyectable en jeringa precargada

0,3 ml de solución inyectable en jeringa precargada de vidrio de tipo I con aguja de acero fija y tapón del émbolo con revestimiento de PTFE.

Cada paquete incluye 1 o 6 jeringas precargadas con o sin protector de seguridad para la aguja.

Silapo 2 000 UI/0,6 ml Solución inyectable en jeringa precargada

0,6 ml de solución inyectable en jeringa precargada de vidrio de tipo I con aguja de acero fija y tapón del émbolo con revestimiento de PTFE.

Cada paquete incluye 1 o 6 jeringas precargadas con o sin protector de seguridad para la aguja.

Silapo 3 000 UI/0,9 ml Solución inyectable en jeringa precargada

0,9 ml de solución inyectable en jeringa precargada de vidrio de tipo I con aguja de acero fija y tapón del émbolo con revestimiento de PTFE.

Cada paquete incluye 1 o 6 jeringas precargadas con o sin protector de seguridad para la aguja.

Silapo 4 000 UI/0,4 ml Solución inyectable en jeringa precargada

0,4 ml de solución inyectable en jeringa precargada de vidrio de tipo I con aguja de acero fija y tapón del émbolo con revestimiento de PTFE.

Cada paquete incluye 1 o 6 jeringas precargadas con o sin protector de seguridad para la aguja.

Silapo 5 000 UI/0,5 ml Solución inyectable en jeringa precargada

0,5 ml de solución inyectable en jeringa precargada de vidrio de tipo I con aguja de acero fija y tapón del émbolo con revestimiento de PTFE.

Cada paquete incluye 1 o 6 jeringas precargadas con o sin protector de seguridad para la aguja.

Silapo 6 000 UI/0,6 ml Solución inyectable en jeringa precargada

0,6 ml de solución inyectable en jeringa precargada de vidrio de tipo I con aguja de acero fija y tapón del émbolo con revestimiento de PTFE.

Cada paquete incluye 1 o 6 jeringas precargadas con o sin protector de seguridad para la aguja.

Silapo 8 000 UI/0,8 ml Solución inyectable en jeringa precargada

0,8 ml de solución inyectable en jeringa precargada de vidrio de tipo I con aguja de acero fija y tapón del émbolo con revestimiento de PTFE.

Cada paquete incluye 1 o 6 jeringas precargadas con o sin protector de seguridad para la aguja.

Silapo 10 000 UI/1 ml Solución inyectable en jeringa precargada

1 ml de solución inyectable en jeringa precargada de vidrio de tipo I con aguja de acero fija y tapón del émbolo con revestimiento de PTFE.

Cada paquete incluye 1 o 6 jeringas precargadas con o sin protector de seguridad para la aguja.

Silapo 20 000 UI/0,5 ml Solución inyectable en jeringa precargada

0,5 ml de solución inyectable en jeringa precargada de vidrio de tipo I con aguja de acero fija y tapón del émbolo con revestimiento de PTFE.

Cada paquete incluye 1, 4 o 6 jeringas precargadas con o sin protector de seguridad para la aguja.

Silapo 30 000 UI/0,75 ml Solución inyectable en jeringa precargada

0,75 ml de solución inyectable en jeringa precargada de vidrio de tipo I con aguja de acero fija y tapón del émbolo con revestimiento de PTFE.

Cada paquete incluye 1, 4 o 6 jeringas precargadas con o sin protector de seguridad para la aguja.

Silapo 40 000 UI/1 ml Solución inyectable en jeringa precargada

1 ml de solución inyectable en jeringa precargada de vidrio de tipo I con aguja de acero fija y tapón del émbolo con revestimiento de PTFE.

Cada paquete incluye 1, 4 o 6 jeringas precargadas con o sin protector de seguridad para la aguja.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Silapo se no debe utilizar y debe desecharse:

- si el precinto está roto;
- si el líquido tiene color o pueden verse partículas flotando en él;
- si se ha vertido líquido de la jeringa precargada o hay condensación visible en el interior del blíster;
- si sabe o cree que puede haberse congelado accidentalmente; o
- si se ha producido un fallo en la nevera.

Este medicamento es para un único uso. Tomar únicamente una dosis de Silapo de cada jeringa.

No agitar.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Silapo 1 000 UI/0,3 ml Solución inyectable en jeringa precargada

EU/1/07/432/001 [1 jeringa precargada]

EU/1/07/432/002 [6 jeringas precargadas]

EU/1/07/432/023 [1 jeringa precargada con protector de seguridad para la aguja]

EU/1/07/432/024 [6 jeringas precargadas con protector de seguridad para la aguja]

Silapo 2 000 UI/0,6 ml Solución inyectable en jeringa precargada

EU/1/07/432/003 [1 jeringa precargada]

EU/1/07/432/004 [6 jeringas precargadas]

EU/1/07/432/025 [1 jeringa precargada con protector de seguridad para la aguja]

EU/1/07/432/026 [6 jeringas precargadas con protector de seguridad para la aguja]

Silapo 3 000 UI/0,9 ml Solución inyectable en jeringa precargada

EU/1/07/432/005 [1 jeringa precargada]

EU/1/07/432/006 [6 jeringas precargadas]

EU/1/07/432/027 [1 jeringa precargada con protector de seguridad para la aguja]

EU/1/07/432/028 [6 jeringas precargadas con protector de seguridad para la aguja]

Silapo 4 000 UI/0,4 ml Solución inyectable en jeringa precargada

EU/1/07/432/007 [1 jeringa precargada]

EU/1/07/432/008 [6 jeringas precargadas]

EU/1/07/432/029 [1 jeringa precargada con protector de seguridad para la aguja]

EU/1/07/432/030 [6 jeringas precargadas con protector de seguridad para la aguja]

Silapo 5 000 UI/0,5 ml Solución inyectable en jeringa precargada

EU/1/07/432/009 [1 jeringa precargada]

EU/1/07/432/010 [6 jeringas precargadas]

EU/1/07/432/031 [1 jeringa precargada con protector de seguridad para la aguja]

EU/1/07/432/032 [6 jeringas precargadas con protector de seguridad para la aguja]

Silapo 6 000 UI/0,6 ml Solución inyectable en jeringa precargada

EU/1/07/432/011 [1 jeringa precargada]

EU/1/07/432/012 [6 jeringas precargadas]

EU/1/07/432/033 [1 jeringa precargada con protector de seguridad para la aguja]

EU/1/07/432/034 [6 jeringas precargadas con protector de seguridad para la aguja]

Silapo 8 000 UI/0,8 ml Solución inyectable en jeringa precargada

EU/1/07/432/013 [1 jeringa precargada]

EU/1/07/432/014 [6 jeringas precargadas]

EU/1/07/432/035 [1 jeringa precargada con protector de seguridad para la aguja]

EU/1/07/432/036 [6 jeringas precargadas con protector de seguridad para la aguja]

Silapo 10 000 UI/1 ml Solución inyectable en jeringa precargada

EU/1/07/432/015 [1 jeringa precargada]

EU/1/07/432/016 [6 jeringas precargadas]

EU/1/07/432/037 [1 jeringa precargada con protector de seguridad para la aguja]

EU/1/07/432/038 [6 jeringas precargadas con protector de seguridad para la aguja]

Silapo 20 000 UI/0,5 ml Solución inyectable en jeringa precargada

EU/1/07/432/017 [1 jeringa precargada]

EU/1/07/432/020 [4 jeringas precargadas]

EU/1/07/432/039 [1 jeringa precargada con protector de seguridad para la aguja]

EU/1/07/432/040 [4 jeringas precargadas con protector de seguridad para la aguja]

EU/1/07/432/045 [6 jeringas precargadas con protector de seguridad para la aguja]

Silapo 30 000 UI/0,75 ml Solución inyectable en jeringa precargada

EU/1/07/432/018 [1 jeringa precargada]

EU/1/07/432/021 [4 jeringas precargadas]

EU/1/07/432/041 [1 jeringa precargada con protector de seguridad para la aguja]

EU/1/07/432/042 [4 jeringas precargadas con protector de seguridad para la aguja]

EU/1/07/432/046 [6 jeringas precargadas con protector de seguridad para la aguja]

Silapo 40 000 UI/1 ml Solución inyectable en jeringa precargada

EU/1/07/432/019 [1 jeringa precargada]

EU/1/07/432/022 [4 jeringas precargadas]

EU/1/07/432/043 [1 jeringa precargada con protector de seguridad para la aguja]

EU/1/07/432/044 [4 jeringas precargadas con protector de seguridad para la aguja]

EU/1/07/432/047 [6 jeringas precargadas con protector de seguridad para la aguja]

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 18 Diciembre 2007

Fecha de la última renovación: 20 Diciembre 2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

Norbitec GmbH
Pinnauallee 4
D-25436 Uetersen
Alemania

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACION DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTÓN EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Silapo 1 000 UI/0,3 ml solución inyectable en jeringa precargada
epoetina zeta

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 jeringa precargada contiene 1 000 UI de epoetina zeta

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Fosfato disódico dihidrato, fosfato sódico dihidrato, cloruro sódico, cloruro cálcico dihidrato, polisorbato 20, glicina, leucina, isoleucina, treonina, ácido glutámico, fenilalanina, agua para preparaciones inyectables, hidróxido de sodio (para ajuste de pH), ácido clorhídrico (para ajuste de pH).

Contiene fenilalanina; Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable en jeringa precargada.

1 jeringa precargada sin protector de seguridad para la aguja que contiene 0,3 ml de solución inyectable

6 jeringas precargadas sin protector de seguridad para la aguja que contiene 0,3 ml de solución inyectable

1 jeringa precargada con protector de seguridad para la aguja que contiene 0,3 ml de solución inyectable

6 jeringas precargadas con protector de seguridad para la aguja que contiene 0,3 ml de solución inyectable

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea o intravenosa.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

No agitar.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera (2°C - 8°C). No congelar.
Conservar la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/432/001 [1 jeringa precargada]
EU/1/07/432/002 [6 jeringas precargadas]
EU/1/07/432/023 [1 jeringa precargada con protector de seguridad para la aguja]
EU/1/07/432/024 [6 jeringas precargadas con protector de seguridad para la aguja]

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Silapo 1 000 UI

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETAS PARA JERINGAS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Silapo 1 000 UI inyectable
epoetina zeta
Vía IV o subcutánea SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 000 UI/0,3 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTÓN EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Silapo 2 000 UI/0,6 ml solución inyectable en jeringa precargada
epoetina zeta

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 jeringa precargada contiene 2 000 UI de epoetina zeta

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Fosfato disódico dihidrato, fosfato sódico dihidrato, cloruro sódico, cloruro cálcico dihidrato, polisorbato 20, glicina, leucina, isoleucina, treonina, ácido glutámico, fenilalanina, agua para preparaciones inyectables, hidróxido de sodio (para ajuste de pH), ácido clorhídrico (para ajuste de pH).

Contiene fenilalanina; Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable en jeringa precargada.

1 jeringa precargada sin protector de seguridad para la aguja que contiene 0,6 ml de solución inyectable

6 jeringas precargadas sin protector de seguridad para la aguja que contiene 0,6 ml de solución inyectable

1 jeringa precargada con protector de seguridad para la aguja que contiene 0,6 ml de solución inyectable

6 jeringas precargadas con protector de seguridad para la aguja que contiene 0,6 ml de solución inyectable

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea o intravenosa.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

No agitar.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera (2°C - 8°C). No congelar.
Conservar la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/432/003 [1 jeringa precargada]
EU/1/07/432/004 [6 jeringas precargadas]
EU/1/07/432/025 [1 jeringa precargada con protector de seguridad para la aguja]
EU/1/07/432/026 [6 jeringas precargadas con protector de seguridad para la aguja]

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Silapo 2 000 UI

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETAS PARA JERINGAS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Silapo 2 000 UI inyectable
epoetina zeta
Vía IV o subcutánea SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

2 000 UI/0,6 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTÓN EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Silapo 3 000 UI/0,9 ml solución inyectable en jeringa precargada
epoetina zeta

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 jeringa precargada contiene 3 000 UI de epoetina zeta

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Fosfato disódico dihidrato, fosfato sódico dihidrato, cloruro sódico, cloruro cálcico dihidrato, polisorbato 20, glicina, leucina, isoleucina, treonina, ácido glutámico, fenilalanina, agua para preparaciones inyectables, hidróxido de sodio (para ajuste de pH), ácido clorhídrico (para ajuste de pH).

Contiene fenilalanina; Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable en jeringa precargada.

1 jeringa precargada sin protector de seguridad para la aguja que contiene 0,9 ml de solución inyectable

6 jeringas precargadas sin protector de seguridad para la aguja que contiene 0,9 ml de solución inyectable

1 jeringa precargada con protector de seguridad para la aguja que contiene 0,9 ml de solución inyectable

6 jeringas precargadas con protector de seguridad para la aguja que contiene 0,9 ml de solución inyectable

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea o intravenosa.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

No agitar.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera (2°C - 8°C). No congelar.
Conservar la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/432/005 [1 jeringa precargada]
EU/1/07/432/006 [6 jeringas precargadas]
EU/1/07/432/027 [1 jeringa precargada con protector de seguridad para la aguja]
EU/1/07/432/028 [6 jeringas precargadas con protector de seguridad para la aguja]

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Silapo 3 000 UI

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETAS PARA JERINGAS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Silapo 3 000 UI inyectable
epoetina zeta
Vía IV o subcutánea SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

3 000 UI/0,9 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTÓN EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Silapo 4 000 UI/0,4 ml solución inyectable en jeringa precargada
epoetina zeta

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 jeringa precargada contiene 4 000 UI de epoetina zeta

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Fosfato disódico dihidrato, fosfato sódico dihidrato, cloruro sódico, cloruro cálcico dihidrato, polisorbato 20, glicina, leucina, isoleucina, treonina, ácido glutámico, fenilalanina, agua para preparaciones inyectables, hidróxido de sodio (para ajuste de pH), ácido clorhídrico (para ajuste de pH).

Contiene fenilalanina; Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable en jeringa precargada.

1 jeringa precargada sin protector de seguridad para la aguja que contiene 0,4 ml de solución inyectable

6 jeringas precargadas sin protector de seguridad para la aguja que contiene 0,4 ml de solución inyectable

1 jeringa precargada con protector de seguridad para la aguja que contiene 0,4 ml de solución inyectable

6 jeringas precargadas con protector de seguridad para la aguja que contiene 0,4 ml de solución inyectable

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea o intravenosa.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

No agitar.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera (2°C - 8°C). No congelar.

Conservar la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/432/007 [1 jeringa precargada]

EU/1/07/432/008 [6 jeringas precargadas]

EU/1/07/432/029 [1 jeringa precargada con protector de seguridad para la aguja]

EU/1/07/432/030 [6 jeringas precargadas con protector de seguridad para la aguja]

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Silapo 4 000 UI

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETAS PARA JERINGAS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Silapo 4 000 UI inyectable
epoetina zeta
Vía IV o subcutánea SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

4 000 UI/0,4 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTÓN EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Silapo 5 000 UI/0,5 ml solución inyectable en jeringa precargada
epoetina zeta

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 jeringa precargada contiene 5 000 UI de epoetina zeta

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Fosfato disódico dihidrato, fosfato sódico dihidrato, cloruro sódico, cloruro cálcico dihidrato, polisorbato 20, glicina, leucina, isoleucina, treonina, ácido glutámico, fenilalanina, agua para preparaciones inyectables, hidróxido de sodio (para ajuste de pH), ácido clorhídrico (para ajuste de pH).

Contiene fenilalanina; Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable en jeringa precargada.

1 jeringa precargada sin protector de seguridad para la aguja que contiene 0,5 ml de solución inyectable

6 jeringas precargadas sin protector de seguridad para la aguja que contiene 0,5 ml de solución inyectable

1 jeringa precargada con protector de seguridad para la aguja que contiene 0,5 ml de solución inyectable

6 jeringas precargadas con protector de seguridad para la aguja que contiene 0,5 ml de solución inyectable

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea o intravenosa.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

No agitar.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera (2°C - 8°C). No congelar.
Conservar la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/432/009 [1 jeringa precargada]
EU/1/07/432/010 [6 jeringas precargadas]
EU/1/07/432/031 [1 jeringa precargada con protector de seguridad para la aguja]
EU/1/07/432/032 [6 jeringas precargadas con protector de seguridad para la aguja]

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Silapo 5 000 UI

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETAS PARA JERINGAS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Silapo 5 000 UI inyectable
epoetina zeta
Vía IV o subcutánea SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

5 000 UI/0,5 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTÓN EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Silapo 6 000 UI/0,6 ml solución inyectable en jeringa precargada
epoetina zeta

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 jeringa precargada contiene 6 000 UI de epoetina zeta

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Fosfato disódico dihidrato, fosfato sódico dihidrato, cloruro sódico, cloruro cálcico dihidrato, polisorbato 20, glicina, leucina, isoleucina, treonina, ácido glutámico, fenilalanina, agua para preparaciones inyectables, hidróxido de sodio (para ajuste de pH), ácido clorhídrico (para ajuste de pH).

Contiene fenilalanina; Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable en jeringa precargada.

1 jeringa precargada sin protector de seguridad para la aguja que contiene 0,6 ml de solución inyectable

6 jeringas precargadas sin protector de seguridad para la aguja que contiene 0,6 ml de solución inyectable

1 jeringa precargada con protector de seguridad para la aguja que contiene 0,6 ml de solución inyectable

6 jeringas precargadas con protector de seguridad para la aguja que contiene 0,6 ml de solución inyectable

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea o intravenosa.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

No agitar.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera (2°C - 8°C). No congelar.
Conservar la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/432/011 [1 jeringa precargada]
EU/1/07/432/012 [6 jeringas precargadas]
EU/1/07/432/033 [1 jeringa precargada con protector de seguridad para la aguja]
EU/1/07/432/034 [6 jeringas precargadas con protector de seguridad para la aguja]

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Silapo 6 000 UI

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETAS PARA JERINGAS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Silapo 6 000 UI inyectable
epoetina zeta
Vía IV o subcutánea SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6 000 UI/0,6 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTÓN EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Silapo 8 000 UI/0,8 ml solución inyectable en jeringa precargada
epoetina zeta

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 jeringa precargada contiene 8 000 UI de epoetina zeta

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Fosfato disódico dihidrato, fosfato sódico dihidrato, cloruro sódico, cloruro cálcico dihidrato, polisorbato 20, glicina, leucina, isoleucina, treonina, ácido glutámico, fenilalanina, agua para preparaciones inyectables, hidróxido de sodio (para ajuste de pH), ácido clorhídrico (para ajuste de pH).

Contiene fenilalanina; Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable en jeringa precargada.

1 jeringa precargada sin protector de seguridad para la aguja que contiene 0,8 ml de solución inyectable

6 jeringas precargadas sin protector de seguridad para la aguja que contiene 0,8 ml de solución inyectable

1 jeringa precargada con protector de seguridad para la aguja que contiene 0,8 ml de solución inyectable

6 jeringas precargadas con protector de seguridad para la aguja que contiene 0,8 ml de solución inyectable

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea o intravenosa.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

No agitar.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera (2°C - 8°C). No congelar.
Conservar la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/432/013 [1 jeringa precargada]
EU/1/07/432/014 [6 jeringas precargadas]
EU/1/07/432/035 [1 jeringa precargada con protector de seguridad para la aguja]
EU/1/07/432/036 [6 jeringas precargadas con protector de seguridad para la aguja]

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Silapo 8 000 UI

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETAS PARA JERINGAS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Silapo 8 000 UI inyectable
epoetina zeta
Vía IV o subcutánea SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

8 000 UI/0,8 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTÓN EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Silapo 10 000 UI/1 ml solución inyectable en jeringa precargada
epoetina zeta

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 jeringa precargada contiene 10 000 UI de epoetina zeta

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Fosfato disódico dihidrato, fosfato sódico dihidrato, cloruro sódico, cloruro cálcico dihidrato, polisorbato 20, glicina, leucina, isoleucina, treonina, ácido glutámico, fenilalanina, agua para preparaciones inyectables, hidróxido de sodio (para ajuste de pH), ácido clorhídrico (para ajuste de pH).

Contiene fenilalanina; Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable en jeringa precargada.

1 jeringa precargada sin protector de seguridad para la aguja que contiene 1 ml de solución inyectable
6 jeringas precargadas sin protector de seguridad para la aguja que contiene 1 ml de solución inyectable

1 jeringa precargada con protector de seguridad para la aguja que contiene 1 ml de solución inyectable
6 jeringas precargadas con protector de seguridad para la aguja que contiene 1 ml de solución inyectable

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea o intravenosa.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

No agitar.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera (2°C - 8°C). No congelar.
Conservar la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/432/015 [1 jeringa precargada]
EU/1/07/432/016 [6 jeringas precargadas]
EU/1/07/432/037 [1 jeringa precargada con protector de seguridad para la aguja]
EU/1/07/432/038 [6 jeringas precargadas con protector de seguridad para la aguja]

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Silapo 10 000 UI

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETAS PARA JERINGAS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Silapo 10 000 UI inyectable
epoetina zeta
Vía IV o subcutánea SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

10 000 UI/1 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTÓN EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Silapo 20 000 UI/0,5 ml solución inyectable en jeringa precargada epoetina zeta

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 jeringa precargada contiene 20 000 UI de epoetina zeta

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Fosfato disódico dihidrato, fosfato sódico dihidrato, cloruro sódico, cloruro cálcico dihidrato, polisorbato 20, glicina, leucina, isoleucina, treonina, ácido glutámico, fenilalanina, agua para preparaciones inyectables, hidróxido de sodio (para ajuste de pH), ácido clorhídrico (para ajuste de pH).

Contiene fenilalanina; Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable en jeringa precargada.

1 jeringa precargada sin protector de seguridad para la aguja que contiene 0,5 ml de solución inyectable

4 jeringas precargadas sin protector de seguridad para la aguja que contiene 0,5 ml de solución inyectable

1 jeringa precargada con protector de seguridad para la aguja que contiene 0,5 ml de solución inyectable

4 jeringas precargadas con protector de seguridad para la aguja que contiene 0,5 ml de solución inyectable

6 jeringas precargadas con protector de seguridad para la aguja que contiene 0,5 ml de solución inyectable

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea o intravenosa.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

No agitar.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera (2°C - 8°C). No congelar.
Conservar la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/432/017 [1 jeringa precargada]
EU/1/07/432/020 [4 jeringas precargadas]
EU/1/07/432/039 [1 jeringa precargada con protector de seguridad para la aguja]
EU/1/07/432/040 [4 jeringas precargadas con protector de seguridad para la aguja]
EU/1/07/432/045 [6 jeringas precargadas con protector de seguridad para la aguja]

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Silapo 20 000 UI

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETAS PARA JERINGAS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Silapo 20 000 UI inyectable
epoetina zeta
Vía IV o subcutánea SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

20 000 UI/0,5 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTÓN EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Silapo 30 000 UI/0,75 ml solución inyectable en jeringa precargada
epoetina zeta

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 jeringa precargada contiene 30 000 UI de epoetina zeta

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Fosfato disódico dihidrato, fosfato sódico dihidrato, cloruro sódico, cloruro cálcico dihidrato, polisorbato 20, glicina, leucina, isoleucina, treonina, ácido glutámico, fenilalanina, agua para preparaciones inyectables, hidróxido de sodio (para ajuste de pH), ácido clorhídrico (para ajuste de pH).

Contiene fenilalanina; Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable en jeringa precargada.

1 jeringa precargada sin protector de seguridad para la aguja que contiene 0,75 ml de solución inyectable

4 jeringas precargadas sin protector de seguridad para la aguja que contiene 0,75 ml de solución inyectable

1 jeringa precargada con protector de seguridad para la aguja que contiene 0,75 ml de solución inyectable

4 jeringas precargadas con protector de seguridad para la aguja que contiene 0,75 ml de solución inyectable

6 jeringas precargadas con protector de seguridad para la aguja que contiene 0,75 ml de solución inyectable

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea o intravenosa.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

No agitar.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera (2°C - 8°C). No congelar.

Conservar la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/432/018 [1 jeringa precargada]

EU/1/07/432/021 [4 jeringas precargadas]

EU/1/07/432/041 [1 jeringa precargada con protector de seguridad para la aguja]

EU/1/07/432/042 [4 jeringas precargadas con protector de seguridad para la aguja]

EU/1/07/432/046 [6 jeringas precargadas con protector de seguridad para la aguja]

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Silapo 30 000 UI

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETAS PARA JERINGAS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Silapo 30 000 UI inyectable
epoetina zeta
Vía IV o subcutánea SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

30 000 UI/0,75 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTÓN EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Silapo 40 000 UI/1 ml solución inyectable en jeringa precargada
epoetina zeta

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 jeringa precargada contiene 40 000 UI de epoetina zeta

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Fosfato disódico dihidrato, fosfato sódico dihidrato, cloruro sódico, cloruro cálcico dihidrato, polisorbato 20, glicina, leucina, isoleucina, treonina, ácido glutámico, fenilalanina, agua para preparaciones inyectables, hidróxido de sodio (para ajuste de pH), ácido clorhídrico (para ajuste de pH).

Contiene fenilalanina; Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable en jeringa precargada.

1 jeringa precargada sin protector de seguridad para la aguja que contiene 1 ml de solución inyectable
4 jeringas precargadas sin protector de seguridad para la aguja que contiene 1 ml de solución inyectable

1 jeringa precargada con protector de seguridad para la aguja que contiene 1 ml de solución inyectable
4 jeringas precargadas con protector de seguridad para la aguja que contiene 1 ml de solución inyectable

6 jeringas precargadas con protector de seguridad para la aguja que contiene 1 ml de solución inyectable

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea o intravenosa.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

No agitar.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera (2°C - 8°C). No congelar.
Conservar la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/432/019 [1 jeringa precargada]
EU/1/07/432/022 [4 jeringas precargadas]
EU/1/07/432/043 [1 jeringa precargada con protector de seguridad para la aguja]
EU/1/07/432/044 [4 jeringas precargadas con protector de seguridad para la aguja]
EU/1/07/432/047 [6 jeringas precargadas con protector de seguridad para la aguja]

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Silapo 40 000 UI

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETAS PARA JERINGAS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Silapo 40 000 UI inyectable
epoetina zeta
Vía IV o subcutánea SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

40 000 UI/1 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Silapo 1 000 UI/0,3 ml solución inyectable en jeringa precargada
Silapo 2 000 UI/0,6 ml solución inyectable en jeringa precargada
Silapo 3 000 UI/0,9 ml solución inyectable en jeringa precargada
Silapo 4 000 UI/0,4 ml solución inyectable en jeringa precargada
Silapo 5 000 UI/0,5 ml solución inyectable en jeringa precargada
Silapo 6 000 UI/0,6 ml solución inyectable en jeringa precargada
Silapo 8 000 UI/0,8 ml solución inyectable en jeringa precargada
Silapo 10 000 UI/1 ml solución inyectable en jeringa precargada
Silapo 20 000 UI/0,5 ml solución inyectable en jeringa precargada
Silapo 30 000 UI/0,75 ml solución inyectable en jeringa precargada
Silapo 40 000 UI/1 ml solución inyectable en jeringa precargada

epoetina zeta

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Silapo y para qué se utiliza
2. Que necesita saber antes de empezar a usar Silapo
3. Cómo usar Silapo
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Silapo
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Silapo y para qué se utiliza

Silapo contiene el principio activo epoetina zeta, una proteína que estimula la médula ósea para la producción de eritrocitos células que llevan hemoglobina (sustancia que transporta oxígeno). La epoetina zeta es una copia de la proteína humana eritropoyetina y actúa de la misma manera.

- **Silapo está indicado para tratar la anemia sintomática causada por una enfermedad renal**
 - en niños que se someten a hemodiálisis
 - en adultos que se someten a hemodiálisis o diálisis peritoneal
 - en adultos con anemia grave que aún no se han sometido a diálisis.

Si padece una enfermedad renal, puede que tenga un número bajo de glóbulos rojos si su riñón no produce suficiente eritropoyetina (necesaria para la producción de glóbulos rojos). Silapo se receta con el fin de estimular a la médula ósea para que produzca más glóbulos rojos.

- **Silapo está indicado para tratar la anemia en adultos que reciben quimioterapia para el tratamiento de tumores sólidos**, linfoma maligno o mieloma múltiple (neoplasia de la médula ósea) que pueden necesitar una transfusión sanguínea. Silapo puede reducir la necesidad de recibir una transfusión sanguínea en estos pacientes.

- **Silapo está indicado en adultos con anemia moderada que van a donar sangre antes de someterse a una operación quirúrgica**, de modo que se les pueda readministrar durante o después de la intervención quirúrgica. Dado que Silapo estimula la producción de glóbulos rojos, los médicos pueden extraer más sangre de estas personas.
- **Silapo está indicado en adultos con anemia moderada a punto de someterse a una cirugía ortopédica mayor programada** (*por ejemplo, operaciones de reemplazo de cadera o rodilla*) para reducir la necesidad potencial de transfusión sanguínea.
- **Silapo está indicado en pacientes adultos con anemia con un trastorno de la médula ósea que provoca una alteración grave en la creación de células sanguíneas (síndromes mielodisplásicos)**. Silapo puede reducir la necesidad de una transfusión de sangre.

2. Que necesita saber antes de empezar a usar Silapo

No use Silapo

- **Si es alérgico** a la epoetina zeta o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- **Si le han diagnosticado aplasia eritrocitaria pura** (la médula ósea no puede producir suficientes glóbulos rojos) después de un tratamiento previo con cualquier producto que estimule la producción de glóbulos rojos (incluido Silapo). Ver sección 4.
- **Si presenta hipertensión arterial** que no se controla adecuadamente con medicamentos.
- Para estimular la producción de glóbulos rojos (de modo que sus médicos le puedan extraer más sangre) **si no puede recibir transfusiones de su propia sangre** durante la intervención quirúrgica o después de ella.
- Si está a punto de someterse a una cirugía ortopédica mayor programada (tal como una intervención de cadera o rodilla) y usted:
 - tiene una enfermedad grave del corazón;
 - tiene alteraciones graves en las venas o las arterias;
 - ha sufrido recientemente un infarto de miocardio o un derrame cerebral;
 - no puede tomar medicamentos para hacer menos espesa la sangre.

Puede que Silapo no sea adecuado para usted. Hable con su médico. Algunas personas necesitan medicamentos para reducir el riesgo de que se formen coágulos de sangre durante el tratamiento con Silapo. **Si no puede tomar medicamentos para prevenir la formación de coágulos de sangre, no debe tomar Silapo.**

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Silapo.

Silapo y otros productos que estimulan la producción de glóbulos rojos pueden aumentar el riesgo de formación de coágulos sanguíneos en todos los pacientes. Este riesgo puede ser mayor si usted tiene otros factores de riesgo para la formación de coágulos sanguíneos (*por ejemplo, si ha tenido un coágulo sanguíneo en el pasado o tiene sobrepeso, diabetes, padece una enfermedad del corazón o se encuentra postrado durante mucho tiempo debido a una intervención quirúrgica o enfermedad*). Informe a su médico acerca de cualquiera de estas cosas. Su médico le ayudará a decidir si Silapo es adecuado para usted.

Consulte a su médico si se identifica con alguna de las siguientes situaciones. Es posible que aún pueda usar Silapo, pero coméntelo antes con su médico.

- **Si sabe que padece o ha padecido:**
 - **hipertensión arterial;**
 - **crisis epilépticas o convulsiones;**
 - **enfermedad del hígado;**

- **anemia por otras causas;**
- **porfiria (un trastorno raro de la sangre).**
- **Si es un paciente con insuficiencia renal crónica**, y en especial si no responde bien a Silapo, su médico comprobará su dosis de Silapo, porque aumentar repetidamente la dosis de Silapo si no responde al tratamiento puede aumentar el riesgo de padecer un problema de corazón o de los vasos sanguíneos y podría aumentar el riesgo de infarto de miocardio, ictus y muerte.
- **Si es un paciente con cáncer**, debe saber que los productos que estimulan la producción de glóbulos rojos (como Silapo) pueden actuar como un factor de crecimiento y, por tanto, pueden afectar, en teoría, a la progresión del cáncer. **Dependiendo de su situación individual, puede ser preferible una transfusión de sangre. Comente esto con su médico.**
- **Si es un paciente con cáncer**, debe saber que el uso de Silapo puede asociarse a una menor supervivencia y una mayor tasa de mortalidad en pacientes con cáncer de cabeza y cuello y cáncer de mama metastásico que reciben quimioterapia.
- Se han observado **reacciones adversas cutáneas graves** como, por ejemplo, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) con la administración de epoetinas.

El SSJ/NET pueden aparecer inicialmente como manchas rojizas como dianas o parches circulares, a menudo con ampollas centrales en el tronco. Pueden aparecer también úlceras en la boca, garganta, nariz, genitales y ojos (irritación e hinchazón ocular). Estas erupciones cutáneas graves van precedidas a menudo de fiebre o síntomas de tipo gripal. Las erupciones pueden progresar a descamación generalizada de la piel y a complicaciones potencialmente mortales.

Si presenta una erupción cutánea grave o alguno de estos otros síntomas cutáneos, deje de tomar Silapo y póngase en contacto con su médico o solicite atención médica de inmediato.

Tenga especial cuidado con otros productos que estimulan la producción de células rojas de la sangre

Silapo pertenece a uno de los grupos de productos que estimula la producción de células rojas de la sangre como hace la proteína de eritropoyetina humana. Su médico debe registrar el nombre exacto del producto que está usando.

Si, durante su tratamiento, se le administra un producto perteneciente a este grupo, distinto a Silapo, consulte a su médico o farmacéutico antes de usarlo.

Otros medicamentos y Silapo

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Si está usando Silapo junto con un medicamento denominado ciclosporina (p. ej., tras un trasplante de riñón), su médico puede solicitar análisis de sangre para controlar el nivel de ciclosporina.

Los complementos de hierro y otros estimulantes sanguíneos pueden aumentar la efectividad del Silapo. Su médico decidirá si le conviene usarlos.

Si visita un hospital, clínica o médico de cabecera, dígalos que recibe tratamiento con Silapo, ya que puede afectar a otros tratamientos o resultados de análisis.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Es importante que informe a su médico si se identifica con alguna de las siguientes situaciones. Es posible que aún pueda usar Silapo, pero coméntelo antes con su médico.

- **Si está embarazada o en periodo de lactancia**, o cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulta o su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

No hay datos disponibles sobre los efectos de Silapo en la fertilidad.

Conducción y uso de máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Silapo contiene fenilalanina

Este medicamento contiene hasta 0,5 mg de fenilalanina en cada unidad de dosis. La fenilalanina puede ser perjudicial en caso de padecer fenilcetonuria (FCN), una enfermedad genética rara en la que la fenilalanina se acumula debido a que el organismo no es capaz de eliminarla correctamente.

Silapo contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por unidad de dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo usar Silapo

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

Su médico le ha realizado análisis de sangre y ha decidido que necesita Silapo.

Silapo puede administrarse mediante inyección:

- **O bien** en una vena o a través de un tubo que se introduce en una vena (por vía intravenosa).
- **O bien** debajo de la piel (por vía subcutánea).

Su médico decidirá de qué modo se inyectará Silapo. Las inyecciones las realizará habitualmente un médico, un enfermero u otro profesional sanitario. Más adelante y dependiendo del motivo por el que necesiten el tratamiento con Silapo, algunas personas pueden aprender a inyectarse el medicamento debajo de la piel: ver *Instrucciones sobre cómo inyectarse Silapo*.

Silapo no debe usarse:

- después de la fecha de caducidad de la etiqueta y la caja exterior;
- si usted sabe o cree que puede haberse congelado accidentalmente, o
- si se ha producido una avería en la nevera.

La dosis de Silapo que recibirá se basa en su peso corporal en kilogramos. La causa de su anemia también es un factor que su médico tendrá en cuenta a la hora de decidir la dosis correcta.

Su médico controlará su tensión arterial periódicamente mientras se encuentre en tratamiento con Silapo.

Pacientes con insuficiencia renal

- Su médico mantendrá su nivel de hemoglobina entre 10 y 12 g/dl, ya que un nivel alto de hemoglobina puede aumentar el riesgo de coágulos sanguíneos y de muerte. En niños, el nivel de hemoglobina debe mantenerse entre 9,5 y 11 g/dl.
- **La dosis de inicio recomendada** de Silapo para adultos y niños es de 50 UI/kg (unidades internacionales por kilogramo) tres veces por semana.
- En los pacientes en diálisis peritoneal, Silapo se puede administrar dos veces por semana.
- Tanto en los adultos como en los niños, Silapo se administra en forma de inyección, bien en una vena (vía intravenosa) o bien a través de un tubo que se introduce en una vena. Cuando no se pueda conseguir fácilmente este acceso (a través de una vena o un tubo), su médico puede

decidir que Silapo debe inyectarse bajo la piel (vía subcutánea). Esto incluye a los pacientes en diálisis y los que todavía no lo están.

- Su médico pedirá análisis de sangre periódicos para ver cómo está respondiendo la anemia y podrá ajustar la dosis, generalmente con una frecuencia no superior a cada cuatro semanas. Se debe evitar un aumento de la hemoglobina superior a 2 g/dl durante un periodo de cuatro semanas.
- Una vez corregida la anemia, su médico seguirá realizándole análisis de sangre periódicos. Es posible que le vuelva a ajustar la dosis y frecuencia de administración de Silapo para mantener su respuesta al tratamiento. Su médico utilizará la mínima dosis eficaz para controlar los síntomas de la anemia.
- Si no responde bien a Silapo, su médico comprobará su dosis y le informará si necesita modificar la dosis de Silapo.
- Si recibe un intervalo de dosis mayor (más de una vez por semana) de Silapo, es posible que no mantenga unos niveles de hemoglobina adecuados y que requiera un aumento de la dosis de Silapo o de la frecuencia de su administración.
- Puede que se le administren suplementos de hierro antes del tratamiento con Silapo y durante el mismo a fin de aumentar su eficacia.
- Si en el momento de iniciar el tratamiento con Silapo se está sometiendo a diálisis, es posible que haya que ajustarle su pauta de diálisis. Su médico decidirá si esto es necesario.

Adultos en quimioterapia

- Su médico puede iniciar el tratamiento con Silapo si su hemoglobina es igual o inferior a 10 g/dl.
- Su médico mantendrá su concentración de hemoglobina entre 10 y 12 g/dl, ya que una concentración alta de hemoglobina puede aumentar el riesgo de coágulos sanguíneos y de muerte.
- La dosis recomendada es de 150 UI/kg de peso corporal 3 veces por semana o de 450 UI/kg de peso corporal una vez por semana.
- Silapo se administra por inyección debajo de la piel.
- Su médico solicitará análisis de sangre y puede ajustar la dosis, dependiendo de cómo responda su anemia al tratamiento con Silapo.
- Puede que se le administren suplementos de hierro antes del tratamiento con Silapo y durante el mismo a fin de aumentar su eficacia.
- Normalmente seguirá recibiendo el tratamiento con Silapo durante un mes tras finalizar la quimioterapia.

Adultos donantes de su propia sangre

- **La dosis recomendada** es de 600 UI/kg de peso corporal 2 veces por semana.
- Silapo se administra mediante una inyección en una vena inmediatamente después de haber donado sangre durante tres semanas antes de la cirugía.
- Puede que se le administren suplementos de hierro antes del tratamiento con Silapo y durante el mismo a fin de aumentar su eficacia.

Adultos programados para una cirugía ortopédica mayor

- La dosis recomendada es de 600 UI/kg de peso corporal una vez por semana.
- Silapo se administra mediante una inyección debajo de la piel durante tres semanas antes de la cirugía y el día de la cirugía.
- En casos en los que se necesita reducir el tiempo previo a la operación, se le administrará una dosis diaria de 300 UI/kg durante un máximo de 10 días antes de la cirugía, el día de la cirugía y durante cuatro días inmediatamente después.
- Si los análisis de sangre muestran un nivel de hemoglobina demasiado alto antes de la operación, se interrumpirá el tratamiento.
- Puede que se le administren suplementos de hierro antes del tratamiento con Silapo y durante el mismo a fin de aumentar su eficacia.

Adultos con síndrome mielodisplásico

- Su médico puede iniciar el tratamiento con Silapo si su concentración de hemoglobina es igual o inferior a 10 g/dl. El objetivo del tratamiento es mantener el nivel de hemoglobina entre 10 y 12 g/dl ya que un nivel de hemoglobina más alto puede aumentar el riesgo de coágulos sanguíneos y la muerte.
- Silapo se administra por inyección debajo de la piel.
- La dosis inicial es de 450 UI por kilogramo de peso corporal una vez a la semana.
- Su médico le pedirá análisis de sangre y puede ajustar la dosis, dependiendo de cómo responda su anemia al tratamiento con Silapo.

Instrucciones sobre cómo inyectarse Silapo

Cuando se inicia el tratamiento, el personal médico o de enfermería suele inyectar Silapo. Más tarde, su médico puede proponer que usted o su cuidador aprendan a inyectar Silapo bajo la piel (*por vía subcutánea*) por sí mismos.

- **No intente inyectarse a no ser que su médico o enfermero le hayan enseñado cómo hacerlo.**
- **Siga exactamente las instrucciones de administración de Silapo indicadas por su médico o enfermero.**
- **Solo use Silapo si se ha conservado correctamente; ver sección 5, *Conservación de Silapo*.**
- **Antes del uso, deje reposar la jeringa de Silapo hasta que alcance la temperatura ambiente. Esto suele llevar entre 15 y 30 minutos.**

Use solo una dosis de Silapo de cada jeringa.

Si Silapo se inyecta bajo la piel (vía subcutánea), la cantidad inyectada no es normalmente más de 1 mililitro (1 ml) en una sola inyección.

Silapo se administra sólo y no se mezcla con otros líquidos para inyección.

No agite las jeringas de Silapo. Una agitación vigorosa prolongada puede dañar el producto. Si el producto ha sido sacudido con fuerza, no lo use.

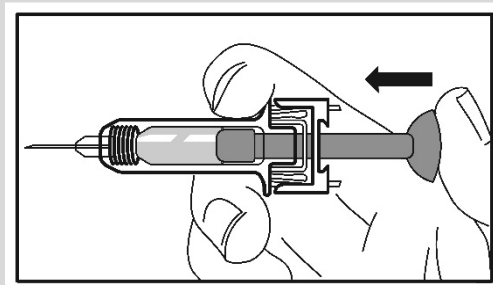
Cómo inyectarse usted mismo utilizando una jeringa precargada

- Coja una jeringa de la nevera. El líquido debe alcanzar la temperatura ambiente. No retire la cubierta de la aguja de la jeringa mientras se alcanza la temperatura ambiente.
- Revise la jeringa, para asegurarse de que es la dosis correcta, no ha pasado su fecha de caducidad, no está dañado, y el líquido es claro y sin congelar.
- Elija un lugar de inyección. Los buenos sitios son la parte superior del muslo y alrededor de la barriga (abdomen) pero lejos del ombligo. Varíe el sitio día a día.
- Lávese las manos. Use un hisopo de antiséptico en el lugar de la inyección, para desinfectarla.
- Sostenga la jeringa precargada por el cuerpo de la jeringa con la aguja cubierta apuntando hacia arriba.
- No la sostenga por la cabeza del émbolo, émbolo o cubierta de la aguja.
- No tire del émbolo en ningún momento.
- No retire la cubierta de la aguja de la jeringa precargada hasta que esté listo para inyectar Silapo.
- Retire la tapa de la jeringa sosteniendo el cuerpo de la jeringa y tire de la tapa con cuidado, sin girarla. No empuje el émbolo, toque la aguja ni agite la jeringa.
- Pellizque un pliegue de piel entre el pulgar y el dedo índice. No la comprima.
- Introducir la aguja en su totalidad. Su médico o enfermera le han mostrado cómo hacer esto.
- Empuje el émbolo con el pulgar en la medida de lo que pueda para inyectar toda la cantidad de líquido. Empuje lenta y regularmente, manteniendo el pliegue cutáneo pellizcado.
- Cuando el émbolo haya llegado al final, saque la aguja y suelte la piel.
- Cuando la aguja se extrae de la piel, puede haber un poco de sangrado en el sitio de inyección. Esto es normal. Puede presionar un hisopo antiséptico sobre el sitio de la inyección durante unos segundos después de la inyección.
- Deshágase de la jeringa usada en un contenedor de objetos punzantes. No trate de volver a colocar la cubierta de la aguja.
- Nunca ponga las jeringas usadas en el contenedor de basura doméstica normal

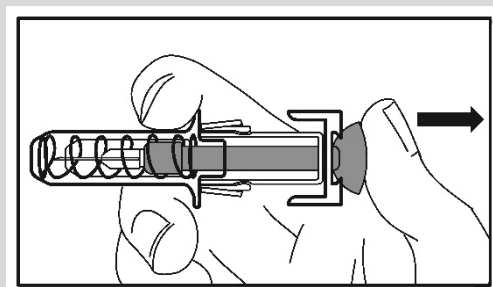
Cómo inyectarse usted mismo utilizando una jeringa precargada

Su jeringa precargada tiene un mecanismo de protección de la aguja adjunto para protegerle de una herida por pinchazo de la aguja.

- Coja una jeringa de la nevera. El líquido debe alcanzar la temperatura ambiente. No retire la cubierta de la aguja de la jeringa mientras se alcanza la temperatura ambiente.
- Revise la jeringa, para asegurarse de que es la dosis correcta, no ha pasado su fecha de caducidad, no está dañado, y el líquido es claro y sin congelar.
- Elija un lugar de inyección. Los buenos sitios son la parte superior del muslo y alrededor de la barriga (abdomen) pero lejos del ombligo. Varíe el sitio día a día.
- Lávese las manos. Use un hisopo de antiséptico en el lugar de la inyección, para desinfectarla.
- Sostenga la jeringa precargada por el cuerpo de la jeringa con la aguja cubierta apuntando hacia arriba.
- No la sostenga por la cabeza del émbolo, émbolo o cubierta de la aguja.
- No tire del émbolo en ningún momento.
- No retire la cubierta de la aguja de la jeringa precargada hasta que esté listo para inyectar Silapo.
- Retire la tapa de la jeringa sosteniendo el cuerpo de la jeringa y tire de la tapa con cuidado, sin girarla. No empuje el émbolo, toque la aguja ni agite la jeringa.
- Pellizque un pliegue de piel entre el pulgar y el dedo índice. No la comprima.
- Introducir la aguja en su totalidad. Su médico o enfermera le han mostrado cómo hacer esto.
- Presionar el émbolo mientras sujeta el collarín con los dedos hasta que se haya administrado la dosis completa. La protección de la aguja NO se activará a menos que la dosis se haya administrado en su TOTALIDAD.



- Cuando el émbolo haya llegado al final, saque la aguja y suelte la piel.
- Suelte el émbolo y permita a la jeringa que se mueva hacia arriba hasta que toda la aguja esté guardada y bloqueada en su sitio.



- Cuando la aguja se extrae de la piel, puede haber un poco de sangrado en el sitio de inyección. Esto es normal. Puede presionar un hisopo antiséptico sobre el sitio de la inyección durante unos segundos después de la inyección.
- Deshágase de la jeringa usada en un contenedor de objetos punzantes. No trate de volver a colocar la cubierta de la aguja.
- Nunca ponga las jeringas usadas en el contenedor de basura doméstica normal.

Si usa más Silapo del que debe

Informe inmediatamente al médico o al enfermero si piensa si se le ha inyectado demasiado Silapo. Es poco probable que se produzcan efectos adversos como consecuencia de una sobredosis de Silapo.

Si olvidó usar Silapo

Póngase la siguiente inyección tan pronto como se acuerde. Si queda menos de un día para la siguiente inyección, prescinda de la dosis omitida y continúe con su programa habitual. No duplique las inyecciones para compensar las dosis olvidadas.

Si es un paciente con hepatitis C que recibe interferón y ribavirina

Debe comentarlo con su médico porque, en raras ocasiones, la combinación de epoetina zeta con interferón y ribavirina ha producido una pérdida de efecto y la aparición de una enfermedad denominada aplasia pura de células rojas (APCR), una forma grave de anemia. Silapo no está aprobado en el tratamiento de la anemia asociada a hepatitis C.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, enfermero o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Informe a su médico o enfermera inmediatamente si experimenta cualquiera de los efectos mencionados en la siguiente lista.

Se han observado erupciones cutáneas graves, como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, con la administración de epoetinas. Estas reacciones pueden aparecer como máculas o manchas circulares de color rojo, a menudo con ampollas centrales en el tronco, descamación de la piel y úlceras en la boca, garganta, nariz, genitales y ojos y que pueden ir precedidas de fiebre y síntomas de tipo gripal. Deje de usar Silapo si presenta estos síntomas y póngase en contacto con su médico o solicite atención médica de inmediato. Ver también la sección 2.

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas.

- **Diarrea**
- **Malestar de estómago**
- **Vómitos**
- **Fiebre**
- En pacientes con insuficiencia renal que aún no se someten a diálisis se ha comunicado **congestión en el tracto respiratorio**, tales como, congestión nasal y dolor de garganta.

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas.

- **Aumento de la presión arterial. Los dolores de cabeza**, especialmente repentinos, punzantes y de tipo migrañoso, **la sensación de confusión o las convulsiones** pueden ser signos de un aumento repentino de la tensión arterial. Esto necesita tratamiento urgente. Este aumento puede precisar tratamiento con medicamentos (o el ajuste de la dosificación de los medicamentos que ya esté tomando para la hipertensión arterial).
- **Coágulos de sangre** (incluyendo trombosis venosa profunda y embolia) que pueden necesitar tratamiento urgente. Puede presentar **dolor en el pecho, dificultad para respirar e inflamación dolorosa y enrojecimiento, normalmente en una pierna**
- Tos
- **Picores en la piel, que puede resultar de una reacción alérgica.**
- **Dolor de huesos o músculos**
- **Síntomas de tipo gripal**, como dolor de cabeza, pinchazos y dolores en las articulaciones, sensación de debilidad, escalofríos, cansancio y mareo. Pueden ser más frecuentes al inicio del

tratamiento. Si presenta estos síntomas durante la inyección intravenosa, una administración más lenta de la inyección puede ayudar a evitar que ocurran nuevamente.

- **Enrojecimiento, ardor y dolor la zona de inyección**
- **Hinchazón de los tobillos, los pies o los dedos**
- **Dolor de brazo o pierna**

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 cada 100 personas.

- **Niveles altos de potasio en la sangre** que pueden causar un ritmo cardíaco anormal (este es un efecto secundario muy común en pacientes en diálisis).
- **Temblores**
- **Congestión de nariz o vía aérea**
- **Reacción alérgica**
- **Urticaria (habones)**

Raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 personas.

- **Síntomas de aplasia eritrocitaria pura (AEP)**

La AEP es la incapacidad para producir suficientes glóbulos rojos en la médula ósea.

La AEP puede provocar una **anemia repentina y grave**. Los síntomas son:

- **Cansancio inusual,**
- **Sensación de mareo,**
- **Dificultad para respirar.**

Se han notificado casos muy raros de AEP principalmente en pacientes con enfermedad renal después de meses o años de tratamiento con Silapo y otros productos que estimulan la producción de glóbulos rojos.

- Se puede producir un aumento de la cantidad de unas células sanguíneas pequeñas (llamadas plaquetas) que normalmente participan en la formación de los coágulos de sangre, en especial cuando se inicia el tratamiento. Su médico lo comprobará.
- Reacciones alérgicas graves que pueden incluir:
 - cara, labios, boca, lengua o garganta hinchada,
 - dificultad para tragar o respirar,
 - erupción con picor (habones).
- Trastorno que afecta a la sangre que puede causar dolor, orina con color oscuro o aumento de la sensibilidad en la piel a la luz solar (porfiria).

Si está recibiendo hemodiálisis:

- Se pueden formar **coágulos de sangre** (trombosis) en la fístula de la diálisis. Ésto es más frecuente si tiene la tensión arterial baja o si su fístula presenta complicaciones.
- También se pueden formar **coágulos de sangre** en su sistema de hemodiálisis. Su médico puede decidir aumentar su dosis de heparina durante la diálisis.

Si padece alguno de estos efectos o si observa cualquier otro efecto mientras esté en tratamiento con Silapo, **comuníquese inmediatamente a su médico o enfermero.**

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#)**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Silapo

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y la etiqueta después de “EXP”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (2°C - 8°C). Puede sacar Silapo de la nevera y mantenerlo a temperatura ambiente (hasta 25 °C) durante un periodo máximo de 3 días. Una vez que una jeringa se haya extraído de la nevera y haya alcanzado la temperatura ambiente (hasta 25 °C), se debe utilizar en un plazo de tres días o desecharse.

No congelar ni agitar.

Conservar en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

No utilice este medicamento si observa que el precinto está roto o si el líquido tiene color o pueden verse partículas flotando en él. Si observa alguna de estas situaciones, deseche el medicamento.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Silapo

- El principio activo es epoetina zeta (producida mediante tecnología de ADN recombinante en líneas celulares de ovarios de hámster china).

Silapo 1 000 UI/0,3 ml Solución inyectable en jeringa precargada

1 jeringa precargada con 0,3 ml de solución inyectable contiene 1 000 unidades internacionales (UI) de epoetina zeta (eritropoyetina recombinante humana). La solución contiene 3 333 UI de epoetina zeta por ml.

Silapo 2 000 UI/0,6 ml Solución inyectable en jeringa precargada

1 jeringa precargada con 0,6 ml de solución inyectable contiene 2 000 unidades internacionales (UI) de epoetina zeta (eritropoyetina recombinante humana). La solución contiene 3 333 UI de epoetina zeta por ml.

Silapo 3 000 UI/0,9 ml Solución inyectable en jeringa precargada

1 jeringa precargada con 0,9 ml de solución inyectable contiene 3 000 unidades internacionales (UI) de epoetina zeta (eritropoyetina recombinante humana). La solución contiene 3 333 UI de epoetina zeta por ml.

Silapo 4 000 UI/0,4 ml Solución inyectable en jeringa precargada

1 jeringa precargada con 0,4 ml de solución inyectable contiene 4 000 unidades internacionales (UI) de epoetina zeta (eritropoyetina recombinante humana). La solución contiene 10 000 UI de epoetina zeta por ml.

Silapo 5 000 UI/0,5 ml Solución inyectable en jeringa precargada

1 jeringa precargada con 0,5 ml de solución inyectable contiene 5 000 unidades internacionales (UI) de epoetina zeta (eritropoyetina recombinante humana). La solución contiene 10 000 UI de epoetina zeta por ml.

Silapo 6 000 UI/0,6 ml Solución inyectable en jeringa precargada

1 jeringa precargada con 0,6 ml de solución inyectable contiene 6 000 unidades internacionales (UI) de epoetina zeta (eritropoyetina recombinante humana). La solución contiene 10 000 UI de epoetina zeta por ml.

Silapo 8 000 UI/0,8 ml Solución inyectable en jeringa precargada

1 jeringa precargada con 0,8 ml de solución inyectable contiene 8 000 unidades internacionales (UI) de epoetina zeta (eritropoyetina recombinante humana). La solución contiene 10 000 UI de epoetina zeta por ml.

Silapo 10 000 UI/1 ml Solución inyectable en jeringa precargada

1 jeringa precargada con 1 ml de solución inyectable contiene 10 000 unidades internacionales (UI) de epoetina zeta (eritropoyetina recombinante humana). La solución contiene 10 000 UI de epoetina zeta por ml.

Silapo 20 000 UI/0,5 ml Solución inyectable en jeringa precargada

1 jeringa precargada con 0,5 ml de solución inyectable contiene 20 000 unidades internacionales (UI) de epoetina zeta (eritropoyetina recombinante humana). La solución contiene 40 000 UI de epoetina zeta por ml.

Silapo 30 000 UI/0,75 ml Solución inyectable en jeringa precargada

1 jeringa precargada con 0,75 ml de solución inyectable contiene 30 000 unidades internacionales (UI) de epoetina zeta (eritropoyetina recombinante humana). La solución contiene 40 000 UI de epoetina zeta por ml.

Silapo 40 000 UI/1 ml Solución inyectable en jeringa precargada

1 jeringa precargada con 1 ml de solución inyectable contiene 40 000 unidades internacionales (UI) de epoetina zeta (eritropoyetina recombinante humana). La solución contiene 40 000 UI de epoetina zeta por ml.

- Los demás componentes son fosfato dihidrógeno de sodio dihidratado, fosfato sódico dihidratado, cloruro sódico, cloruro cálcico dihidratado, polisorbato 20, glicina, leucina, isoleucina, treonina, ácido glutámico, fenilalanina, agua para preparaciones inyectables, hidróxido de sodio (para ajuste de pH), ácido clorhídrico (para ajuste de pH).

Aspecto del producto y contenido del envase

Silapo es una solución inyectable transparente e incolora. Se presenta en jeringas de vidrio transparente con una aguja de inyección fija.

Las jeringas precargadas contienen entre 0,3 y 1 ml de solución, dependiendo del contenido de epoetina zeta (ver «Composición de Silapo»).

Cada paquete incluye 1, 4 o 6 jeringas precargadas con o sin protector de seguridad para la aguja.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>