

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Silapo 1 000 UI/0,3 ml solução injetável em seringa pré-cheia  
Silapo 2 000 UI/0,6 ml solução injetável em seringa pré-cheia  
Silapo 3 000 UI/0,9 ml solução injetável em seringa pré-cheia  
Silapo 4 000 UI/0,4 ml solução injetável em seringa pré-cheia  
Silapo 5 000 UI/0,5 ml solução injetável em seringa pré-cheia  
Silapo 6 000 UI/0,6 ml solução injetável em seringa pré-cheia  
Silapo 8 000 UI/0,8 ml solução injetável em seringa pré-cheia  
Silapo 10 000 UI/1 ml solução injetável em seringa pré-cheia  
Silapo 20 000 UI/0,5 ml solução injetável em seringa pré-cheia  
Silapo 30 000 UI/0,75 ml solução injetável em seringa pré-cheia  
Silapo 40 000 UI/1 ml solução injetável em seringa pré-cheia

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Silapo 1 000 UI/0,3 ml solução injetável em seringa pré-cheia

Uma seringa pré-cheia com 0,3 ml de solução injetável contém 1 000 unidades internacionais (UI) de epoetina zeta\* (eritropoetina humana recombinante). A solução contém 3 333 UI de epoetina zeta por ml.

#### *Excipiente com efeito conhecido*

Cada seringa pré-cheia contém 0,15 mg de fenilalanina.

### Silapo 2 000 UI/0,6 ml solução injetável em seringa pré-cheia

Uma seringa pré-cheia com 0,6 ml de solução injetável contém 2 000 unidades internacionais (UI) de epoetina zeta\* (eritropoetina humana recombinante). A solução contém 3 333 UI de epoetina zeta por ml.

#### *Excipiente com efeito conhecido*

Cada seringa pré-cheia contém 0,30 mg de fenilalanina.

### Silapo 3 000 UI/0,9 ml solução injetável em seringa pré-cheia

Uma seringa pré-cheia com 0,9 ml de solução injetável contém 3 000 unidades internacionais (UI) de epoetina zeta\* (eritropoetina humana recombinante). A solução contém 3 333 UI de epoetina zeta por ml.

#### *Excipiente com efeito conhecido*

Cada seringa pré-cheia contém 0,45 mg de fenilalanina.

### Silapo 4 000 UI/0,4 ml solução injetável em seringa pré-cheia

Uma seringa pré-cheia com 0,4 ml de solução injetável contém 4 000 unidades internacionais (UI) de epoetina zeta\* (eritropoetina humana recombinante). A solução contém 10 000 UI de epoetina zeta por ml.

#### *Excipiente com efeito conhecido*

Cada seringa pré-cheia contém 0,20 mg de fenilalanina.

### Silapo 5 000 UI/0,5 ml solução injetável em seringa pré-cheia

Uma seringa pré-cheia com 0,5 ml de solução injetável contém 5 000 unidades internacionais (UI) de epoetina zeta\* (eritropoetina humana recombinante). A solução contém 10 000 UI de epoetina zeta por ml.

#### *Excipiente com efeito conhecido*

Cada seringa pré-cheia contém 0,25 mg de fenilalanina.

Silapo 6 000 UI/0,6 ml solução injetável em seringa pré-cheia

Uma seringa pré-cheia com 0,6 ml de solução injetável contém 6 000 unidades internacionais (UI) de epoetina zeta\* (eritropoetina humana recombinante). A solução contém 10 000 UI de epoetina zeta por ml.

*Excipiente com efeito conhecido*

Cada seringa pré-cheia contém 0,30 mg de fenilalanina.

Silapo 8 000 UI/0,8 ml solução injetável em seringa pré-cheia

Uma seringa pré-cheia com 0,8 ml de solução injetável contém 8 000 unidades internacionais (UI) de epoetina zeta\* (eritropoetina humana recombinante). A solução contém 10 000 UI de epoetina zeta por ml.

*Excipiente com efeito conhecido*

Cada seringa pré-cheia contém 0,40 mg de fenilalanina.

Silapo 10 000 UI/1 ml solução injetável em seringa pré-cheia

Uma seringa pré-cheia com 1 ml de solução injetável contém 10 000 unidades internacionais (UI) de epoetina zeta\* (eritropoetina humana recombinante). A solução contém 10 000 UI de epoetina zeta por ml.

*Excipiente com efeito conhecido*

Cada seringa pré-cheia contém 0,50 mg de fenilalanina.

Silapo 20 000 UI/0,5 ml solução injetável em seringa pré-cheia

Uma seringa pré-cheia com 0,5 ml de solução injetável contém 20 000 unidades internacionais (UI) de epoetina zeta\* (eritropoetina humana recombinante). A solução contém 40 000 UI de epoetina zeta por ml.

*Excipiente com efeito conhecido*

Cada seringa pré-cheia contém 0,25 mg de fenilalanina.

Silapo 30 000 UI/0,75 ml solução injetável em seringa pré-cheia

Uma seringa pré-cheia com 0,75 ml de solução injetável contém 30 000 unidades internacionais (UI) de epoetina zeta\* (eritropoetina humana recombinante). A solução contém 40 000 UI de epoetina zeta por ml.

*Excipiente com efeito conhecido*

Cada seringa pré-cheia contém 0,38 mg de fenilalanina.

Silapo 40 000 UI/1 ml solução injetável em seringa pré-cheia

Uma seringa pré-cheia com 1 ml de solução injetável contém 40 000 unidades internacionais (UI) de epoetina zeta\* (eritropoetina humana recombinante). A solução contém 40 000 UI de epoetina zeta por ml.

*Excipiente com efeito conhecido*

Cada seringa pré-cheia contém 0,50 mg de fenilalanina.

Para a lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

\*Produzida por tecnologia de ADN recombinante na linhagem celular de ovário de hamster chinês (CHO).

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável em seringa pré-cheia (injeção).  
Solução incolor e límpida.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Silapo é indicado para o tratamento da anemia sintomática associada a insuficiência renal crónica (IRC):

- em adultos e crianças com idade entre 1 e 18 anos em hemodiálise e doentes adultos em diálise peritoneal (ver secção 4.4).
- em adultos com insuficiência renal ainda não submetidos a diálise para o tratamento da anemia grave de origem renal acompanhada de sintomas clínicos nos doentes (ver secção 4.4).

Silapo é indicado em adultos a receber quimioterapia para tumores sólidos, linfoma maligno ou mieloma múltiplo, e em risco de transfusão conforme a avaliação do estado geral do doente (por ex. estado cardiovascular, anemia prévia no início da quimioterapia) para o tratamento da anemia e a redução da necessidade de transfusões.

Silapo é indicado em adultos num programa de doação prévia para aumentar a produção de sangue autólogo. O tratamento só deve ser administrado a doentes com anemia moderada (concentração da hemoglobina [Hb] num intervalo entre 10 e 13 g/dl [6,2 e 8,1 mmol/l], sem deficiência em ferro), se não estiverem disponíveis processos de conservação de sangue ou se estes forem insuficientes quando uma cirurgia eletiva programada importante requerer um grande volume de sangue (4 ou mais unidades de sangue na mulher ou 5, ou mais unidades, no homem).

Silapo é indicado em adultos sem deficiência de ferro, antes de cirurgia eletiva ortopédica major, que apresentem um risco elevado de complicações associadas a transfusões para reduzir a exposição a transfusões sanguíneas alogénicas. O seu uso deve ser restrito a doentes adultos com anemia moderada (por ex. intervalo da concentração de hemoglobina entre 10 e 13 g/dl ou 6,2 e 8,1 mmol/l) que não tenham disponível um programa de pré-doação autólogo e em que é previsível uma perda moderada de sangue (900 a 1 800 ml).

Silapo é indicado para o tratamento da anemia sintomática (concentração de hemoglobina  $\leq 10$  g/dl) em adultos com síndromes mielodisplásicas (SMD) primárias de risco baixo ou intermédio 1 e que apresentem níveis baixos de eritropoetina sérica ( $< 200$  mU/ml).

#### 4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Silapo tem de ser iniciado sob a supervisão de médicos com experiência na gestão de doentes com as indicações acima mencionadas.

##### Posologia

Todas as outras causas de anemia (deficiência em ferro, ácido fólico ou vitamina B<sub>12</sub>, intoxicação por alumínio, infeção ou inflamação, perda sanguínea, hemólise e fibrose da medula óssea de qualquer origem) devem ser avaliadas e tratadas antes de iniciar a terapêutica com Silapo e no momento da decisão de aumento da dose. Para garantir uma resposta ótima à Silapo, devem garantir-se níveis de ferro adequados e deve ser administrado suplemento de ferro, se necessário (ver secção 4.4).

##### ***Tratamento da anemia sintomática em doentes adultos com insuficiência renal crónica***

Os sintomas e as sequelas da anemia podem variar com a idade, o sexo e as comorbilidades, sendo necessária uma avaliação médica do estado clínico e da condição de cada doente.

A concentração de hemoglobina pretendida recomendada situa-se entre 10 g/dl e 12 g/dl (6,2 e 7,5 mmol/l). Silapo deve ser administrado a fim de aumentar a hemoglobina para valores não superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Deve ser evitado um aumento da hemoglobina superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l) ao longo de um período de quatro semanas. Caso isto ocorra, deve ser efetuado um ajuste posológico apropriado.

Devido à variabilidade intra-doente, podem ser observados ocasionalmente valores individuais de hemoglobina para um doente do intervalo de concentrações de hemoglobina desejado. A variabilidade da hemoglobina deve ser resolvida através da gestão da dose, tendo em consideração o intervalo da concentração de hemoglobina de 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol).

Devem ser evitados valores de hemoglobina que se mantenham superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Se a hemoglobina estiver a aumentar mais de 2 g/dl (1,25 mmol/l) por mês, ou se a hemoglobina se mantiver acima dos 12 g/dl (7,5 mmol/l), a dose de Silapo deve ser reduzida em 25%. Se a hemoglobina exceder os 13 g/dl (8,1 mmol/l), o tratamento deve ser descontinuado até o nível de hemoglobina descer abaixo de 12 g/dl (7,5 mmol/l) e, em seguida, reinstaurar o tratamento com Silapo numa dose 25% inferior à dose anterior.

Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados para assegurar que é utilizada a dose efetiva mais baixa aprovada de Silapo, para o controlo adequado da anemia e dos sintomas da anemia enquanto se mantém uma concentração de hemoglobina inferior ou igual a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Deve ter-se precaução com o aumento gradual das doses do Agente Estimulador da Eritropoiese (AEE) em doentes com insuficiência renal crónica. Em doentes com uma resposta fraca da hemoglobina ao AEE, devem ser consideradas explicações alternativas para a resposta fraca (ver secções 4.4 e 5.1).

O tratamento com Silapo divide-se em duas fases – fase de correção e fase de manutenção.

#### ***Doentes adultos em hemodiálise***

Em doentes em hemodiálise, nos quais o acesso intravenoso está rapidamente acessível, é preferível efetuar a administração por via intravenosa.

##### *Fase de correção*

A dose inicial é de 50 UI/kg 3 vezes por semana.

Se necessário, a dose deve ser aumentada ou reduzida em 25 UI/kg (3 vezes por semana) até que o intervalo da concentração de hemoglobina pretendido situado entre 10 g/dl a 12 g/dl (6,2 mmol/l a 7,5 mmol/l) seja atingido (tal deve ser realizado em intervalos de, pelo menos, quatro semanas).

##### *Fase de manutenção*

A dose semanal total recomendada situa-se entre 75 UI/kg e 300 UI/kg.

Devem ser efetuados ajustes posológicos apropriados de modo a manter os valores da hemoglobina dentro do intervalo de concentração desejado situado entre 10 g/dl e 12 g/dl (6,2 mmol/l - 7,5 mmol/l).

Os doentes com hemoglobina inicial muito baixa (< 6 g/dl ou < 3,75 mmol/l) podem necessitar de doses de manutenção mais elevadas do que os doentes cuja anemia inicial é menos grave (> 8 g/dl ou > 5 mmol/l).

#### ***Doentes adultos com insuficiência renal ainda não submetidos a diálise***

Quando o acesso intravenoso não está acessível de imediato, Silapo pode ser administrado por via subcutânea.

##### *Fase de correção*

A dose inicial é de 50 UI/kg, 3 vezes por semana, seguida, se necessário, por um aumento da dose com incrementos de 25 UI/kg (3 vezes por semana) até serem atingidos os valores desejados (os ajustes devem ser efetuados com intervalos de, pelo menos, quatro semanas).

### Fase de manutenção

Durante a fase de manutenção, Silapo pode ser administrado 3 vezes por semana e, no caso de administração subcutânea, uma vez por semana ou uma vez a cada 2 semanas.

Deve ser efetuado um ajuste apropriado da dose e dos intervalos da dose para manter os valores da hemoglobina nos valores desejados: hemoglobina entre 10 g/dl e 12 g/dl (6,2 mmol/l e 7,5 mmol/l). O aumento dos intervalos da dose pode implicar um aumento da dose.

A dose máxima não deve exceder 150 UI/kg, 3 vezes por semana, 240 UI/kg (até um máximo de 20 000 UI) uma vez por semana ou 480 UI/kg (até um máximo de 40 000 UI) uma vez a cada 2 semanas.

### ***Doentes adultos em diálise peritoneal***

Quando o acesso intravenoso não está acessível de imediato, Silapo pode ser administrado por via subcutânea.

### Fase de correção

A dose inicial é de 50 UI/kg, 2 vezes por semana.

### Fase de manutenção:

A dose de manutenção recomendada situa-se entre 25 e 50 UI/kg, 2 vezes por semana, em 2 injeções iguais.

Deve ser efetuado um ajuste apropriado da dose para manter os valores da hemoglobina dentro do nível desejado entre 10 g/dl e 12 g/dl (6,2 mmol/l e 7,5 mmol/l).

### ***Tratamento de doentes adultos com anemia induzida por quimioterapia***

Os sintomas e as sequelas da anemia podem variar com a idade, o sexo e as comorbilidades, sendo necessária uma avaliação médica do estado clínico e da condição de cada doente.

Silapo deve ser administrado a doentes com anemia (por ex., concentração de hemoglobina  $\leq$  10 g/dl [6,2 mmol/l]).

A dose inicial é de 150 UI/kg, por via subcutânea, 3 vezes por semana.

Alternativamente, Silapopode ser administrado numa dose inicial de 450 UI/kg por via subcutânea, uma vez por semana.

Deve ser efetuado um ajuste apropriado da dose para manter os valores da hemoglobina dentro do intervalo de concentração desejado entre 10 g/dl e 12 g/dl (6,2 mmol/l e 7,5 mmol/l).

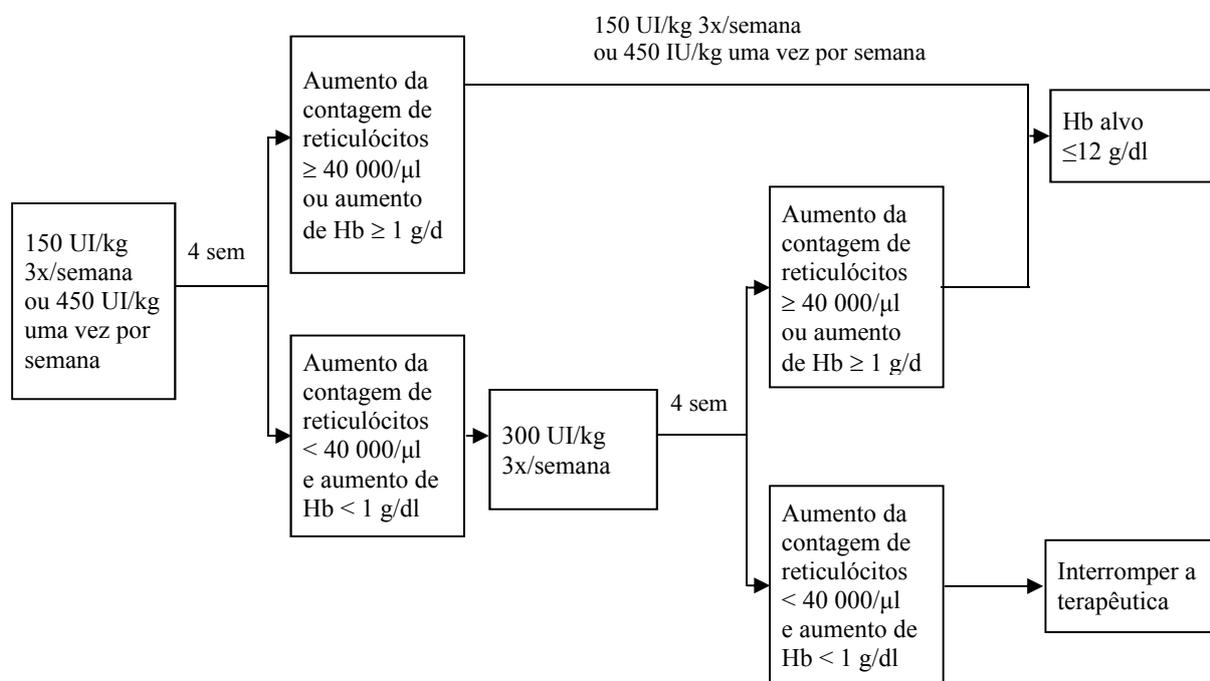
Devido à variabilidade intra-doente, podem ser observadas ocasionalmente concentrações individuais de hemoglobina para um doente acima e abaixo do intervalo de concentrações de hemoglobina desejado. A variabilidade da hemoglobina deve ser resolvida através da gestão da dose, tendo em consideração o intervalo da concentração de hemoglobina desejado de 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol). Deve ser evitado que nível da concentração de hemoglobina se mantenha superior a 12 g/dl (7,5 mmol/l), sendo de seguida fornecida uma orientação para o ajuste adequado da dose para quando as concentrações de hemoglobina excedem 12 g/dl (7,5 mmol/l).

- Se a concentração de hemoglobina aumentou, pelo menos, 1 g/dl (0,62 mmol/l) ou a contagem reticulocitária aumentou  $\geq$  40 000 células/ $\mu$ l acima do valor inicial após 4 semanas de tratamento, a dose deve permanecer em 150 UI/kg 3 vezes por semana ou 450 mg/kg uma vez por semana.
- Se o aumento da concentração de hemoglobina for  $<$  1 g/dl ( $<$  0,62 mmol/l) e a contagem reticulocitária tiver aumentado  $<$  40 000 células/ $\mu$ l acima do valor inicial, aumente a dose para 300 UI/kg 3 vezes por semana. Se após mais 4 semanas de terapêutica com 300 UI/kg 3 vezes por semana, a concentração de hemoglobina aumentou  $\geq$  1 g/dl ( $<$  0,62 mmol/l) ou a contagem

reticulocitária aumentou  $\geq 40\ 000$  células/ $\mu\text{l}$ , a dose deve permanecer em 300 UI/kg 3 vezes por semana.

- Se a concentração de hemoglobina aumentou  $< 1$  g/dl ( $< 0,62$  mmol/l) e a contagem reticulocitária aumentou  $< 40\ 000$  células/ $\mu\text{l}$  acima do valor inicial, não é provável a obtenção de resposta, pelo que, o tratamento deve ser interrompido.

O regime posológico recomendado é descrito no diagrama seguinte\*:



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

Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados para garantir que é utilizada a dose mais baixa aprovada de AEE para proporcionar um controlo adequado dos sintomas da anemia.

A terapêutica com Silapo deve prosseguir até um mês após o fim da quimioterapia.

#### **Tratamento de doentes adultos cirúrgicos em programas de pré-doação autóloga**

Os doentes moderadamente anémicos (hematócrito de 33% a 39%) que necessitam de um depósito prévio de  $\geq 4$  unidades de sangue devem ser tratados com Silapo 600 UI/kg por via intravenosa, 2 vezes por semana durante 3 semanas antes da cirurgia. Silapo deve ser administrado após a conclusão do procedimento de doação sanguínea.

#### **Tratamento de doentes adultos que não ser sujeitos a cirurgia eletiva ortopédica major**

A dose recomendada é de Silapo 600 UI/kg administrada por via subcutânea semanalmente, durante três semanas (dias -21, -14, e -7) antes da cirurgia e no dia da cirurgia.

Em casos em que haja necessidade clínica de reduzir o tempo antes da cirurgia para menos de três semanas, deve ser administrado Silapo 300 UI/kg por via subcutânea diariamente durante 10 dias consecutivos antes da cirurgia, no dia da cirurgia, e durante quatro dias imediatamente após a cirurgia.

Se a hemoglobina atingir níveis de 15 g/dl (9,38 mmol/l) ou superior, durante o período pré-operatório, a administração de Silapo deve ser interrompida e não se devem administrar doses adicionais.

#### **Tratamento de doentes adultos com SMD de risco baixo ou intermédio 1**

O Silapo deve ser administrado em doentes com anemia sintomática (por ex., concentração de hemoglobina  $\leq 10$  g/dl (6,2 mmol/l)).

A dose inicial recomendada é de Silapo 450 UI/kg (a dose total máxima é de 40 000 UI), administrada por via subcutânea uma vez por semana e com, pelo menos, 5 dias de intervalo entre doses.

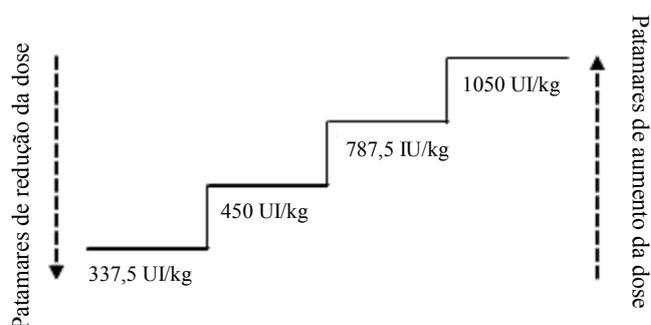
Devem ser efetuados ajustes de dose apropriados de modo a manter as concentrações de hemoglobina no intervalo alvo de 10 g/dl a 12 g/dl (6,2 a 7,5 mmol/l). Recomenda-se que a resposta eritroide inicial seja avaliada de 8 a 12 semanas após o início do tratamento. Devem ser realizados aumentos e diminuições escalonados da dose (ver o esquema abaixo). Deve ser evitada uma concentração de hemoglobina superior a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

#### Aumento da dose

A dose não deve ser aumentada acima do máximo de 1 050 UI/kg (dose total de 80 000 UI) por semana. Se o doente deixar de apresentar resposta ou se a concentração de hemoglobina diminuir  $\geq 1$  g/dl após redução da dose, a dose deverá ser aumentada um patamar de dosagem. Deverá decorrer um mínimo de 4 semanas entre os aumentos da dose.

#### Manutenção e diminuição da dose

Silapo deverá ser suspensa quando a concentração de hemoglobina exceder 12 g/dl (7,5 mmol/l). Assim que o nível de hemoglobina for  $< 1$  g/dl, a dose pode ser reiniciada no mesmo patamar de dosagem ou num patamar de dosagem inferior com base no critério do médico. Caso se observe um aumento rápido da hemoglobina ( $> 2$  g/dl ao longo de 4 semanas) deverá considerar-se diminuir a dose um patamar de dosagem.



Os sintomas e as sequelas da anemia podem variar com a idade, o sexo e as comorbilidades, sendo necessária uma avaliação médica do estado clínico e do estado e da condição de cada doente.

#### População pediátrica

##### ***Tratamento da anemia sintomática em doentes com insuficiência renal crónica em hemodiálise***

Os sintomas e as sequelas da anemia podem variar com a idade, o sexo e as comorbilidades, sendo necessária uma avaliação médico estado clínico e da condição de cada doente.

Em doentes pediátricos, o intervalo da concentração de hemoglobina recomendado situa-se entre 9,5 g/dl e 11 g/dl (5,9 mmol/l e 6,8 mmol/l). Silapo deve ser administrado a fim de aumentar a hemoglobina para valores não superiores a 11 g/dl (6,8 mmol/l). Deve ser evitado um aumento da hemoglobina superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l) ao longo de um período de quatro semanas. Caso isto ocorra, deve ser efetuado um ajuste posológico apropriado.

Os doentes devem ser monitorizados de perto para garantir que é utilizada a dose mais baixa aprovada de Silapo para proporcionar um controlo adequado da anemia e dos sintomas da anemia.

O tratamento com Silapo divide-se em duas fases – fase de correção e fase de manutenção.

Em doentes pediátricos em hemodiálise, nos quais o acesso intravenoso está rapidamente acessível, é preferível efetuar a administração por via intravenosa.

#### Fase de correção

A dose inicial é de 50 UI/kg por via intravenosa, 3 vezes por semana.

Se necessário, a dose deve ser aumentada ou reduzida em 25 UI/kg (3 vezes por semana) até o intervalo da concentração de hemoglobina pretendido entre 9,5 g/dl e 11 g/dl (5,9 mmol/l e 6,8 mmol/l) ser atingido (isto deve ser efetuado em intervalos de, pelo menos, quatro semanas).

#### Fase de manutenção

Deve ser efetuado um ajuste apropriado da dose para manter os valores da hemoglobina dentro do intervalo de concentração desejado entre 9,5 g/dl e 11 g/dl (5,9 mmol/l e 6,8 mmol/l).

Geralmente, as crianças com peso inferior a 30 kg requerem doses de manutenção superiores às de crianças com peso superior a 30 kg ou adultos. As seguintes doses de manutenção foram observadas em estudos clínicos após 6 meses de tratamento.

Peso (kg)	Dose (UI/kg administrada 3 vezes por semana)	
	Mediana	Dose de manutenção habitual
< 10	100	75-150
10-30	75	60-150
> 30	33	30-100

Os doentes pediátricos com hemoglobina inicial muito baixa (< 6,8 g/dl ou < 4,25 mmol/l) podem requerer doses de manutenção superiores do que os doentes com níveis iniciais de hemoglobina mais elevados (> 6,8 g/dl ou > 4,25 mmol/l).

#### ***Anemia em doentes com insuficiência renal crónica antes de iniciar a diálise ou a fazer diálise peritoneal***

A segurança e eficácia de Silapo em doentes com insuficiência renal crónica com anemia, antes do início da diálise ou em diálise peritoneal não foram estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis para a utilização subcutânea de epoetina alfa nestas populações estão descritos na secção 5.1, embora não possa ser efetuada nenhuma recomendação sobre a posologia.

#### ***Tratamento de doentes pediátricos com anemia induzida por quimioterapia***

A segurança e eficácia de Silapo em doentes pediátricos a receber quimioterapia não foram estabelecidas (ver secção 5.1).

#### ***Tratamento de doentes cirúrgicos pediátricos em programa de pré-doação autóloga***

A segurança e eficácia de Silapo em doentes pediátricos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

#### ***Tratamento de doentes pediátricos sujeitos a cirurgia eletiva ortopédica major***

A segurança e eficácia de Silapo em doentes pediátricos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

#### Modo de administração

Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento.

Antes da utilização, deixar a seringa de Silapo em repouso até atingir a temperatura ambiente. Isto demora, geralmente, entre 15 e 30 minutos.

#### ***Tratamento da anemia sintomática em doentes adultos com insuficiência renal crónica***

Em doentes com insuficiência renal crónica quando está habitualmente acessível um acesso intravenoso (doentes em hemodiálise), é preferível efetuar a administração de Silapo por via intravenosa.

Quando o acesso intravenoso não está acessível de imediato (doentes que não estão ainda em diálise e doentes a fazer diálise peritoneal), Silapo pode ser administrado por injeção subcutânea.

***Tratamento de doentes adultos com anemia induzida por quimioterapia***

Silapo deve ser administrado por injeção subcutânea.

***Tratamento de doentes cirúrgicos adultos em programas de pré-doação autóloga***

Silapo deve ser administrado por via intravenosa.

***Tratamento de doentes adultos que vão ser sujeitos a cirurgia eletiva ortopédica major***

Silapo deve ser administrado através de injeção subcutânea.

***Tratamento de doentes adultos com SMD de risco baixo ou intermédio 1***

Silapo deve ser administrado por injeção subcutânea.

***Tratamento da anemia sintomática em doentes pediátricos com insuficiência renal crónica em hemodiálise***

Nos doentes pediátricos com insuficiência renal crónica quando está habitualmente disponível um acesso intravenoso (doentes em hemodiálise), é preferível a administração de Silapo por via intravenosa.

***Administração intravenosa***

A dose deve ser administrada durante, pelo menos, um a cinco minutos, dependendo da dose total. Em doentes submetidos a hemodiálise, a injeção pode ser administrada em bolus durante a sessão de diálise, através de um acesso venoso adequado na linha de diálise. Em alternativa, a injeção pode ser administrada no final da sessão de diálise utilizando a agulha da fistula, seguida de lavagem com 10 ml de solução salina isotónica para assegurar a difusão satisfatória do medicamento para a circulação (ver Posologia, **Doentes adultos em hemodiálise**).

Para os doentes que reagem ao tratamento com sintomas de tipo gripal é preferível uma administração mais lenta (ver secção 4.8).

Não administrar Silapo por perfusão intravenosa ou misturado com outras soluções de medicamentos (ver secção 6.6 para mais informação).

***Administração subcutânea***

Geralmente, não se deve exceder o volume máximo de 1 ml por local de injeção. No caso de volumes superiores, é necessário escolher mais do que um local para efetuar a injeção.

As injeções são administradas nos membros ou na parede abdominal anterior.

Nos casos em que o médico considere que o doente ou o prestador de cuidados pode administrar, por si próprio, Silapo por via subcutânea de forma segura e eficaz, devem ser fornecidas indicações adequadas quanto à posologia e administração.

Tal como com todos os outros medicamentos injetáveis, deve verificar-se que não existem partículas na solução ou alteração da cor.

As “Instruções sobre como injetar Silapo a si próprio” podem ser encontradas na secção 3 do folheto informativo.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Os doentes que desenvolvem Aplasia Eritroide Pura (AEP) após tratamento com qualquer eritropoetina não devem receber Silapo ou qualquer outra eritropoetina (ver secção 4.4).

Hipertensão descontrolada.

Todas as contraindicações associadas a programas de pré-doação autóloga de sangue devem ser respeitadas em doentes a receber Silapo.

A utilização de Silapo em doentes com cirurgia eletiva ortopédica major e que não estão a participar num programa de pré-doação autólogo de sangue está contraindicada em doentes com doença coronária grave, doença arterial periférica, doença da artéria carotídea ou doença vascular cerebral, incluindo doentes com antecedentes de enfarte do miocárdio recente ou acidente vascular cerebral.

Doentes cirúrgicos que, por qualquer razão, não podem receber profilaxia antitrombótica adequada.

#### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

##### *Informações gerais*

Em todos os doentes a receber Silapo, a tensão arterial deve ser monitorizada de perto e controlada, conforme necessário. Silapo deve ser utilizada com precaução na presença de hipertensão não tratada, inadequadamente tratada ou dificilmente controlável. Pode ser necessário adicionar ou aumentar o tratamento anti-hipertensivo. Se a tensão arterial não puder ser controlada, o tratamento com Silapo deve ser interrompido.

Durante o tratamento com epoetina alfa, em doentes com tensão arterial previamente normal ou baixa, também ocorreram crises hipertensivas com encefalopatia e convulsões, com necessidade de atenção imediata de um médico e de cuidados médicos intensivos. Deve ser dada atenção particular a cefaleias súbitas e penetrantes do tipo enxaqueca como possível sinal de alarme (ver secção 4.8).

Silapo deve ser usado com precaução em doentes com epilepsia, história de convulsões ou condições médicas associadas a uma predisposição para atividade convulsiva, tais como infeções do SNC e metástases cerebrais.

Silapo deve ser usado com precaução em doentes com insuficiência hepática crónica. A segurança de Silapo não foi estabelecida em doentes com disfunção hepática.

Tem sido observada uma incidência aumentada de acontecimentos vasculares trombóticos (AVT) em doentes a receber AEE (ver secção 4.8). Estes incluem trombose venosa e arterial e embolismo (incluindo alguns casos fatais), tais como trombose venosa profunda, embolia pulmonar, trombose retiniana e enfarte do miocárdio. Adicionalmente, têm sido notificados acidentes vasculares cerebrais (incluindo enfarte cerebral, hemorragia cerebral e ataques isquémicos transitórios).

O risco notificado destes AVT deve ser cuidadosamente ponderado em relação aos benefícios associados ao tratamento com Silapo, em particular em doentes com fatores de risco preexistentes para AVT, incluindo obesidade e antecedentes de AVT (p. ex., trombose venosa profunda, embolia pulmonar e acidente vascular cerebral).

Em todos os doentes, os níveis de hemoglobina devem ser cuidadosamente monitorizados devido ao potencial aumento de risco de acontecimentos tromboembólicos e resultados fatais quando os doentes são tratados com níveis de hemoglobina acima do intervalo da concentração adequado à indicação de utilização.

Durante o tratamento com Silapo, pode ocorrer um aumento moderado do número de plaquetas, dentro dos valores normais, dependente da dose. Este efeito regride com o tratamento. Além disso, tem sido notificada trombocitemia acima do intervalo normal. Recomenda-se a monitorização regular do número de plaquetas nas primeiras 8 semanas de tratamento.

Todas as outras causas de anemia (deficiência em ferro, ácido fólico ou vitamina B<sub>12</sub>, intoxicação por alumínio, infeção ou inflamação, perda sanguínea, hemólise e fibrose da medula óssea de qualquer origem) devem ser avaliadas e tratadas antes de iniciar a terapêutica com Silapo e no momento da decisão de aumento da dose. Na maioria dos casos, observa-se diminuição dos valores da ferritina

sérica em simultâneo com o aumento do hematócrito. Para garantir uma resposta ótima à Silapo, devem garantir-se níveis de ferro adequados e deve ser administrado suplemento de ferro, se necessário (ver secção 4.2):

- Nos doentes com insuficiência renal crónica, recomenda-se um suplemento de ferro (200 a 300 mg/dia de ferro elementar, por via oral, nos adultos e 100 a 200 mg/dia, por via oral, nos doentes pediátricos), se os níveis séricos de ferritina forem inferiores a 100 ng/ml.
- Nos doentes oncológicos, recomenda-se um suplemento de ferro (200 a 300 mg/dia de ferro elementar, por via oral), se a saturação da transferrina for inferior a 20%.
- Nos doentes em programas de pré-doação autóloga, deve administrar-se um suplemento de ferro (200 mg/dia de ferro elementar, por via oral) deve ser administrado várias semanas antes de iniciar o pré-depósito autólogo, de modo a se alcançarem reservas elevadas de ferro antes de iniciar a terapêutica com Silapo e ao longo da terapêutica com Silapo.
- Nos doentes que vão ser submetidos a cirurgia eletiva ortopédica major, deve administrar-se um suplemento de ferro (200 mg/dia de ferro elementar, por via oral) deve ser administrado ao longo da terapêutica com Silapo. Se possível, o suplemento de ferro deve ser iniciado antes de iniciar a terapêutica com Silapo de modo a se atingirem níveis adequados de reservas de ferro.

Muito raramente, foi observado o desenvolvimento ou a exacerbação de porfíria em doentes tratados com epoetina alfa. Silapo deve ser utilizada com precaução em doentes com porfíria.

Foram notificadas reações cutâneas adversas graves (RCAG), incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e necrólise epidérmica tóxica (NET), que podem ser potencialmente fatais ou fatais, em associação com o tratamento com epoetina. Foram observados casos mais graves com epoetinas de ação prolongada.

Aquando da prescrição, os doentes devem ser alertados para os sinais e sintomas e devem ser cuidadosamente monitorizados quanto à existência de reações cutâneas. Se surgirem sinais e sintomas sugestivos destas reações, Silapo deve ser imediatamente retirado e deve ser considerado um tratamento alternativo.

Caso o doente tenha desenvolvido uma reação cutânea grave, tal como SSJ ou NET, devido à utilização de Silapo, o tratamento com Silapo não deve ser reiniciado nesse doente em qualquer circunstância.

De forma a melhorar a rastreabilidade dos AEE, o nome comercial e o número de lote do AEE, administrado devem ser claramente registados (ou indicados) no processo do doente.

Os doentes só devem trocar de AEE sob supervisão apropriada.

#### Aplasia eritroide pura (AEP)

Foi notificada aplasia eritroide pura (AEP) mediada por anticorpos após meses a anos de tratamento com epoetinas. Têm sido notificados casos em doentes com hepatite C tratados com interferão e ribavirina, em utilização concomitante com AEEs. Silapo não está aprovada no controlo da anemia associada à hepatite C.

Em doentes que evidenciem uma perda súbita de eficácia, caracterizada por uma redução na hemoglobina (1 a 2 g/dl por mês) com uma necessidade aumentada de transfusões, deve efetuar-se uma contagem de reticulócitos e investigar causas típicas de ausência de resposta (por ex., deficiência em ferro, ácido fólico ou vitamina B<sub>12</sub>, intoxicação por alumínio, infeção ou inflamação, perda sanguínea, hemólise e fibrose da medula óssea de qualquer origem).

Uma diminuição paradoxal da hemoglobina e o desenvolvimento de anemia grave associada a uma redução da contagem de reticulócitos deve levar à interrupção imediata do tratamento com Silapo e à realização de testes com anticorpos anti-eripoetina. Deve igualmente ser considerada a realização de um mielograma para o diagnóstico de AEP.

Não deve ser iniciado nenhuma outrotratamento com AEE devido ao risco de reação cruzada.

Tratamento da anemia sintomática em doentes adultos e pediátricos com insuficiência renal crónica  
Os doentes com insuficiência renal crónica tratados com Silapo devem medir os valores da hemoglobina de forma regular até se atingirem um valor estável e, posteriormente, de forma periódica.

Em doentes com insuficiência renal crónica, a taxa de aumento em hemoglobina deverá ser de aproximadamente 1 g/dl (0,62 mmol/l) por mês e não deverá exceder 2 g/dl (1,25 mmol/l) por mês para minimizar o risco de agravamento da hipertensão.

Em doentes com insuficiência renal crónica, a concentração da hemoglobina de manutenção não deve exceder o limite superior do intervalo da concentração de hemoglobina, tal como recomendado na secção 4.2. Em ensaios clínicos, observou-se um aumento do risco de morte e de acontecimentos cardiovasculares graves quando foram administrados AEE para alcançar uma concentração de hemoglobina superior a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Ensaio clínicos controlados não demonstraram benefícios significativos atribuíveis à administração de epoetinas quando a concentração de hemoglobina aumenta para além do nível necessário para controlar os sintomas da anemia e para evitar transfusões sanguíneas.

Deve proceder-se com precaução com o aumento gradual das doses de Silapo em doentes com insuficiência renal crónica, uma vez que doses cumulativas elevadas de epoetina podem estar associadas a um aumento do risco de mortalidade, acontecimentos cardiovasculares e cerebrovasculares graves. Em doentes com uma resposta fraca da hemoglobina às epoetinas, devem ser consideradas explicações alternativas para a fraca resposta (ver secções 4.2 e 5.1).

Os doentes com insuficiência renal crónica tratados com Silapo por via subcutânea devem ser monitorizados regularmente quanto à perda de eficácia, definida como ausência ou diminuição da resposta ao tratamento com Silapo nos doentes que responderam anteriormente a esta terapêutica. Isto caracteriza-se por uma diminuição constante dos níveis de hemoglobina, apesar do aumento da dose de Silapo (ver secção 4.8).

Alguns doentes com intervalos de dosagem mais alargados (superiores a uma vez por semana) de Silapo podem não manter níveis adequados de hemoglobina (ver secção 5.1) e podem necessitar um aumento na dose de Silapo. Os níveis de hemoglobina devem ser monitorizados regularmente.

Ocorreram casos de trombose do *shunt* em doentes em hemodiálise, especialmente em doentes com tendência para hipotensão ou com complicações da fístula arteriovenosa (por ex., estenoses, aneurismas, etc.). Nestes doentes recomenda-se a revisão precoce do *shunt* e profilaxia trombótica através da administração de ácido acetilsalicílico, por exemplo.

Têm sido observados casos isolados de hipercaliemia, embora sem causalidade estabelecida. Os eletrólitos séricos deverão ser monitorizados nos doentes com insuficiência renal crónica. Perante um nível de potássio sérico de elevado ou crescente, para além do tratamento adequado da hipercaliemia, deve considerar-se suspender a administração de Silapo até o nível sérico de potássio ter sido corrigido.

Durante o tratamento com Silapo, é frequentemente necessário um aumento da dose de heparina, durante a hemodiálise, em resultado da elevação dos valores do hematócrito. É possível que ocorra oclusão no sistema de diálise se a heparinização não for adequada.

Com base na informação disponível até à data, a correção da anemia com Silapo em doentes adultos com insuficiência renal ainda não submetidos a diálise não acelera a velocidade de progressão da insuficiência renal.

Tratamento de doentes com anemia induzida por quimioterapia

Os doentes oncológicos tratados com Silapo devem medir os valores da hemoglobina de forma regular até se atingirem um valor estável e, posteriormente, de forma periódica.

As epoetinas são fatores de crescimento que estimulam primariamente a produção de eritrócitos. Pode existir expressão de recetores da eritropoetina na superfície de diversas células tumorais. Tal como para todos os outros fatores de crescimento, existe a preocupação de que as epoetinas possam estimular o crescimento tumoral.

O papel dos AEE na progressão tumoral ou na redução da sobrevivência livre de progressão não pode ser excluído. Em ensaios clínicos controlados, a utilização de epoetina alfa e de outros AEE tem sido associada a uma diminuição do controlo tumoral locorregional ou a uma diminuição da sobrevivência global:

- diminuição do controlo locorregional em doentes com cancro avançado da cabeça e do pescoço submetidos a radioterapia quando administrados para atingir um nível de concentração de hemoglobina superior a 14 g/dl (8,7 mmol/l),
- diminuição da sobrevivência global e aumento das mortes atribuídas à progressão da doença aos 4 meses em doentes com cancro da mama metastizado em quimioterapia quando administrados para atingir um nível de concentração de hemoglobina de 12 a 14 g/dl (7,5 mmol/l a 8,7 mmol/l),
- aumento do risco de morte quando administrado para atingir um nível de concentração de hemoglobina de 12 g/dl (7,5 mmol/l) em doentes com doença maligna ativa que não estejam a ser submetidos nem a quimioterapia nem a radioterapia. Os AEE não estão indicados no tratamento desta população de doentes,
- numa análise primária, observou-se um aumento de 9% no risco de progressão da doença ou morte no grupo de tratamento de referência com epoetina alfa e um aumento de 15% no risco, que não pode ser estatisticamente excluído, nos doentes com cancro da mama metastático a receber quimioterapia, quando administrada para alcançar um intervalo de concentrações de hemoglobina de 10 a 12g/dl (6,2 a 7,5 mmol/l).

Em virtude do acima referido, em algumas situações clínicas, a transfusão sanguínea deverá ser a opção preferida no tratamento da anemia nos doentes com cancro. A decisão de administração do tratamento com eritropoietinas recombinantes deverá basear-se numa avaliação do benefício-risco com a participação do doente individual, em relação ao qual deverá ser considerado o contexto clínico específico. Os fatores a considerar nesta avaliação deverão incluir o tipo de tumor e o seu estadió, o grau de anemia, a expectativa de sobrevivência, o ambiente no qual o doente está a ser tratado e a preferência do doente (ver secção 5.1).

Em doentes oncológicos em quimioterapia, deve considerar-se o intervalo de 2 a 3 semanas entre a administração do AEE e o surgimento de eritrócitos induzidos pela eritropoetina, quando se avalia se o tratamento com Silapo zeta é adequado (doentes em risco de receberem transfusões).

#### Doentes submetidos a cirurgia em programas de pré-doação autóloga

Devem ser respeitadas todas as advertências e precauções especiais associadas aos programas de pré-doação autóloga, especialmente a substituição de volume de rotina.

#### Doentes que vão ser submetidos a cirurgia eletiva ortopédica major

Devem ser sempre utilizadas as boas práticas de controlo sanguíneo no contexto pericirúrgico.

Os doentes que vão ser submetidos a cirurgia eletiva ortopédica major devem receber profilaxia adequada com anticoagulantes, pois podem ocorrer eventos tromboembólicos e vasculares em doentes cirúrgicos, especialmente os que apresentam doença cardiovascular. Para além disto, também deverá ser observada precaução especial em doentes predispostos para o desenvolvimento de trombose venosa profunda (DVTs). Não se pode também excluir a possibilidade de que o tratamento com Silapo, em doentes com um nível de hemoglobina > 13 g/dL (> 8.1 mmol/L), se associe a um aumento de risco de eventos trombóticos e vasculares pós-operatórios. Assim Silapo não deve ser utilizada em doentes com valores iniciais de hemoglobina > 13 g/dL (>8.1 mmol/L).

Este medicamento contém até 0,5 mg fenilalanina em cada unidade de dose. A fenilalanina pode ser para doentes com fenilcetonúria (PKU), uma doença genética rara em que a fenilalanina se acumula porque o seu organismo não a consegue remover adequadamente.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por unidade de dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Não existem provas que indiquem que o tratamento com eritropoetina altere o metabolismo de outros medicamentos.

Os medicamentos que diminuem a eritropoiese podem diminuir a resposta à Silapo.

Uma vez que a ciclosporina se liga aos eritrócitos, existe potencial para interações medicamentosas. Se a Silapo for administrada concomitantemente com a ciclosporina, os níveis séricos da ciclosporina devem ser monitorizados e a dose ciclosporina ajustada à medida que o hematócrito aumenta.

Não existe evidência que indique uma interação entre a Silapo e G-CSF ou GM-CSF em relação à diferenciação hematológica ou proliferação *in vitro* de tecido tumoral obtido por biopsia.

Em doentes adultos do sexo feminino com cancro da mama metastático, a coadministração subcutânea de 40 000 UI/ml de epoetina alfa com 6 mg/kg de trastuzumab não teve qualquer efeito na farmacocinética do trastuzumab.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de epoetina em mulheres grávidas, é limitada ou inexistente. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Por conseguinte, deve utilizar-se Silapo durante a gravidez apenas se o benefício potencial compensar o risco potencial para o feto. A utilização de epoetina zeta não é recomendada em doentes cirúrgicas grávidas a participar numa pré-doação autóloga de sangue.

##### Amamentação

Desconhece-se se a epoetina zeta exógena é excretada no leite humano. Silapo deve ser utilizada com precaução nas mulheres a amamentar. Deve ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com Silapo tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

A utilização de Silapo não é recomendada em doentes cirúrgicas a amamentar a participar num programa de pré-doação autóloga de sangue.

##### Fertilidade

Não existem estudos que avaliem os potenciais efeitos de Silapo na fertilidade masculina ou feminina.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Não foram realizados estudos acerca dos efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

##### Resumo do perfil de segurança

A reação adversa medicamentosa mais frequente durante o tratamento com epoetina alfa é um aumento, dependente da dose, da tensão arterial ou agravamento de hipertensão arterial já existente. Deve ser efetuada a monitorização da tensão arterial, em particular no início da terapêutica (ver secção 4.4).

As reações adversas medicamentosas observadas com mais frequência em ensaios clínicos de epoetina alfa são diarreia, náuseas, vômitos, pirexia e cefaleias. Poderão ocorrer sintomas do tipo gripal, especialmente no início do tratamento.

Foi notificada congestão do trato respiratório, que inclui eventos de congestão do trato respiratório superior, congestão nasal e nasofaringite em estudos com intervalo de dosagem alargada em doentes adultos com insuficiência renal ainda não submetidos a diálise.

Foi observado um aumento de acontecimentos vasculares trombóticos (AVT) em doentes a receber AEE (ver secção 4.4).

#### Lista tabulada de reações adversas

De um total de 3 417 indivíduos em 25 estudos aleatorizados, em dupla ocultação, controlados com placebo ou com cuidados padrão, avaliou-se o perfil de segurança global da epoetina alfa em 2 094 indivíduos anémicos. Foram incluídos 228 indivíduos com insuficiência renal crónica tratados com epoetina alfa em 4 estudos na insuficiência renal crónica (2 estudos em pré-diálise [N = 131 indivíduos com insuficiência renal crónica expostos] e 2 a fazerem diálise [N = 97 indivíduos com insuficiência renal crónica expostos]); 1 404 indivíduos com cancro expostos em 16 estudos de anemia devido a quimioterapia; 147 indivíduos expostos em 2 estudos de doação de sangue autólogo; 213 indivíduos expostos num estudo durante o período pericirúrgico, e 102 indivíduos expostos em 2 estudos de síndromes mielodisplásicas. As reações adversas notificadas por  $\geq 1\%$  dos indivíduos tratados com epoetina alfa nestes ensaios estão apresentadas na tabela abaixo.

Estimativa de frequência: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), muito raros ( $< 1/10\ 000$ ), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

<b>Classe de sistemas de órgãos MedDRA (CSO)</b>	<b>Reação Adversa (Nível de termo preferencial)</b>	<b>Frequência</b>
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>	Aplasia eritrocitária pura <sup>3</sup> Trombocitose	Raros
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>	Hipercalcemia <sup>1</sup>	Pouco frequentes
<i>Doenças do sistema imunitário</i>	Reações de hipersensibilidade <sup>3</sup>	Pouco frequentes
	Reação anafilática <sup>3</sup>	Raro
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	Cefaleias	Frequentes
	Convulsões	Pouco frequentes
<i>Vasculopatias</i>	Hipertensão, trombose arterial e venosa <sup>2</sup>	Frequentes
	Crise hipertensivas <sup>3</sup>	Desconhecido
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>	Tosse	Frequentes
	Congestão do trato respiratório	Pouco frequentes
<i>Doenças gastrointestinais</i>	Diarreia, náusea, vômito	Muito frequentes
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>	Erupções cutâneas	Frequentes
	Urticária <sup>3</sup>	Pouco frequentes
	Edema Angioneurótico <sup>3</sup>	Desconhecido
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>	Artralgia, dor óssea, mialgia, dor nas extremidades	Frequentes
<i>Afeções congénitas, familiares e genéticas</i>	Porfíria aguda <sup>3</sup>	Raros
<i>Perturbações gerais e alterações</i>	Pirexia	Muito frequentes

Classe de sistemas de órgãos MedDRA (CSO)	Reação Adversa (Nível de termo preferencial)	Frequência
<i>no local de administração</i>	Arrepios, sintomas do tipo gripal, reação no local de injeção, edema periférico	Frequentes
	Ineficácia do fármaco <sup>3</sup>	Desconhecido
<i>Exames complementares de diagnóstico</i>	Anticorpo anti-eritropoetina	Raros

<sup>1</sup> Frequente em diálises

<sup>2</sup> Inclui acontecimentos arteriais e venosos, fatais e não fatais, tais como trombose venosa profunda, embolia pulmonar, trombose da retina, trombose arterial (incluindo enfarte do miocárdio), acidente cerebrovascular (incluindo enfarte cerebral e hemorragia cerebral), ataque isquémico transitório e trombose de *shunt* (incluindo o equipamento de diálise) e trombose de *shunt* em aneurisma arteriovenoso.

<sup>3</sup> Referidas na subsecção abaixo e/ou na secção 4.4.

#### Descrição de reações adversas selecionadas

Foram notificadas reações de hipersensibilidade, incluindo casos de erupção cutânea (incluindo urticária), reações anafiláticas e edema angioneurótico (ver secção 4.4).

Foram notificadas reações cutâneas adversas graves (RCAG), incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e necrólise epidérmica tóxica (NET), que podem ser fatais, ou potencialmente fatais, em associação com o tratamento com epoetina (ver secção 4.4).

Durante o tratamento com epoetina alfa, em doentes com tensão arterial previamente normal ou baixa, também ocorreram crises hipertensivas com encefalopatia e convulsões, com necessidade de atenção imediata de um médico e de cuidados médicos intensivos. Deve ser dada atenção particular a cefaleias súbitas e penetrantes do tipo enxaqueca como possível sinal de alarme (ver secção 4.4).

Foi reportada muito raramente aplasia eritroide pura mediada por anticorpos em <1/10 000 casos por doente-ano após meses a anos de tratamento com epoetinas (ver secção 4.4). Foram notificados mais casos com a administração por via subcutânea (SC) em comparação com a via IV.

#### Doentes adultos com SMD de risco baixo ou intermédio 1

No estudo multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação e controlado por placebo, 4 (4,7%) participantes tiveram EVT (morte súbita, acidente vascular cerebral isquémico, embolia e flebite). Todos os EVT ocorreram no grupo da epoetina alfa e durante as primeiras 24 semanas do estudo. Três EVT foram confirmados e no caso restante (morte súbita), o acontecimento tromboembólico não foi confirmado. Dois participantes tinham fatores de risco significativos (fibrilação auricular, insuficiência cardíaca e tromboflebite).

#### População pediátrica com insuficiência renal crónica em hemodiálise

A exposição de doentes pediátricos com insuficiência renal crónica em hemodiálise proveniente de ensaios clínicos e da experiência pós-comercialização é limitada. Nesta população, não foram notificadas reações adversas específicas da população pediátrica para além das mencionadas anteriormente na tabela anterior, bem como nenhuma que não fosse consistente com a doença subjacente.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

## 4.9 Sobredosagem

A margem terapêutica da eritropoetina é muito larga. A sobredosagem de eritropoetina pode produzir efeitos que são prolongamentos dos efeitos farmacológicos da hormona. Pode efetuar-se a flebotomia se ocorrerem valores da hemoglobina excessivamente altos. Deve ser fornecido cuidado de apoio adicional conforme for necessário.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outras preparações antianémicas, eritropoietina  
Código ATC: B03XA01

Silapo é um medicamento biológico similar. Está disponível informação pormenorizada no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

#### Mecanismos de ação

A eritropoetina (EPO) é uma hormona glicoproteica produzida principalmente pelos rins em resposta à hipoxia e é o regulador chave da produção de eritrócitos. A EPO está envolvida em todas as fases do desenvolvimento eritroide e tem o seu principal efeito ao nível dos precursores eritroides. Após a EPO se ter ligado ao seu recetor na superfície celular, ativa as vias de transdução de sinal que interferem com a apoptose e estimula a proliferação de células eritroides. A EPO humana recombinante (epoetina zeta), expressada em células de ovário de hamster chinês, tem uma sequência de 165 aminoácidos idêntica à da EPO urinária humana; as 2 são indistinguíveis com base em ensaios funcionais. O peso molecular aparente da eritropoietina é de 32 000 a 40 000 dalton.

A eritropoietina é um fator de crescimento que estimula principalmente a produção de eritrócitos. Os recetores da eritropoietina podem ser expressos na superfície de diversas células tumorais.

#### Efeitos Farmacodinâmicos

##### Voluntários saudáveis

Após doses únicas (20 000 UI a 160 000 UI por via subcutânea) de epoetina alfa, foi observada uma resposta dependente da dose para os marcadores de farmacodinâmica investigados, incluindo: reticulócitos, eritrócitos e hemoglobina. Foi observado um perfil de concentração-tempo definido para as alterações percentuais de reticulócitos, apresentando um pico e regresso ao valor basal. Foi observado um perfil menos definido para os eritrócitos e a hemoglobina. No geral, todos os marcadores de farmacodinâmica aumentaram de forma linear com a dose, alcançando uma resposta máxima com os níveis de dose mais elevados.

Estudos farmacodinâmicos adicionais investigaram 40 000 UI uma vez por semana *versus* 150 UI/kg 3 vezes por semana. Apesar das diferenças nos perfis concentração-tempo, a resposta farmacodinâmica (tal como medida pelas alterações nas percentagens de reticulócitos, hemoglobina e eritrócitos totais) foi semelhante entre estes regimes. Estudos adicionais compararam o regime de 40 000 UI uma vez por semana de epoetina alfa com dose quinzenais variando entre 80 000 UI e 120 000 UI por via subcutânea. Em geral, com base nos resultados destes estudos farmacodinâmicos em participantes saudáveis, o regime posológico de 40 000 UI uma vez por semana parece ser mais eficiente em termos de produção de eritrócitos do que os regimes quinzenais, apesar de uma similaridade observada na produção de reticulócitos nos regimes uma vez por semana e quinzenais.

##### Insuficiência renal crónica

A epoetina alfa demonstrou estimular a eritropoiese em doentes anémicos com insuficiência renal crónica, incluindo doentes em diálise e pré-diálise. A primeira evidência de uma resposta à epoetina alfa é um aumento na contagem de reticulócitos no prazo de 10 dias, seguido de aumentos na contagem de eritrócitos, na hemoglobina e no hematócrito, normalmente, no prazo de 2 a 6 semanas. A resposta da hemoglobina varia de doente para doente e poderá ser afetada pelas reservas de ferro e a presença de condições médicas concomitantes.

### Anemia induzida por quimioterapia

A epoetina alfa administrada 3 vezes por semana ou uma vez por semana demonstrou aumentar a hemoglobina e diminuir a necessidade de transfusões após o primeiro mês de terapêutica em doentes oncológicos com anemia a receber quimioterapia.

Num estudo que comparou os regimes posológicos de 150 UI/kg, 3 vezes por semana, e de 40 000 UI, uma vez por semana, em indivíduos saudáveis e em doentes oncológicos com anemia, os perfis de tempo das alterações percentuais de reticulócitos, hemoglobina e eritrócitos totais foram semelhantes entre os dois regimes posológicos, quer em indivíduos saudáveis quer em doentes oncológicos com anemia. As AUC dos respetivos parâmetros farmacodinâmicos foram semelhantes entre os regimes posológicos de 150 UI/kg 3 vezes por semana, e de 40 000 UI, uma vez por semana, nos indivíduos saudáveis e também nos indivíduos oncológicos com anemia.

### Doentes cirúrgicos adultos num programa de pré-doação autóloga

Foi demonstrado que a epoetina alfa estimula a produção de eritrócitos de modo a aumentar a recolha de sangue autólogo, e limitar o declínio da hemoglobina em doentes adultos que vão ser submetidos a cirurgia eletiva major para os quais não se espera que efetuem um pré-depósito de acordo com as suas necessidades totais de sangue no perioperatório. Os maiores efeitos são observados em doentes com hemoglobina baixa ( $\leq 13$  g/dl; 8,1 mmol/l).

### Tratamento de doentes adultos que vão ser submetidos a cirurgia ortopédica eletiva major

Em doentes que vão ser submetidos a cirurgia ortopédica eletiva major com um valor de hemoglobina pré-tratamento  $> 10$  g/dl e  $\leq 13$  g/dl, a epoetina alfa demonstrou diminuir o risco de transfusões alogénicas e acelerar a recuperação eritroide (aumento dos níveis de hemoglobina, dos níveis do hematócrito e das contagens de reticulócitos).

### Eficácia e segurança clínicas

#### Insuficiência renal crónica

A epoetina alfa tem sido estudada em ensaios clínicos em doentes adultos anémicos com insuficiência renal crónica, incluindo doentes em hemodiálise e pré-diálise, para o tratamento da anemia e manutenção do hematócrito dentro do intervalo de concentrações desejado de 30% a 36%.

Em ensaios clínicos, aproximadamente 95% de todos os doentes responderam com um aumento clinicamente significativo do hematócrito com doses iniciais de 50 a 150 UI/kg três vezes por semana. Após aproximadamente dois meses de terapêutica, virtualmente todos os doentes eram independentes de transfusões. Assim que o valor desejado de hematócrito era atingido, a dose de manutenção era individualizada para cada doente.

Nos três maiores ensaios clínicos realizados em doentes adultos em diálise, a mediana da dose de manutenção necessária para manter o hematócrito entre 30% e 36% foi de, aproximadamente, 75 UI/kg, administrada 3 vezes por semana.

Num estudo multicêntrico, em dupla ocultação, controlado por placebo, de qualidade de vida, realizado em doentes com insuficiência renal crónica em hemodiálise, foi demonstrada uma melhoria clínica e estatisticamente significativa em doentes tratados com epoetina alfa comparativamente ao grupo do placebo quando se mediu a fadiga, sintomas físicos, relações e depressão (Questionário de Doença Renal) após seis meses de terapêutica. Os doentes do grupo tratado com epoetina alfa foram também incluídos num estudo de extensão em regime aberto que demonstrou melhorias na qualidade de vida que se mantiveram durante 12 meses adicionais.

### Doentes adultos com insuficiência renal ainda não submetidos a diálise

Em ensaios clínicos realizados em doentes com insuficiência renal crónica não sujeitos a diálise tratados com epoetina alfa, a duração média do tratamento foi de quase 5 meses. Estes doentes responderam ao tratamento com epoetina alfa de uma forma semelhante à observada nos doentes sujeitos a diálise. Os doentes com insuficiência renal crónica não sujeitos a diálise demonstraram um aumento do hematócrito dependente da dose e sustentado quando a epoetina alfa foi administrada quer por via intravenosa quer por via subcutânea. Foram observados taxas de aumento do hematócrito

similares quando a epoetina alfa foi administrada por qualquer uma das vias. Adicionalmente, as doses de epoetina alfa de 75 a 150 UI/kg por semana demonstraram manter um hematócrito de 36% a 38% por um período até seis meses.

Em 2 estudos com intervalos de dose alargados de epoetina alfa (3 vezes por semana, uma vez por semana, uma vez a cada 2 semanas, e uma vez a cada 4 semanas), alguns doentes com intervalos de dose mais alargados não mantiveram níveis adequados de hemoglobina e atingiram o critério de hemoglobina definido pelo protocolo para saída do estudo (0% no grupo com administração uma vez por semana, 3,7% no grupo com administração uma vez a cada 2 semanas, e 3,3% no grupo com administração uma vez a cada 4 semanas).

Um estudo prospetivo aleatorizado (CHOIR) avaliou 1 432 doentes anémicos com insuficiência renal crónica não sujeitos a diálise. Os doentes foram incluídos num tratamento com epoetina alfa que visou atingir níveis de manutenção de hemoglobina de 13,5 g/dl (superior ao nível de concentração de hemoglobina recomendado) ou 11,3 g/dl. Ocorreu um evento cardiovascular major (morte, enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral ou hospitalização devido a insuficiência cardíaca congestiva) entre 125 (18%) dos 715 doentes do grupo com níveis de hemoglobina mais elevados em comparação com 97 (14%) de 717 doentes do grupo com níveis de hemoglobina mais baixos (taxa de risco [TR] 1,3, IC 95%: 1,0; 1,7,  $p = 0,03$ ).

Foram realizadas análises post-hoc agrupadas de estudos clínicos de AEEs em doentes com insuficiência renal crónica (doentes em diálise, que não estão em diálise, diabéticos e não-diabéticos). Foi observada uma tendência para o aumento das estimativas de risco para a mortalidade por todas as causas, acontecimentos cardiovasculares e cerebrovasculares associados a doses cumulativas de AEE superiores independentes do estado de diabetes ou diálise observado (ver secção 4.2 e 4.4).

#### Tratamento de doentes com anemia induzida por quimioterapia

A epoetina alfa foi estudada em ensaios clínicos em doentes adultos oncológicos anémicos com tumores linfóides e sólidos, e em doentes a tomar vários regimes de quimioterapia, incluindo regimes com e sem platina. Nestes ensaios, a epoetina alfa administrada 3 vezes por semana ou uma vez por semana, demonstrou aumentar a hemoglobina e diminuir as necessidades de transfusão após o primeiro mês de tratamento em doentes oncológicos com anemia. Em alguns estudos, a fase de dupla ocultação foi seguida de uma fase aberta, durante a qual todos os doentes receberam epoetina alfa, tendo-se observado a manutenção do efeito.

A evidência disponível sugere que os doentes com tumores malignos hematológicos e tumores sólidos respondem de forma equivalente ao tratamento com epoetina alfa, e que os doentes com ou sem infiltração tumoral da medula óssea respondem de forma equivalente ao tratamento com epoetina alfa. Foi demonstrada uma intensidade de quimioterapia comparável nos grupos de epoetina alfa e de placebo em ensaios de quimioterapia, através de uma área sob a curva de neutrófilos versus tempo similar em doentes tratados com epoetina alfa e doentes tratados com placebo, bem como uma proporção similar de doentes em grupos tratados com epoetina alfa e com placebo cuja contagem absoluta de neutrófilos desceu abaixo de 1 000 e 500 células/ $\mu\text{L}$ .

Num ensaio prospetivo, aleatorizado, em dupla ocultação e controlado com placebo, que incluiu 375 doentes anémicos com vários tumores malignos não mielóides em quimioterapia não-platínica, demonstrou-se uma significativa redução dos sintomas relacionados com anemia (ex: fadiga, diminuição da energia e redução da atividade), medidas pelos seguintes instrumentos e escalas: escala geral de Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia (FACT-An), escala da fadiga FACT-An e Cancer Linear Analogue Scale (CLAS). Dois outros ensaios de menores dimensões, aleatorizados e controlados com placebo, não permitiram demonstrar melhoria significativa nos parâmetros de qualidade de vida nas escalas EORTC-QLQ-C30 ou CLAS, respetivamente.

A sobrevivência e a progressão tumoral foram avaliadas em cinco grandes estudos controlados envolvendo um total de 2 833 doentes, dos quais quatro foram estudos clínicos em dupla ocultação e controlados com placebo e o outro foi um estudo aberto. Os estudos tanto recrutaram doentes a receber tratamento de quimioterapia (dois estudos), como doentes para os quais os agentes estimuladores da

eritropoiese não estavam indicados: anemia em doentes oncológicos que não estavam a receber quimioterapia e doentes oncológicos com cancro na cabeça e pescoço a receber radioterapia. O nível de concentração de hemoglobina desejado em dois dos estudos foi > 13 g/dl (8,1 mmol/l); nos outros três estudos foi de 12 a 14 g/dl (7,5 a 8,7 mmol/l). No estudo aberto não houve diferenças na sobrevivência global entre os doentes em tratamento com eritropoetina humana recombinante e os doentes controlo. Nos quatro estudos controlados com placebo, as taxas de risco para a sobrevivência global variaram entre 1,25 e 2,47 a favor dos doentes controlo. Estes estudos demonstraram uma mortalidade excessiva inexplicável consistente e estatisticamente significativa, em doentes com anemia associada a vários cancros comuns que receberam eritropoetina humana recombinante comparativamente aos controlos. O resultado da sobrevivência global nos ensaios não podem ser explicados satisfatoriamente devido às diferenças na incidência de trombozes e suas complicações entre os doentes a receber tratamento com eritropoetina humana recombinante e os doentes do grupo controlo.

A análise de dados de doentes foi realizada em mais de 13900 doentes oncológicos (sujeitos a quimioterapia, radioterapia, quimioradioterapia ou não sujeitos a terapêutica) participantes em 53 ensaios clínicos controlados, envolvendo várias epoetinas. A meta-análise dos dados de sobrevivência global resultou numa taxa de risco estimada de 1,06 a favor dos doentes controlo (IC 95%: 1,00; 1,12; 53 ensaios e 13 933 doentes) e para os doentes oncológicos submetidos a quimioterapia, a taxa de risco de sobrevivência global foi de 1,04 (IC 95%: 0,97; 1,11; 38 ensaios clínicos e 10 441 doentes). Os dados de meta-análise também indicaram um aumento significativo, permanente, do risco relativo de acontecimentos vasculares trombóticos em doentes oncológicos a receber tratamento com eritropoetina humana recombinante (ver secção 4.4).

Foi realizado um estudo aleatorizado, aberto, multicêntrico em 2 098 mulheres anémicas, com cancro da mama metastático, que receberam quimioterapia em primeira e segunda linha. Este foi um estudo de não-inferioridade desenhado para excluir um aumento de 15% no risco da progressão tumoral ou morte, no grupo de tratamento de referência com epoetina alfa, comparado com o tratamento de referência em isolado. De acordo com a avaliação do investigador quanto à progressão da doença, a sobrevivência livre de progressão (SLP), à data do fecho dos dados clínicos, foi de 7,4 meses em cada grupo (HR 1,09; IC 95%: 0,99; 1,20), indicando que o objetivo do estudo não foi cumprido. O número de doentes que recebeu transfusões sanguíneas foi significativamente menor no grupo de tratamento de referência com epoetina alfa (5,8% versus 11,4%); no entanto, significativamente mais doentes apresentaram eventos vasculares trombóticos no grupo de tratamento de referência com epoetina alfa (2,8% versus 1,4%). Na análise final foram notificadas 1 653 mortes. A mediana da sobrevida global no grupo do tratamento de referência com epoetina alfa foi de 17,8 meses em comparação com 18,0 meses no grupo do tratamento de referência em isolado (HR 1,07, IC 95%: 0,97; 1,18). O tempo para a progressão (TPP) mediano, com base na progressão da doença (PD) determinada pelo investigador, foi de 7,5 meses no grupo do tratamento de referência com epoetina alfa e de 7,5 meses no grupo do tratamento de referência em isolado (HR 1,099, IC 95%: 0,998; 1,210). O TPP mediano com base na PD determinada pelo investigador foi de 8,0 meses no grupo do tratamento de referência com epoetina alfa e de 8,3 meses no grupo do tratamento de referência em isolado (HR 1,033, IC 95%: 0,924; 1,156).

#### Programa de pré-doação autóloga

O efeito da epoetina alfa para facilitar a doação autóloga de sangue em doentes com hematócrito baixo ( $\leq 39\%$  e sem anemia subjacente devido a deficiência em ferro) que vão ser submetidos a uma cirurgia ortopédica major foi avaliada num estudo controlado por placebo, de dupla-ocultação, realizado em 204 doentes, e num estudo controlado por placebo com ocultação única realizado em 55 doentes.

No estudo de dupla-ocultação, os doentes foram tratados com 600 UI/kg de epoetina alfa ou placebo, por via intravenosa, uma vez por dia, em cada 3 a 4 dias durante o período de 3 semanas (total de 6 doses). Em média, os doentes tratados com epoetina alfa foram capazes de efetuar um pré-depósito de significativamente mais unidades de sangue (4,5 unidades) do que os doentes tratados com placebo (3,0 unidades).

No estudo de ocultação única, os doentes foram tratados com 300 UI/kg ou 600 UI/kg de epoetina alfa ou placebo, por via intravenosa, uma vez por dia, em cada 3 a 4 dias durante 3 semanas (total de 6

doses). Os doentes tratados com epoetina alfa também foram capazes de efetuar um pré-depósito de significativamente mais unidades de sangue (300 UI/kg de epoetina alfa = 4,4 unidades; 600 UI/kg de epoetina alfa = 4,7 unidades) do que os doentes tratados com placebo (2,9 unidades).

O tratamento com epoetina alfa reduziu o risco de exposição ao sangue alogénico em 50% em comparação com doentes que não receberam epoetina alfa.

#### Cirurgia eletiva ortopédica

O efeito da epoetina alfa (300 UI/kg ou 100 UI/kg) na exposição à transfusão de sangue alogénicos foi avaliado num ensaio clínico em dupla-ocultação, controlado por placebo, realizado em doentes adultos sem deficiência em ferro que vão ser submetidos a uma cirurgia ortopédica eletiva major à anca ou joelho. A epoetina alfa foi administrada por via subcutânea durante os 10 dias anteriores à cirurgia, no dia da cirurgia e durante quatro dias após a mesma. Os doentes foram estratificados de acordo com o nível inicial de hemoglobina ( $\leq 10$  g/dl,  $> 10$  a  $\leq 13$  g/dl e  $> 13$  g/dl).

A dose de 300 UI/kg de epoetina alfa reduziu significativamente o risco de transfusão alogénica em doentes com níveis de hemoglobina pré-tratamento de  $> 10$  a  $\leq 13$  g/dl. A percentagem de doentes que necessitaram de transfusão foi de 16% com 300 UI/kg de epoetina alfa, 23% com 100 UI/kg de epoetina alfa e 45% com placebo.

Um ensaio clínico aberto, de grupos paralelos, realizado em doentes adultos sem deficiência em ferro com níveis de hemoglobina pré-tratamento de  $\geq 10$  a  $\leq 13$  g/dl que vão ser submetidos a cirurgia ortopédica major à anca ou joelho, comparou 300 UI/kg de epoetina alfa administrados diariamente, por via subcutânea, durante 10 dias antes da cirurgia, no dia da cirurgia e durante 4 dias após a cirurgia com 600 UI/kg de epoetina alfa, administrados uma vez por semana, por via subcutânea, durante 3 semanas antes da cirurgia e no dia da cirurgia.

Desde o período de pré-tratamento até à pré-cirurgia, o aumento médio de hemoglobina no grupo de 600 UI/kg semanal (1,44 g/dl) foi duas vezes superior ao observado no grupo com 300 UI/kg diários (0,73 g/dl). Os níveis médios de hemoglobina foram similares entre os dois grupos de tratamento ao longo do período pós-cirurgia.

A resposta eritropoiética observada em ambos os grupos de tratamento deu origem a taxas de transfusão similares (16% no grupo com 600 UI/kg semanalmente e 20% no grupo com 300 UI/kg diariamente).

#### Tratamento de doentes adultos com SMD de risco baixo ou intermédio 1

Um estudo multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação e controlado por placebo avaliou a eficácia e a segurança da epoetina alfa em participantes adultos anémicos com SMD de risco baixo ou intermédio 1.

Os participantes foram estratificados por nível de eritropoetina sérica (EPOs) e exposição a transfusão prévia no momento da seleção. As principais características basais do estrato  $< 200$  mU/ml são apresentadas na tabela abaixo.

<b>Características basais dos participantes com EPOs &lt; 200 mU/ml na Seleção</b>		
	Aleatorizados	
	Epoetina alfa	Placebo
Total (N) <sup>b</sup>	85 <sup>a</sup>	45
EPOs na Seleção < 200 mU/ml (N)	71	39
Hemoglobina (g/l)		
N	71	39
Média	92,1 (8,57)	92,1 (8,51)
Mediana	94,0	96,0
Intervalo	(71; 109)	(69; 105)
IC 95% da média	(90,1; 94,1)	(89,3; 94,9)
Transfusões prévias		
N	71	39
Sim	31 (43,7%)	17 (43,6%)
Unidades de eritrócitos ≤ 2	16 (51,6%)	9 (52,9%)
Unidades de eritrócitos > 2 e ≤ 4	14 (45,2%)	8 (47,1%)
Unidades de eritrócitos > 4	1 (3,2%)	0
Não	40 (56,3%)	22 (56,4%)
<sup>a</sup> um participante não dispunha de dados da EPOs		
<sup>b</sup> no estrato ≥ 200 mU/ml existiam 13 participantes no grupo da epoetina alfa e 6 participantes no grupo do placebo		

A resposta eritroide foi definida de acordo com os critérios de 2006 do Grupo de Trabalho Internacional (IWG) como um aumento da hemoglobina  $\geq 1,5$  g/dl em relação à linha de base ou uma redução das unidades de eritrócitos transfundidas de um número absoluto de, pelo menos, 4 unidades a cada 8 semanas, em comparação com as 8 semanas anteriores à linha de base, e uma duração da resposta de, pelo menos, 8 semanas.

Durante as primeiras 24 semanas do estudo foi demonstrada resposta eritroide em 27/85 (31,8%) dos participantes do grupo da epoetina alfa em comparação com 2/45 (4,4%) dos participantes no grupo do placebo ( $p < 0,001$ ). Todos os participantes que apresentaram resposta encontravam-se no estrato com EPOs < 200 mU/ml durante a seleção. Neste estrato, 20/40 (50%) participantes sem transfusões prévias apresentaram resposta eritroide durante as primeiras 24 semanas, em comparação com 7/31 (22,6%) participantes com transfusões prévias (dois participantes com transfusões prévias alcançaram o parâmetro de avaliação primário baseado na redução de unidades de eritrócitos transfundidas de um número absoluto de, pelo menos, 4 unidades a cada 8 semanas, em comparação com as 8 semanas anteriores ao início do estudo).

A mediana do tempo desde o início do estudo até à primeira transfusão foi significativamente superior do ponto de vista estatístico no grupo da epoetina alfa em comparação com o grupo do placebo (49 vs. 37 dias,  $p = 0,046$ ). Após 4 semanas de tratamento, o tempo até à primeira transfusão foi ainda superior no grupo da epoetina alfa (142 vs. 50 dias,  $p = 0,007$ ). A percentagem de participantes transfundidos no grupo da epoetina alfa diminuiu de 51,8% nas 8 semanas anteriores à linha de base para 24,7% entre as semanas 16 e 24, em comparação com o grupo do placebo, que apresentou um aumento da taxa de transfusão de 48,9% para 54,1% durante o mesmo período de tempo.

### População pediátrica

#### Insuficiência renal crónica

A epoetina alfa foi avaliada num estudo clínico aberto, não aleatorizado, de intervalo de dose aberto, com duração de 52 semanas, realizado em doentes pediátricos com insuficiência renal crónica sujeitos a hemodiálise. A mediana das idades dos doentes incluídos no estudo foi de 11,6 anos (intervalo de 0,5 a 20,1 anos).

A epoetina alfa foi administrada numa dose de 75 UI/kg/semana, por via intravenosa, dividida em 2 ou 3 doses pós-diálise, titulada em 75 UI/kg/semana em intervalos de 4 semanas (até um máximo de 300 UI/kg/semana), de modo a atingir um aumento de hemoglobina de 1 g/dL/mês. O intervalo desejado de concentrações de hemoglobina foi de 9,6 a 11,2 g/dL. Oitenta e um por cento dos doentes

atingiram o nível desejado de concentração de hemoglobina. A mediana do tempo até atingir o valor desejado foi de 11 semanas e a mediana da dose para atingir o valor desejado foi de 150 UI/kg/semana. Dos doentes que atingiram o valor desejado, 90% conseguiram-no com um regime posológico de 3 vezes por semana.

Após 52 semanas, 57% dos doentes permaneceu no estudo recebendo uma dose mediana de 200 UI/kg/semana.

Os dados clínicos relativos à administração subcutânea em crianças são limitados. Em 5 pequenos estudos, abertos, não controlados (o número de doentes variou de 9-22, N total = 72), a epoetina alfa foi administrada por via subcutânea em crianças em doses iniciais de 100 UI/kg/semana a 150 UI/kg/semana, com a possibilidade de aumentos até 300 UI/kg/semana. Nestes estudos, a maioria eram doentes pré-diálise (N = 44), 27 doentes estavam em diálise peritoneal e 2 estavam em hemodiálise com intervalo de idade compreendido entre os 4 meses e os 17 anos. No geral, estes estudos têm limitações metodológicas, mas o tratamento foi associado a tendências positivas relativamente a níveis mais elevados de hemoglobina. Não foram reportados efeitos adversos inesperados (ver secção 4.2).

#### *Anemia induzida por quimioterapia*

A epoetina alfa 600 UI/kg (administrada por via intravenosa ou por via subcutânea, uma vez por semana) foi avaliada num estudo de 16 semanas, aleatorizado, duplamente cego, controlado por placebo, e num estudo de 20 semanas, aleatorizado, controlado, aberto, em doentes pediátricos anémicos a receber quimioterapia mielossupressora para o tratamento de várias neoplasias malignas não mielóides infantis.

No estudo de 16 semanas (n = 222), nos doentes tratados com epoetina alfa, não houve efeito estatisticamente significativo nas pontuações reportadas pelos doentes, ou pelos pais de acordo com o Inventário da Qualidade de Vida Pediátrica ou do Módulo Oncológico, em comparação com placebo (resultado primário de eficácia). Adicionalmente, não houve diferença estatística entre a proporção de doentes que necessitam de transfusões sanguíneas entre o grupo da epoetina alfa e o grupo de placebo.

No estudo de 20 semanas (n = 225), não foi observada uma diferença significativa nos resultados primários de eficácia, ou seja, a proporção de doentes que necessitou de transfusão sanguínea após o dia 28 (62% dos doentes em epoetina alfa versus 69% dos doentes em terapêutica padrão).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção

Após injeção subcutânea, os níveis séricos da eritropoetina atingem um pico entre 12 e 18 horas após a dose. Não ocorreu acumulação após administração de doses múltiplas de 600 UI/kg por via subcutânea, semanalmente.

A biodisponibilidade absoluta da eritropoetina injetável por via subcutânea é de aproximadamente 20% em indivíduos saudáveis.

### Distribuição

O volume de distribuição médio foi de 49,3 ml/kg após doses intravenosas de 50 e 100 UI/kg em indivíduos saudáveis. Após a administração intravenosa de eritropoetina em indivíduos com insuficiência renal crónica, o volume de distribuição variou entre 57-107 ml/kg após administração de dose única (12 UI/kg) a 42-64 ml/kg após administração de doses múltiplas (48-192 UI/kg), respetivamente. Assim sendo, o volume de distribuição é ligeiramente superior à do espaço plasmático.

### Eliminação

A semivida da eritropoetina após administração de doses múltiplas, por via intravenosa, é de, aproximadamente, 4 horas em indivíduos saudáveis. A semivida para a via subcutânea estima-se ser de, aproximadamente, 24 horas em indivíduos saudáveis.

A CL/F média para os regimes posológicos de 150 UI/kg, 3 vezes por semana, e 40 000 UI, uma vez por semana, em indivíduos saudáveis foi de 31,2 e 12,6 mL/h/kg, respetivamente. A CL/F média para os regimes posológicos de 150 UI/kg, 3 vezes por semana, e 40 000 UI, uma vez por semana, em doentes oncológicos com anemia foi de 45,8 e 11,3 mL/h/kg, respetivamente. Na maioria dos indivíduos oncológicos com anemia sujeitos a quimioterapia cíclica, a CL/F foi mais baixa após doses subcutâneas de 40 000 UI, uma vez por semana, e 150 UI/kg, 3 vezes por semana, em comparação com os valores obtidos em indivíduos saudáveis.

#### Linearidade/não linearidade

Em indivíduos saudáveis, foi observado um aumento proporcional à dose nas concentrações séricas da eritropoetina após administração intravenosa de 150 e 300 UI/kg, 3 vezes por semana. A administração de doses únicas de 300 a 2 400 UI/kg de eritropoetina, por via subcutânea, deu origem a uma relação linear entre a  $C_{max}$  média e a dose e entre a AUC média e a dose. Foi observada uma relação inversa entre a depuração aparente e a dose em indivíduos saudáveis.

Num estudo para explorar a extensão do intervalo posológico (40 000 UI uma vez por semana e 80 000, 100 000 e 120 000 UI quinzenalmente), foi observada uma relação linear mas não proporcional à dose entre a  $C_{max}$  média a dose, e entre a AUC média e a dose no estado estacionário.

#### Relações farmacocinéticas/farmacodinâmicas

As eritropoietina exibem um efeito relacionado com a dose nos parâmetros hematológicos, o qual é independente da via de administração.

#### População pediátrica

Foi notificada uma semivida de, aproximadamente, 6,2 a 8,7 horas em doentes pediátricos com insuficiência renal crónica após uma administração de dose múltiplas de eritropoetina por via intravenosa. O perfil farmacocinético das eritropoietinas em crianças e adolescentes parece ser similar aos dos adultos.

Os dados farmacocinéticos em recém-nascidos são limitados.

Um estudo de 7 recém-nascidos prematuros com baixo peso ao nascimento e 10 adultos saudáveis em que a eritropoetina foi administrada intravenosamente sugeriu que o volume de distribuição foi aproximadamente 1,5 a 2 vezes superior nos recém-nascidos prematuros do que nos adultos saudáveis, e a depuração foi cerca de 3 vezes superior nos recém-nascidos prematuros do que em adultos saudáveis.

#### Compromisso renal

Em doentes com insuficiência renal crónica, a semivida de eritropoetina administrada por via intravenosa é ligeiramente prolongada, aproximadamente 5 horas, em comparação com indivíduos saudáveis.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Em estudos toxicológicos de dose repetida em cães e ratos, mas não em macacos, o tratamento com epoetina alfa foi associado ao aparecimento de fibrose da medula óssea subclínica. A fibrose da medula óssea é uma complicação conhecida da insuficiência renal crónica no homem e pode estar relacionada com hiperparatiroidismo secundário ou com fatores desconhecidos. A incidência da fibrose da medula óssea não aumentou num estudo com doentes em hemodiálise que foram tratados com epoetina alfa durante 3 anos, em comparação com um grupo de controlo de doentes em diálise que não foram tratados com epoetina alfa.

A epoetina alfa não induz os testes de mutagenicidade em bactérias (Teste de Ames), aberrações cromossómicas nas células de mamíferos, micronúcleos em ratinhos ou mutação genética no locus HGPRT.

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade crónica. Descrições contraditórias existentes na literatura, baseadas em resultados *in vitro* em amostras de tumores humanos, sugerem que as eritropoetinas podem desempenhar um papel como proliferador tumoral. Esta situação tem um significado incerto no contexto clínico.

Em culturas celulares de células da medula óssea humana, a epoetina alfa estimula a eritropoiese especificamente, não afetando a leucopoiese. Não se conseguiram detetar ações citotóxicas da epoetina alfa sobre as células da medula óssea.

Em estudos animais, a epoetina alfa demonstrou diminuir o peso corporal fetal, atrasar a ossificação e aumentar a mortalidade fetal quando administrado em doses semanais de, aproximadamente, 20 vezes a dose semanal recomendada nos humanos. Estas alterações são interpretadas como sendo secundárias à diminuição do ganho do peso corporal materno, sendo o significado para os humanos desconhecido dados os níveis de dose terapêuticos.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Fosfato dissódico di-hidratado  
Fosfato monossódico di-hidratado  
Cloreto de sódio  
Cloreto de cálcio di-hidratado  
Polissorbato 20  
Glicina  
Leucina  
Isoleucina  
Treonina  
Ácido glutâmico  
Fenilalanina  
Água para preparações injetáveis  
Hidróxido de sódio (regulador de pH)  
Ácido clorídrico (regulador de pH)

### **6.2 Incompatibilidades**

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

### **6.3 Prazo de validade**

30 meses

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C). Este intervalo de temperatura deve ser rigorosamente mantido até à administração ao doente.

Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Durante a utilização em ambulatório, o medicamento pode ser retirado do frigorífico, sem voltar a ser colocado, durante um período máximo de 3 dias a uma temperatura não superior a 25°C. Se o medicamento não tiver sido utilizado no fim deste período, deve ser eliminado

Não congelar ou agitar.

## 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

### Silapo 1 000 UI/0,3 ml solução injetável em seringa pré-cheia

0,3 ml de solução injetável em seringa pré-cheia de vidro do tipo I com uma agulha fixa em aço e um êmbolo com revestimento PTFE com ou sem proteção de agulha.  
Cada embalagem contém 1 ou 6 seringas pré-cheias.

### Silapo 2 000 UI/0,6 ml solução injetável em seringa pré-cheia

0,6 ml de solução injetável em seringa pré-cheia de vidro do tipo I com uma agulha fixa em aço e um êmbolo com revestimento PTFE com ou sem proteção de agulha.  
Cada embalagem contém 1 ou 6 seringas pré-cheias.

### Silapo 3 000 UI/0,9 ml solução injetável em seringa pré-cheia

0,9 ml de solução injetável em seringa pré-cheia de vidro do tipo I com uma agulha fixa em aço e um êmbolo com revestimento PTFE com ou sem proteção de agulha.  
Cada embalagem contém 1 ou 6 seringas pré-cheias.

### Silapo 4 000 UI/0,4 ml solução injetável em seringa pré-cheia

0,4 ml de solução injetável em seringa pré-cheia de vidro do tipo I com uma agulha fixa em aço e um êmbolo com revestimento PTFE com ou sem proteção de agulha.  
Cada embalagem contém 1 ou 6 seringas pré-cheias.

### Silapo 5 000 UI/0,5 ml solução injetável em seringa pré-cheia

0,5 ml de solução injetável em seringa pré-cheia de vidro do tipo I com uma agulha fixa em aço e um êmbolo com revestimento PTFE com ou sem proteção de agulha.  
Cada embalagem contém 1 ou 6 seringas pré-cheias.

### Silapo 6 000 UI/0,6 ml solução injetável em seringa pré-cheia

0,6 ml de solução injetável em seringa pré-cheia de vidro do tipo I com uma agulha fixa em aço e um êmbolo com revestimento PTFE com ou sem proteção de agulha.  
Cada embalagem contém 1 ou 6 seringas pré-cheias.

### Silapo 8 000 UI/0,8 ml solução injetável em seringa pré-cheia

0,8 ml de solução injetável em seringa pré-cheia de vidro do tipo I com uma agulha fixa em aço e um êmbolo com revestimento PTFE com ou sem proteção de agulha.  
Cada embalagem contém 1 ou 6 seringas pré-cheias.

### Silapo 10 000 UI/1 ml solução injetável em seringa pré-cheia

1 ml de solução injetável em seringa pré-cheia de vidro do tipo I com uma agulha fixa em aço e um êmbolo com revestimento PTFE com ou sem proteção de agulha.  
Cada embalagem contém 1 ou 6 seringas pré-cheias.

### Silapo 20 000 UI/0,5 ml solução injetável em seringa pré-cheia

0,5 ml de solução injetável em seringa pré-cheia de vidro do tipo I com uma agulha fixa em aço e um êmbolo com revestimento PTFE com ou sem proteção de agulha.  
Cada embalagem contém 1, 4 ou 6 seringas pré-cheias.

### Silapo 30 000 UI/0,75 ml solução injetável em seringa pré-cheia

0,75 ml de solução injetável em seringa pré-cheia de vidro do tipo I com uma agulha fixa em aço e um êmbolo com revestimento PTFE com ou sem proteção de agulha.  
Cada embalagem contém 1, 4 ou 6 seringas pré-cheias.

### Silapo 40 000 UI/1 ml solução injetável em seringa pré-cheia

1 ml de solução injetável em seringa pré-cheia de vidro do tipo I com uma agulha fixa em aço e um êmbolo com revestimento PTFE com ou sem proteção de agulha.  
Cada embalagem contém 1, 4 ou 6 seringas pré-cheias.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Silapo não deve ser usado e deve ser eliminado

- se o selo estiver quebrado,
- se o líquido estiver colorido ou conseguir ver partículas a flutuar nele,
- se qualquer líquido tiver derramado da seringa pré-cheia ou se for visível condensação dentro do blister selado,
- se souber ou suspeitar que pode ter sido congelado acidentalmente, ou
- se o frigorífico tiver tido uma avaria.

Este medicamento destina-se apenas a uma administração. Retirar uma única dose de Silapo de cada seringa.

Não agitar.

Qualquer medicamento não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

## 8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Silapo 1 000 UI/0,3 ml solução injetável em seringa pré-cheia

EU/1/07/432/001 [1 seringa pré-cheia]

EU/1/07/432/002 [6 seringas pré-cheias]

EU/1/07/432/023 [1 seringa pré-cheia com proteção de agulha]

EU/1/07/432/024 [6 seringas pré-cheias com proteção de agulha]

Silapo 2 000 UI/0,6 ml solução injetável em seringa pré-cheia

EU/1/07/432/003 [1 seringa pré-cheia]

EU/1/07/432/004 [6 seringas pré-cheias]

EU/1/07/432/025 [1 seringa pré-cheia com proteção de agulha]

EU/1/07/432/026 [6 seringas pré-cheias com proteção de agulha]

Silapo 3 000 UI/0,9 ml solução injetável em seringa pré-cheia

EU/1/07/432/005 [1 seringa pré-cheia]

EU/1/07/432/006 [6 seringas pré-cheias]

EU/1/07/432/027 [1 seringa pré-cheia com proteção de agulha]

EU/1/07/432/028 [6 seringas pré-cheias com proteção de agulha]

Silapo 4 000 UI/0,4 ml solução injetável em seringa pré-cheia

EU/1/07/432/007 [1 seringa pré-cheia]

EU/1/07/432/008 [6 seringas pré-cheias]

EU/1/07/432/028 [1 seringa pré-cheia com proteção de agulha]

EU/1/07/432/029 [6 seringas pré-cheias com proteção de agulha]

Silapo 5 000 UI/0,5 ml solução injetável em seringa pré-cheia

EU/1/07/432/009 [1 seringa pré-cheia]

EU/1/07/432/010 [6 seringas pré-cheias]  
EU/1/07/432/030 [1 seringa pré-cheia com proteção de agulha]  
EU/1/07/432/031 [6 seringas pré-cheias com proteção de agulha]

Silapo 6 000 UI/0,6 ml solução injetável em seringa pré-cheia

EU/1/07/432/011 [1 seringa pré-cheia]  
EU/1/07/432/012 [6 seringas pré-cheias]  
EU/1/07/432/032 [1 seringa pré-cheia com proteção de agulha]  
EU/1/07/432/033 [6 seringas pré-cheias com proteção de agulha]

Silapo 8 000 UI/0,8 ml solução injetável em seringa pré-cheia

EU/1/07/432/013 [1 seringa pré-cheia]  
EU/1/07/432/014 [6 seringas pré-cheias]  
EU/1/07/432/035 [1 seringa pré-cheia com proteção de agulha]  
EU/1/07/432/036 [6 seringas pré-cheias com proteção de agulha]

Silapo 10 000 UI/1 ml solução injetável em seringa pré-cheia

EU/1/07/432/015 [1 seringa pré-cheia]  
EU/1/07/432/016 [6 seringas pré-cheias]  
EU/1/07/432/037 [1 seringa pré-cheia com proteção de agulha]  
EU/1/07/432/038 [6 seringas pré-cheias com proteção de agulha]

Silapo 20 000 UI/0,5 ml solução injetável em seringa pré-cheia

EU/1/07/432/017 [1 seringa pré-cheia]  
EU/1/07/432/020 [4 seringas pré-cheias]  
EU/1/07/432/039 [1 seringa pré-cheia com proteção de agulha]  
EU/1/07/432/040 [4 seringas pré-cheias com proteção de agulha]  
EU/1/07/432/045 [6 seringas pré-cheias com proteção de agulha]

Silapo 30 000 UI/0,75 ml solução injetável em seringa pré-cheia

EU/1/07/432/018 [1 seringa pré-cheia]  
EU/1/07/432/021 [4 seringas pré-cheias]  
EU/1/07/432/041 [1 seringa pré-cheia com proteção de agulha]  
EU/1/07/432/042 [4 seringas pré-cheias com proteção de agulha]  
EU/1/07/432/046 [6 seringas pré-cheias com proteção de agulha]

Silapo 40 000 UI/1 ml solução injetável em seringa pré-cheia

EU/1/07/432/019 [1 seringa pré-cheia]  
EU/1/07/432/022 [4 seringas pré-cheias]  
EU/1/07/432/043 [1 seringa pré-cheia com proteção de agulha]  
EU/1/07/432/044 [4 seringas pré-cheias com proteção de agulha]  
EU/1/07/432/047 [6 seringas pré-cheias com proteção de agulha]

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 18 dezembro 2007

Data da última renovação: 20 dezembro 2012

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

Norbitec GmbH  
Pinnauallee 4  
D-25436 Uetersen  
Alemanha

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, ver secção 4.2).

**C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

**D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Silapo 1 000 UI/0,3 ml solução injetável em seringa pré-cheia epoetina zeta

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

1 seringa pré-cheia contém 1 000 UI de epoetina zeta

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Fosfato dissódico di-hidratado, fosfato monossódico di-hidratado, cloreto de sódio, Cloreto de cálcio di-hidratado, polissorbato 20, glicina, leucina, isoleucina, treonina, ácido glutâmico, fenilalanina, água para preparações injetáveis, hidróxido de sódio (regulador de pH), ácido clorídrico (regulador de pH).

Contém fenilalanina, consulte o folheto informativo para mais informação.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável em seringa pré-cheia.

1 seringa pré-cheia sem proteção de agulha contendo 0,3 ml de solução injetável  
6 seringas pré-cheias sem proteção de agulha contendo 0,3 ml de solução injetável  
1 seringa pré-cheia com proteção de agulha contendo 0,3 ml de solução injetável  
6 seringas pré-cheias com proteção de agulha contendo 0,3 ml de solução injetável

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Por via subcutânea ou intravenosa.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Não agitar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C). Não congelar.  
Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Germany

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/07/432/001 [1 seringa pré-cheia]  
EU/1/07/432/002 [6 seringas pré-cheias]  
EU/1/07/432/023 [1 seringa pré-cheia com proteção de agulha]  
EU/1/07/432/024 [6 seringas pré-cheias com proteção de agulha]

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Silapo 1 000 UI

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULOS PARA SERINGAS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Silapo 1 000 UI injetável  
epoetina zeta  
Por via IV e SC

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

1 000 UI/0,3 ml

**6. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Silapo 2 000 UI/0,6 ml solução injetável em seringa pré-cheia  
epoetina zeta

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

1 seringa pré-cheia contém 2 000 UI de epoetina zeta

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Fosfato dissódico di-hidratado, fosfato monossódico di-hidratado, cloreto de sódio, Cloreto de cálcio di-hidratado, polissorbato 20, glicina, leucina, isoleucina, treonina, ácido glutâmico, fenilalanina, água para preparações injetáveis, hidróxido de sódio (regulador de pH), ácido clorídrico (regulador de pH).

Contém fenilalanina, consulte o folheto informativo para mais informação.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável em seringa pré-cheia.

1 seringa pré-cheia sem proteção de agulha contendo 0,6 ml de solução injetável  
6 seringas pré-cheias sem proteção de agulha contendo 0,6 ml de solução injetável  
1 seringa pré-cheia com proteção de agulha contendo 0,6 ml de solução injetável  
6 seringas pré-cheias com proteção de agulha contendo 0,6 ml de solução injetável

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Por via subcutânea ou intravenosa.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Não agitar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C). Não congelar.  
Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/07/432/003 [1 seringa pré-cheia]  
EU/1/07/432/004 [6 seringas pré-cheias]  
EU/1/07/432/025 [1 seringa pré-cheia com proteção de agulha]  
EU/1/07/432/026 [6 seringas pré-cheias com proteção de agulha]

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Silapo 2 000 UI

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULOS PARA SERINGAS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Silapo 2.000 UI injetável  
epoetina zeta  
Por via IV e SC

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

2 000 UI/0,6 ml

**6. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Silapo 3 000 UI/0,9 ml solução injetável em seringa pré-cheia epoetina zeta

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

1 seringa pré-cheia contém 3 000 UI de epoetina zeta

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Fosfato dissódico di-hidratado, fosfato monossódico di-hidratado, cloreto de sódio, Cloreto de cálcio di-hidratado, polissorbato 20, glicina, leucina, isoleucina, treonina, ácido glutâmico, fenilalanina, água para preparações injetáveis, hidróxido de sódio (regulador de pH), ácido clorídrico (regulador de pH).

Contém fenilalanina, consulte o folheto informativo para mais informação.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável em seringa pré-cheia.

1 seringa pré-cheia sem proteção de agulha contendo 0,9 ml de solução injetável  
6 seringas pré-cheias sem proteção de agulha contendo 0,9 ml de solução injetável  
1 seringa pré-cheia com proteção de agulha contendo 0,9 ml de solução injetável  
6 seringas pré-cheias com proteção de agulha contendo 0,9 ml de solução injetável

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Por via subcutânea ou intravenosa.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Não agitar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C). Não congelar.  
Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/07/432/005 [1 seringa pré-cheia]  
EU/1/07/432/006 [6 seringas pré-cheias]  
EU/1/07/432/027 [1 seringa pré-cheia com proteção de agulha]  
EU/1/07/432/028 [6 seringas pré-cheias com proteção de agulha]

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Silapo 3 000 UI

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULOS PARA SERINGAS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Silapo 3 000 UI injetável  
epoetina zeta  
Por via IV e SC

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

3 000 UI/0,9 ml

**6. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Silapo 4 000 UI/0,4 ml solução injetável em seringa pré-cheia epoetina zeta

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

1 seringa pré-cheia contém 4 000 UI de epoetina zeta

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Fosfato dissódico di-hidratado, fosfato monossódico di-hidratado, cloreto de sódio, Cloreto de cálcio di-hidratado, polissorbato 20, glicina, leucina, isoleucina, treonina, ácido glutâmico, fenilalanina, água para preparações injetáveis, hidróxido de sódio (regulador de pH), ácido clorídrico (regulador de pH).

Contém fenilalanina, consulte o folheto informativo para mais informação.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável em seringa pré-cheia.

1 seringa pré-cheia sem proteção de agulha contendo 0,4 ml de solução injetável  
6 seringas pré-cheias sem proteção de agulha contendo 0,4 ml de solução injetável  
1 seringa pré-cheia com proteção de agulha contendo 0,4 ml de solução injetável  
6 seringas pré-cheias com proteção de agulha contendo 0,4 ml de solução injetável

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Por via subcutânea ou intravenosa.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Não agitar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C). Não congelar.  
Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/07/432/007 [1 seringa pré-cheia]  
EU/1/07/432/008 [6 seringas pré-cheias]  
EU/1/07/432/029 [1 seringa pré-cheia com proteção de agulha]  
EU/1/07/432/030 [6 seringas pré-cheias com proteção de agulha]

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Silapo 4 000 UI

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULOS PARA SERINGAS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Silapo 4 000 UI injetável  
epoetina zeta  
Por via IV e SC

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

4 000 UI/0,4 ml

**6. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Silapo 5 000 UI/0,5 ml solução injetável em seringa pré-cheia  
epoetina zeta

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

1 seringa pré-cheia contém 5 000 UI de epoetina zeta

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Fosfato dissódico di-hidratado, fosfato monossódico di-hidratado, cloreto de sódio, Cloreto de cálcio di-hidratado, polissorbato 20, glicina, leucina, isoleucina, treonina, ácido glutâmico, fenilalanina, água para preparações injetáveis, hidróxido de sódio (regulador de pH), ácido clorídrico (regulador de pH).

Contém fenilalanina, consulte o folheto informativo para mais informação.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável em seringa pré-cheia.

1 seringa pré-cheia sem proteção de agulha contendo 0,5 ml de solução injetável  
6 seringas pré-cheias sem proteção de agulha contendo 0,5 ml de solução injetável  
1 seringa pré-cheia com proteção de agulha contendo 0,5 ml de solução injetável  
6 seringas pré-cheias com proteção de agulha contendo 0,5 ml de solução injetável

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Por via subcutânea ou intravenosa.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Não agitar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C). Não congelar.  
Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/07/432/009 [1 seringa pré-cheia]  
EU/1/07/432/010 [6 seringas pré-cheias]  
EU/1/07/432/031 [1 seringa pré-cheia com proteção de agulha]  
EU/1/07/432/032 [6 seringas pré-cheias com proteção de agulha]

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Silapo 5 000 UI

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULOS PARA SERINGAS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Silapo 5 000 UI injetável  
epoetina zeta  
Por via IV e SC

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

5 000 UI/0,5 ml

**6. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Silapo 6 000 UI/0,6 ml solução injetável em seringa pré-cheia  
epoetina zeta

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

1 seringa pré-cheia contém 6 000 UI de epoetina zeta

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Fosfato dissódico di-hidratado, fosfato monossódico di-hidratado, cloreto de sódio, Cloreto de cálcio di-hidratado, polissorbato 20, glicina, leucina, isoleucina, treonina, ácido glutâmico, fenilalanina, água para preparações injetáveis, hidróxido de sódio (regulador de pH), ácido clorídrico (regulador de pH).

Contém fenilalanina, consulte o folheto informativo para mais informação.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável em seringa pré-cheia.

1 seringa pré-cheia sem proteção de agulha contendo 0,6 ml de solução injetável  
6 seringas pré-cheias sem proteção de agulha contendo 0,6 ml de solução injetável  
1 seringa pré-cheia com proteção de agulha contendo 0,6 ml de solução injetável  
6 seringas pré-cheias com proteção de agulha contendo 0,6 ml de solução injetável

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Por via subcutânea ou intravenosa.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Não agitar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C). Não congelar.  
Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/07/432/011 [1 seringa pré-cheia]  
EU/1/07/432/012 [6 seringas pré-cheias]  
EU/1/07/432/033 [1 seringa pré-cheia com proteção de agulha]  
EU/1/07/432/034 [6 seringas pré-cheias com proteção de agulha]

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Silapo 6 000 UI

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULOS PARA SERINGAS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Silapo 6 000 UI injetável  
epoetina zeta  
Por via IV e SC

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

6 000 UI/0,6 ml

**6. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Silapo 8 000 UI/0,8 ml solução injetável em seringa pré-cheia epoetina zeta

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

1 seringa pré-cheia contém 8 000 UI de epoetina zeta

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Fosfato dissódico di-hidratado, fosfato monossódico di-hidratado, cloreto de sódio, Cloreto de cálcio di-hidratado, polissorbato 20, glicina, leucina, isoleucina, treonina, ácido glutâmico, fenilalanina, água para preparações injetáveis, hidróxido de sódio (regulador de pH), ácido clorídrico (regulador de pH).

Contém fenilalanina, consulte o folheto informativo para mais informação.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável em seringa pré-cheia.

1 seringa pré-cheia sem proteção de agulha contendo 0,8 ml de solução injetável  
6 seringas pré-cheias sem proteção de agulha contendo 0,8 ml de solução injetável  
1 seringa pré-cheia com proteção de agulha contendo 0,8 ml de solução injetável  
6 seringas pré-cheias com proteção de agulha contendo 0,8 ml de solução injetável

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Por via subcutânea ou intravenosa.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Não agitar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C). Não congelar.  
Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/07/432/013 [1 seringa pré-cheia]  
EU/1/07/432/014 [6 seringas pré-cheias]  
EU/1/07/432/035 [1 seringa pré-cheia com proteção de agulha]  
EU/1/07/432/036 [6 seringas pré-cheias com proteção de agulha]

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Silapo 8 000 UI

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULOS PARA SERINGAS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Silapo 8 000 UI injetável  
epoetina zeta  
Por via IV e SC

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

8 000 UI/0,8 ml

**6. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Silapo 10 000 UI/1 ml solução injetável em seringa pré-cheia  
epoetina zeta

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

1 seringa pré-cheia contém 10 000 UI de epoetina zeta

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Fosfato dissódico di-hidratado, fosfato monossódico di-hidratado, cloreto de sódio, Cloreto de cálcio di-hidratado, polissorbato 20, glicina, leucina, isoleucina, treonina, ácido glutâmico, fenilalanina, água para preparações injetáveis, hidróxido de sódio (regulador de pH), ácido clorídrico (regulador de pH).

Contém fenilalanina, consulte o folheto informativo para mais informação.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável em seringa pré-cheia.

1 seringa pré-cheia sem proteção de agulha contendo 1 ml de solução injetável  
6 seringas pré-cheias sem proteção de agulha contendo 1 ml de solução injetável  
1 seringa pré-cheia com proteção de agulha contendo 1 ml de solução injetável  
6 seringas pré-cheias com proteção de agulha contendo 1 ml de solução injetável

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Por via subcutânea ou intravenosa.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Não agitar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C). Não congelar.  
Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/07/432/015 [1 seringa pré-cheia]  
EU/1/07/432/016 [6 seringas pré-cheias]  
EU/1/07/432/037 [1 seringa pré-cheia com proteção de agulha]  
EU/1/07/432/038 [6 seringas pré-cheias com proteção de agulha]

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Silapo 10 000 UI

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULOS PARA SERINGAS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Silapo 10 000 UI injetável  
epoetina zeta  
Por via IV e SC

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

10 000 UI/1 ml

**6. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Silapo 20 000 UI/0,5 ml solução injetável em seringa pré-cheia  
epoetina zeta

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

1 seringa pré-cheia contém 20 000 UI de epoetina zeta

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Fosfato dissódico di-hidratado, fosfato monossódico di-hidratado, cloreto de sódio, Cloreto de cálcio di-hidratado, polissorbato 20, glicina, leucina, isoleucina, treonina, ácido glutâmico, fenilalanina, água para preparações injetáveis, hidróxido de sódio (regulador de pH), ácido clorídrico (regulador de pH).

Contém fenilalanina, consulte o folheto informativo para mais informação.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável em seringa pré-cheia.

1 seringa pré-cheia sem proteção de agulha contendo 0,5 ml de solução injetável  
4 seringas pré-cheias sem proteção de agulha contendo 0,5 ml de solução injetável  
1 seringa pré-cheia com proteção de agulha contendo 0,5 ml de solução injetável  
4 seringas pré-cheias com proteção de agulha contendo 0,5 ml de solução injetável  
6 seringas pré-cheias com proteção de agulha contendo 0,5 ml de solução injetável

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Por via subcutânea ou intravenosa.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Não agitar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C). Não congelar.  
Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/07/432/017 [1 seringa pré-cheia]  
EU/1/07/432/020 [4 seringas pré-cheias]  
EU/1/07/432/039 [1 seringa pré-cheia com proteção de agulha]  
EU/1/07/432/040 [4 seringas pré-cheias com proteção de agulha]  
EU/1/07/432/045 [6 seringas pré-cheias com proteção de agulha]

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Silapo 20 000 UI

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULOS PARA SERINGAS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Silapo 20 000 UI injetável  
epoetina zeta  
Por via IV e SC

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

20 000 UI/0,5 ml

**6. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Silapo 30 000 UI/0,75 ml solução injetável em seringa pré-cheia  
epoetina zeta

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

1 seringa pré-cheia contém 30 000 UI de epoetina zeta

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Fosfato dissódico di-hidratado, fosfato monossódico di-hidratado, cloreto de sódio, Cloreto de cálcio di-hidratado, polissorbato 20, glicina, leucina, isoleucina, treonina, ácido glutâmico, fenilalanina, água para preparações injetáveis, hidróxido de sódio (regulador de pH), ácido clorídrico (regulador de pH).

Contém fenilalanina, consulte o folheto informativo para mais informação.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável em seringa pré-cheia.

1 seringa pré-cheia sem proteção de agulha contendo 0,75 ml de solução injetável  
4 seringas pré-cheias sem proteção de agulha contendo 0,75 ml de solução injetável  
1 seringa pré-cheia com proteção de agulha contendo 0,75 ml de solução injetável  
4 seringas pré-cheias com proteção de agulha contendo 0,75 ml de solução injetável  
6 seringas pré-cheias com proteção de agulha contendo 0,75 ml de solução injetável

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Por via subcutânea ou intravenosa.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Não agitar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C). Não congelar.  
Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/07/432/018 [1 seringa pré-cheia]  
EU/1/07/432/021 [4 seringas pré-cheias]  
EU/1/07/432/041 [1 seringa pré-cheia com proteção de agulha]  
EU/1/07/432/042 [4 seringas pré-cheias com proteção de agulha]  
EU/1/07/432/046 [6 seringas pré-cheias com proteção de agulha]

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Silapo 30 000 UI

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULOS PARA SERINGAS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Silapo 30 000 UI injetável  
epoetina zeta  
Por via IV e SC

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

30 000 UI/0,75 ml

**6. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Silapo 40 000 UI/1 ml solução injetável em seringa pré-cheia  
epoetina zeta

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

1 seringa pré-cheia contém 40 000 UI de epoetina zeta

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Fosfato dissódico di-hidratado, fosfato monossódico di-hidratado, cloreto de sódio, Cloreto de cálcio di-hidratado, polissorbato 20, glicina, leucina, isoleucina, treonina, ácido glutâmico, fenilalanina, água para preparações injetáveis, hidróxido de sódio (regulador de pH), ácido clorídrico (regulador de pH).

Contém fenilalanina, consulte o folheto informativo para mais informação.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável em seringa pré-cheia.

1 seringa pré-cheia sem proteção de agulha contendo 1 ml de solução injetável  
4 seringas pré-cheias sem proteção de agulha contendo 1 ml de solução injetável  
1 seringa pré-cheia com proteção de agulha contendo 1 ml de solução injetável  
4 seringas pré-cheias com proteção de agulha contendo 1 ml de solução injetável  
6 seringas pré-cheias com proteção de agulha contendo 1 ml de solução injetável

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Por via subcutânea ou intravenosa.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Não agitar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C). Não congelar.  
Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/07/432/019 [1 seringa pré-cheia]  
EU/1/07/432/022 [4 seringas pré-cheias]  
EU/1/07/432/043 [1 seringa pré-cheia com proteção de agulha]  
EU/1/07/432/044 [4 seringas pré-cheias com proteção de agulha]  
EU/1/07/432/047 [6 seringas pré-cheias com proteção de agulha]

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Silapo 40 000 UI

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULOS PARA SERINGAS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Silapo 40 000 UI, injetável  
epoetina zeta  
Por via IV e SC

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

40 000 UI/1 ml

**6. OUTRAS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

Silapo 1 000 UI/0,3 ml solução injetável em seringa pré-cheia  
Silapo 2 000 UI/0,6 ml solução injetável em seringa pré-cheia  
Silapo 3 000 UI/0,9 ml solução injetável em seringa pré-cheia  
Silapo 4 000 UI/0,4 ml solução injetável em seringa pré-cheia  
Silapo 5 000 UI/0,5 ml solução injetável em seringa pré-cheia  
Silapo 6 000 UI/0,6 ml solução injetável em seringa pré-cheia  
Silapo 8 000 UI/0,8 ml solução injetável em seringa pré-cheia  
Silapo 10 000 UI/1 ml solução injetável em seringa pré-cheia  
Silapo 20 000 UI/0,5 ml solução injetável em seringa pré-cheia  
Silapo 30 000 UI/0,75 ml solução injetável em seringa pré-cheia  
Silapo 40 000 UI/1 ml solução injetável em seringa pré-cheia

epoetina zeta

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro Ver secção 4.

### **O que contém este folheto:**

1. O que é Silapo e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Silapo
3. Como utilizar Silapo
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Silapo
6. Contéudo da embalagem e outras informações

### **1. O que é Silapo e para que é utilizado**

Silapo contém a substância ativa epoetina zeta – uma proteína que estimula a medula óssea a produzir mais glóbulos vermelhos, os quais são transportam hemoglobina (uma substância que transporta ooxigénio). A epoetina zeta é uma cópia da proteína humana eritropoetina e atua de forma idêntica.

- **Silapo é utilizado para tratar a anemia sintomática causada por doença renal**
  - em crianças em hemodiálise
  - em adultos em hemodiálise ou diálise
  - em adultos com anemia grave ainda não submetidos a diálise

Se tem doença renal, pode ter pouca quantidade de glóbulos vermelhos se o seu rim não produzir eritropoetina suficiente (necessária para a produção de glóbulos vermelhos). Silapo é prescrito para estimular a sua medula óssea a produzir mais glóbulos vermelhos.

- **Silapo é utilizado para tratar a anemia em adultos a receber quimioterapia para tumores sólidos**, linfoma maligno ou mieloma múltiplo (cancro da medula óssea) que possam necessitar de uma transfusão de sangue. Silapo pode reduzir a necessidade de transfusão de sangue nestes doentes.
- **Silapo é utilizado em adultos com anemia moderada que doeam algum do seu sangue antes de uma cirurgia** para que este lhes possa ser dado durante ou após a operação. Uma vez que

Silapo estimula a produção de glóbulos vermelhos, os médicos podem tirar mais sangue destas pessoas.

- **Silapo é utilizado em adultos com anemia moderada que vão ser submetidos a uma cirurgia ortopédica major** (por ex., cirurgias de colocação de uma prótese da anca ou joelho), para reduzir a potencial necessidade de transfusões sanguíneas.
- **Silapo é utilizado para tratar a anemia em adultos com distúrbios da medula óssea que provocam uma grave perturbação na produção de células sanguíneas (síndromes mielodisplásicas).** Silapo pode reduzir a necessidade de transfusões de sangue.

## 2. O que precisa de saber antes de utilizar Silapo

### Não utilize Silapo

- **Se tem alergia** à epoetina zeta ou a qualquer outro componente deste medicamento (listados na secção 6).
- **Se foi diagnosticado com Aplasia Eritroide Pura** (a medula óssea não consegue produzir glóbulos vermelhos em quantidade suficiente) após tratamento prévio com qualquer medicamento que estimule a produção de glóbulos vermelhos (incluindo Silapo). Ver secção 4.
- **Se tiver tensão arterial alta**, não adequadamente controlada com medicamentos.
- Para estimular a produção dos seus glóbulos vermelhos (para que os médicos possam colher mais sangue de si) **se não pode receber transfusões com o seu próprio sangue** durante ou após a cirurgia.
- **Se vai ser submetido a uma cirurgia eletiva ortopédica major** (tal como cirurgia da anca ou do joelho), e:
  - tem doença cardíaca grave
  - tem doenças graves nas suas veias e artérias
  - teve recentemente um ataque cardíaco ou um acidente vascular cerebral
  - não pode tomar medicamentos para tornar o sangue mais fluido.

Silapo pode não ser adequado para si. Fale com o seu médico. Durante o tratamento com Silapo, algumas pessoas precisam de medicamentos para reduzir o risco de coágulos no sangue. **Se não pode tomar medicamentos que previnem a coagulação do sangue, não pode tomar Silapo.**

### Avisos e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Silapo.

**Silapo e outros medicamentos que estimulam a produção de glóbulos vermelhos podem aumentar o risco de desenvolver coágulos no sangue em todos os doentes. Este risco pode ser mais elevado se tiver outros fatores de risco** para desenvolver coágulos no sangue (por exemplo, se já teve um coágulo no sangue no passado ou se tem excesso de peso, se tem diabetes, se tem doença cardíaca ou se está muito tempo em repouso devido a cirurgia ou doença). Por favor informe o seu médico sobre qualquer uma destas situações. O seu médico irá ajudá-lo a decidir se Silapo é adequado para si.

**Fale com o seu médico** se alguma das seguintes situações se aplicar a si. É possível que mesmo assim possa utilizar Silapo, mas fale primeiro com o seu médico.

- **Se sabe que tem**, ou teve no passado de:
  - **tensão arterial elevada**
  - **ataques epiléticos ou convulsões**
  - **doença no fígado**
  - **anemia com outras causas**
  - **porfiria (uma doença rara do sangue)**

- **Se é um doente com insuficiência renal crónica** e, em particular, se não responde adequadamente ao Silapo, o seu médico irá verificar a sua dose de Silapo uma vez que aumentar repetidamente a dose de Silapo se não está a responder ao tratamento, pode aumentar o risco de ter um problema do coração ou dos vasos sanguíneos e pode aumentar o risco de enfarte do miocárdio, AVC e morte.
- **Se é um doente oncológico**, tenha em atenção que os medicamentos que estimulam a produção de glóbulos vermelhos (como o Silapo) podem atuar como fatores de crescimento e, por conseguinte, em teoria podem afetar a progressão do seu cancro. **Dependendo da sua situação individual, poder ser preferível uma transfusão de sangue. Por favor, fale com o seu médico.**
- **Se é um doente oncológico**, tenha em atenção que a utilização de Silapo pode estar associada a uma sobrevivência menor e a uma maior taxa de morte em doentes com cancro da cabeça e pescoço e cancro da mama metastático que estão a receber quimioterapia.
- Foram notificadas **reações cutâneas graves**, incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e necrólise epidérmica tóxica (NET), em associação com tratamento com epoetina.

O SSJ/NET pode aparecer inicialmente sob a forma de manchas avermelhadas tipo alvo ou manchas circulares, muitas vezes com bolhas centrais no tronco. Também podem ocorrer úlceras na boca, garganta, nariz, órgãos genitais e olhos (olhos vermelhos e inchados). Estas erupções cutâneas graves são muitas vezes precedidas de febre e/ou sintomas de tipo gripal. As erupções cutâneas podem evoluir para uma descamação generalizada da pele e complicações potencialmente fatais.

Se desenvolver uma erupção cutânea grave ou outro destes sintomas cutâneos, pare de tomar Silapo e contacte o seu médico ou procure assistência médica imediatamente.

### **Tome especial cuidado com outros medicamentos que estimulam a produção de glóbulos vermelhos:**

Silapo faz parte de um grupo de medicamentos que estimula a produção de glóbulos vermelhos, à semelhança da proteína humana eritropoietina. O seu profissional de saúde irá sempre registar o medicamento exato que está a utilizar.

Se, durante o seu tratamento, lhe for administrado um medicamento deste grupo diferente de Silapo, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de o utilizar.

### **Outros medicamentos e Silapo**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

**Se está a tomar um medicamento chamado ciclosporina** (utilizado, por exemplo, após transplantes renais), o seu médico pode pedir análises ao sangue para verificar o nível de ciclosporina enquanto estiver a tomar Silapo.

**Se tiver uma consulta num hospital, clínica ou com o seu médico de família**, informe os profissionais de saúde que está a ser tratado com Silapo. Silapo pode afetar outros tratamentos ou resultados de análises.

**Os suplementos de ferro e outros estimulantes do sangue** podem aumentar a eficácia de Silapo. O seu médico decidirá se é indicado para si tomá-los.

### **Gravidez, aleitamento e fertilidade**

**É importante que informe o seu médico** se alguma das seguintes situações se aplicar a si. É possível que mesmo assim possa utilizar Silapo, mas fale primeiro com o seu médico.

- **Se está grávida ou a amamentar**, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Não estão disponíveis dados sobre o efeito de Silapo na fertilidade.

#### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Não foram realizados estudos acerca dos efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

#### **Silapo contém fenilalanina**

Este medicamento contém até 0,5 mg fenilalanina em cada unidade de dose. A fenilalanina pode ser prejudicial se tiver fenilcetonúria (PKU), uma doença genética rara em que a fenilalanina se acumula porque o seu organismo não a consegue remover adequadamente.

#### **Silapo contém sódio**

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por unidade de dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

### **3. Como utilizar Silapo**

**Utilizar este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico.** Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

**O seu médico pediu análises ao sangue** e decidiu que precisa de Silapo.

Silapo pode ser administrado por injeção:

- **Ou** numa veia ou através de um tubo introduzido numa veia (via intravenosa)
- **Ou** sob a pele (via subcutânea).

O seu médico irá decidir de que forma será efetuada a injeção de Silapo. Normalmente, as injeções serão administradas por um médico, enfermeiro ou outro profissional de saúde. Algumas pessoas, dependendo do motivo do tratamento com Silapo, poderão, mais tarde, aprender como se injetar a si próprios sob a pele: ver *Instruções sobre como injetar Silapo a si próprio*.

Silapo não deve ser utilizado:

- depois do prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior
- se sabe ou suspeita que pode ter sido congelado acidentalmente, ou
- se o frigorífico teve uma avaria.

A dose de Silapo que vai receber é baseada no seu peso corporal em quilogramas. A causa da sua anemia é também um fator a considerar para a decisão da dose correta pelo seu médico.

**O seu médico irá monitorizar a sua tensão arterial** regularmente enquanto estiver a utilizar Silapo.

#### **Pessoas com doença renal**

- O seu médico irá manter o seu nível de hemoglobina entre 10 e 12 g/dl, pois um nível elevado de hemoglobina pode aumentar o risco de coágulos no sangue e de morte. Nas crianças, o nível de hemoglobina deve ser mantido entre 9,5 e 11 g/dl.
- A dose inicial recomendada de Silapo para adultos e crianças é de 50 Unidades Internacionais (UI) por quilograma(/kg) de peso corporal, administrada três vezes por semana.
- Para doentes em diálise peritoneal, Silapo poderá ser administrado duas vezes por semana.
- Para adultos e crianças, Silapo é administrado por injeção numa veia (via intravenosa) ou através de um tubo colocado numa veia. Quando este acesso (através de uma veia ou tubo) não está disponível de imediato, o seu médico poderá decidir que Silapo deve ser injetado sob a pele (via subcutânea). Isto inclui doentes em diálise e doentes que ainda não estão em diálise.

- O seu médico irá pedir análises ao sangue regulares para ver como a sua anemia está a responder e poderá ajustar a dose, normalmente com uma frequência nunca inferior a cada quatro semanas. Deve ser evitada uma subida da hemoglobina superior a 2 g/dl ao longo de um período de quatro semanas.
- Assim que a sua anemia estiver corrigida, o seu médico irá continuar a verificar o seu sangue regularmente. A sua dose de Silapo e a frequência da administração poderão voltar a ser ajustadas para manter a sua resposta ao tratamento. O seu médico irá usar a dose mais baixa eficaz para controlar os sintomas da anemia.
- Se não responder adequadamente a Silapo, o seu médico irá verificar a sua dose e irá informá-lo se precisar de mudar as doses de Silapo.
- Se estiver a fazer um intervalo posológico mais alargado (superior a uma vez por semana) de Silapo, poderá não manter níveis adequados de hemoglobina e poderá necessitar de um aumento da dose de Silapo ou da frequência da administração.
- Poderá receber suplementos de ferro antes e durante o tratamento com Silapo para que este seja mais eficaz.
- Se estiver em diálise quando iniciar o tratamento com Silapo, as suas sessões de diálise poderão ter de ser ajustadas. O seu médico irá decidir o que fazer.

### **Adultos em quimioterapia**

- O seu médico pode iniciar o tratamento com Silapo se a sua hemoglobina for igual ou inferior a 10 g/dl.
- O seu médico irá manter o seu nível da hemoglobina entre 10 e 12 g/dl, pois um nível mais elevado de hemoglobina poderá aumentar o risco de coágulos no sangue e de morte.
- A dose inicial recomendada é **de** 150 UI por quilograma de peso corporal, três vezes por semana ou de 450 UI por quilograma de peso corporal uma vez por semana.
- Silapo é administrado por injeção sob a pele.
- O seu médico irá pedir análises ao sangue e poderá ajustar a dose, dependendo da forma como a sua anemia responde ao tratamento com Silapo.
- Poderá receber suplementos de ferro antes e durante o tratamento com Silapo para o tornar mais eficaz.
- Normalmente, irá continuar com o tratamento com Silapo durante um mês após o fim da quimioterapia.

### **Adultos que doam o seu próprio sangue**

- A dose recomendada é de 600 UI por quilograma de peso corporal, duas vezes por semana.
- Silapo é administrado por injeção numa veia imediatamente após ter doado sangue, durante as 3 semanas anteriores à sua cirurgia.
- Poderá receber suplementos de ferro antes e durante o tratamento com Silapo para o tornar mais eficaz.

### **Adultos com marcação para cirurgia ortopédica major**

- A dose recomendada é de 600 UI por quilograma de peso corporal, uma vez por semana.
- Silapo é administrado por injeção sob a pele todas as semanas, durante três semanas antes da cirurgia e no dia da cirurgia.
- Caso haja uma necessidade médica de reduzir o tempo antes da sua operação, poderá receber uma dose diária de 300 UI/kg durante até os dez dias anteriores à cirurgia, no dia da cirurgia e nos quatro dias imediatamente depois.
- Se as análises sanguíneas mostrarem a hemoglobina está muito elevada antes da operação, o tratamento será interrompido.
- Poderá receber suplementos de ferro antes e durante o tratamento com Silapo para o tornar mais eficaz.

### **Adultos com síndrome mielodisplásica**

- O seu médico pode iniciar o tratamento com Silapo caso a sua hemoglobina seja igual ou inferior a 10 g/dl. O objetivo do tratamento é manter o nível de hemoglobina entre 10 e 12 g/dl,

uma vez que um nível mais elevado de hemoglobina pode aumentar o risco de formação de coágulos sanguíneos e de morte.

- O Silapo é administrado por injeção sob a pele.
- A dose inicial é de 450 UI por quilograma de peso corporal, uma vez por semana.
- O seu médico irá pedir-lhe que faça análises ao sangue e poderá ajustar a dose, dependendo de como a sua anemia responde ao tratamento com Silapo.

### **Instruções sobre como injetar Silapo a si próprio**

No início do tratamento, Silapo é normalmente injetado pela equipe médica ou de enfermagem. Mais tarde, o seu médico pode sugerir que seja o próprio ou o seu prestador de cuidados de saúde a aprender a injetar Silapo sob a pele (*via subcutânea*).

- **Não tente injetar-se a si próprio, a menos que tenha sido treinado para o fazer por um médico ou enfermeiro,**
- **Utilize Silapo exatamente como indicado pelo seu médico ou enfermeiro.**
- **Utilize Silapo apenas se tiver sido conservado corretamente – ver secção 5, *Como conservar Silapo*.**
- **Antes de utilizar, deixe a seringa de Silapo em repouso até atingir a temperatura ambiente. Isto normalmente demora entre 15 a 30 minutos.**

### **Tome apenas uma dose de Silapo por seringa.**

Se Silapo for administrado sob a pele (via subcutânea) o volume injetado não é normalmente mais do que um mililitro (1 ml) em injeção única.

Silapo é administrado sozinho e não misturado com outros líquidos para injeção.

**Não agite as seringas de Silapo.** Agitação vigorosa e prolongada pode estragar o medicamento. Se o medicamento foi vigorosamente agitado, não o utilize.

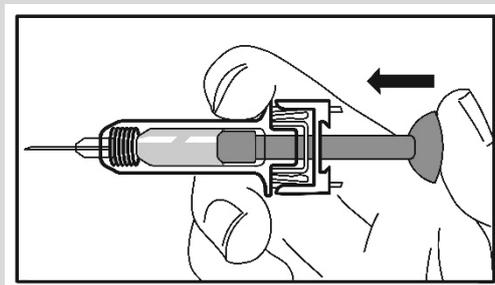
### **Como autoadministrar a seringa pré-cheia**

- Tire a seringa do frigorífico. O líquido deve atingir a temperatura ambiente. Não retire a proteção da agulha enquanto aguarda que a seringa atinja a temperatura ambiente.
- Retire a seringa da embalagem e verifique se é a dose certa, se não ultrapassou o prazo de validade, se não está danificada e se a solução se apresenta límpida e não congelada.
- Escolha o local da injeção. Os melhores locais para administração são no topo da coxa e à volta da barriga (abdómen) mas sempre afastado do umbigo. Varie o local de dia para dia.
- Lave as mãos. Utilize um toalhete antisséptico no local da injeção para o desinfetar.
- Segure a seringa com a tampa da agulha virada para cima.
- Não segure pela extremidade do êmbolo, pelo êmbolo ou pela tampa de proteção da agulha.
- Não puxe o êmbolo para trás em qualquer momento.
- Não retire a tampa de proteção da agulha da seringa pré-cheia enquanto não estiver tudo preparado para a administração de Silapo.
- Retire a tampa de proteção da agulha segurando o corpo da seringa e puxando cuidadosamente a tampa de proteção da agulha, sem a rodar. Não empurre o êmbolo, não toque na agulha, nem agite a seringa.
- Segure uma área larga de pele entre os dedos polegar e indicador. Não a aperte.
- Espete completamente a agulha. O seu médico ou enfermeiro poderão ter-lhe indicado como fazer isto.
- Com o dedo polegar, empurre o êmbolo até ao limite para injetar todo o líquido. Empurre-o devagar e uniformemente, mantendo a pele segura.
- Quando o êmbolo atingir o limite, retire a agulha e solte a pele.
- Quando a agulha já tiver sido retirada, pode haver um pequeno sangramento no local da injeção. Isto é normal. Pode pressionar o local com um toalhete antisséptico durante alguns segundos após a injeção.
- Elimine a sua seringa usada num contentor de seringas. Não tente substituir a tampa de proteção da agulha.
- Nunca coloque a sua seringa usada no seu lixo doméstico.

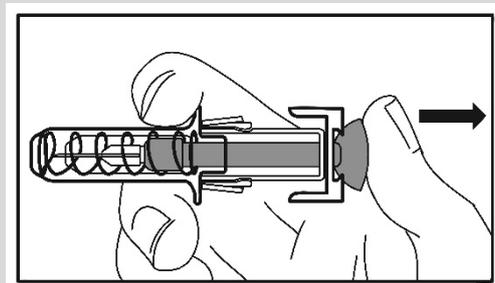
## Como autoadministrar a seringa pré-cheia

A sua seringa pré-cheia pode ter associado um sistema passivo de proteção da agulha, a fim de evitar acidentes com picadas nas agulhas.

- Tire a seringa do frigorífico. O líquido deve atingir a temperatura ambiente. Não retire a proteção da agulha enquanto aguarda que a seringa atinja a temperatura ambiente.
- Verifique a seringa para ter a certeza que a dose é a correta, que não ultrapassou o prazo de validade, que não está danificada e que a solução se apresenta límpida e não congelada.
- Escolha o local da injeção. Os melhores locais para administração são no topo da coxa e à volta da barriga (abdómen) mas sempre afastado do umbigo. Varie o local de dia para dia.
- Lave as mãos. Utilize um toalhete antisséptico no local da injeção para o desinfetar.
- Segure a seringa pré-cheia pelo corpo da seringa com a tampa da agulha virada para cima.
- Não segure pela extremidade do êmbolo, pelo êmbolo ou pela tampa de proteção da agulha.
- Não puxe o êmbolo para trás em qualquer momento.
- Não retire a tampa de proteção da agulha da seringa pré-cheia enquanto não estiver tudo preparado para a administração de Silapo.
- Retire a tampa de proteção da agulha segurando o corpo da seringa e puxando cuidadosamente a tampa de proteção da agulha, sem a rodar. Não empurre o êmbolo, não toque na agulha, nem agite a seringa.
- Segure uma prega de pele entre os dedos polegar e indicador. Não a aperte.
- Espete completamente a agulha. O seu médico ou enfermeiro poderão ter-lhe indicado como fazer isto.
- Pressione o êmbolo, enquanto segura o rebordo da seringa com os dedos, até que toda a dose tenha sido administrada. O sistema de proteção da agulha **NÃO** será ativado até que **TODA** a dose seja administrada.



- Quando o êmbolo atingir o limite, retire a agulha e solte a pele.
- Solte o êmbolo e deixe a seringa subir até que toda a agulha esteja guardada e trancada no seu lugar.



- Quando a agulha já tiver sido retirada da sua pele, pode haver um pequeno sangramento no local da injeção. Isto é normal. Pode pressionar o local com um toalhete antisséptico durante alguns segundos após a injeção.
- Elimine a sua seringa usada num contentor de seringas. Não tente substituir a tampa de proteção da agulha.
- Nunca coloque a sua seringa usada no seu lixo doméstico.

### **Se utilizar mais Silapo do que deveria**

Informe o médico ou enfermeiro imediatamente se pensar que foi administrado mais Silapo do que deveria. É improvável que uma dose excessiva de Silapo cause efeitos indesejáveis.

### **Caso se tenha esquecido de administrar Silapo**

Administre a próxima injeção assim que se lembrar. Se está a um dia de administrar a próxima injeção, omita a injeção esquecida e continue com o seu calendário normal de administração. Não administre uma injeção a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

### **Se é um doente com hepatite C e está a receber interferão e ribavirina**

Deve discutir este assunto com o seu médico pois a associação de Silapo com interferão e ribavirina resultou, em casos raros, em perda do efeito e no desenvolvimento de uma condição chamada Aplasia Eritroide Pura (AEP), que se trata de uma forma grave de anemia. Silapo não está aprovado para o tratamento da anemia associada à hepatite C.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestam em todas as pessoas.

**Informe imediatamente o seu médico ou enfermeira** se apresentar qualquer um dos efeitos referidos nesta lista.

Foram comunicadas erupções cutâneas graves, incluindo síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica em associação com o tratamento com epoetina. Estas podem aparecer sob a forma de manchas avermelhadas tipo alvo ou manchas circulares, muitas vezes com bolhas centrais no tronco, descamação da pele, úlceras na boca, garganta, nariz, órgãos genitais e olhos e podem ser precedidas de febre e sintomas de tipo gripal. Pare de utilizar Silapo se desenvolver estes sintomas, e contacte o seu médico ou procure assistência médica imediatamente. Ver também a secção 2.

Muito frequentes: podem afetar mais de 1 em 10 pessoas

- **Diarreia**
- **Sensação de mal-estar no estômago**
- **Vómitos**
- **Febre**
- **Congestão das vias respiratórias**, tal como nariz entupido e dor de garganta, foram comunicados em doentes com doença do rim que ainda não foram submetidos a diálise.

Frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas

- **Aumento da tensão arterial. Dor de cabeça**, particularmente se esta for súbita e penetrante do tipo enxaqueca, **sentir-se confuso ou ter convulsões** podem ser sinais de um aumento súbito da tensão arterial. Isto necessita de tratamento urgente. O aumento da tensão arterial pode necessitar de tratamento com medicamentos (ou ajuste de qualquer medicamento que toma para a tensão alta).
- **Coágulos no sangue** (incluindo trombose das veias profundas e embolismo) que podem requerer tratamento urgente. Pode ter sintomas como **dor no peito, dificuldade em respirar e inchaço e vermelhidão dolorosos geralmente nas pernas**.
- **Tosse**
- **Erupções na pele, que podem resultar de uma reação alérgica**
- **Dor nos ossos ou músculos**
- **Sintomas de tipo gripal**, tais como dores de cabeça, dores nas articulações, sensação de fraqueza, arrepios, cansaço e tonturas. Estes sintomas podem ser mais frequentes no início do

tratamento. Se tiver estes sintomas durante a injeção numa veia, uma injeção mais lenta pode ajudar a evitá-los no futuro.

- **Vermelhidão, sensação de queimadura e dor no local de injeção**
- **Inchaço dos tornozelos, pés e dedos**
- **Dor no braço ou perna**

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas

- **Níveis elevados de potássio no sangue** que podem causar um ritmo cardíaco anormal (este é um efeito secundário muito frequente nos doentes em diálise).
- **Convulsões**
- **Congestão do nariz e vias aéreas**
- **Reação alérgica**
- **Erupção na pele com comichão**

Raros: podem afetar até 1 em 1 000 pessoas.

- **Sintomas de Aplasia eritrocítica pura (AEP)**

A AEP significa a incapacidade de produzir glóbulos vermelhos suficientes na medula óssea.

A AEP pode resultar em **anemia grave e súbita**. Os sintomas são:

- **Cansaço fora do normal**
- **Sensação de tonturas**
- **Falta de ar.**

A AEP foi comunicada muito raramente, na maioria em doentes com doença no rim, após meses ou anos de tratamento com Silapo ou outros medicamentos que estimulam a produção de glóbulos vermelhos.

- Um aumento dos níveis de pequenas células sanguíneas (denominadas plaquetas), normalmente envolvidas na formação de coágulos sanguíneos, particularmente no início do tratamento. O seu médico verificará este parâmetro.
- Reação alérgica grave que pode incluir:
  - o inchaço da face, lábios, boca, língua ou garganta
  - dificuldade em engolir ou respirar
  - erupção da pele com comichão (urticária)
- Problema com o sangue que pode causar dor, urina de cor escura ou aumento da sensibilidade da pele à luz solar (porfíria).

Se estiver a receber hemodiálise:

- Podem formar-se **coágulos no sangue** (trombose) no acesso vascular. Há maior probabilidade desta complicação se sofrer de tensão arterial baixa ou se tiver complicações da sua fístula.
- Podem também formar-se **coágulos no sangue** no seu sistema de hemodiálise. O seu médico pode decidir aumentar a sua dose de heparina durante a diálise.

**Informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro** se tiver qualquer dos efeitos mencionados ou se se aperceber de quaisquer outros efeitos enquanto estiver a receber o tratamento com Silapo.

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## 5. Como conservar Silapo

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C). Pode retirar Silapo do frigorífico e mantê-lo à temperatura ambiente (até 25°C) durante um máximo de 3 dias. Assim que uma seringa tenha sido retirada do frigorífico e tenha atingido a temperatura ambiente (até 25°C) tem de ser utilizada no prazo de 3 dias ou eliminada.

Não congelar ou agitar.

Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Não utilize este medicamento se verificar que o selo foi violado ou se o líquido apresenta coloração ou se observar partículas a flutuar. No caso de observar alguma destas situações, rejeite o medicamento.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### Qual a composição de Silapo

- A substância ativa é epoetina zeta (produzida por tecnologia de ADN recombinante na linhagem celular de ovário de hamster chinês (CHO)).

#### Silapo 1 000 UI/0,3 ml solução injetável em seringa pré-cheia

Uma seringa pré-cheia com 0,3 ml de solução injetável contém 1 000 unidades internacionais (UI) de epoetina zeta (eritropoetina humana recombinante). A solução contém 3 333 UI de epoetina zeta por ml.

#### Silapo 2 000 UI/0,6 ml solução injetável em seringa pré-cheia

Uma seringa pré-cheia com 0,6 ml de solução injetável contém 2 000 unidades internacionais (UI) de epoetina zeta (eritropoetina humana recombinante). A solução contém 3 333 UI de epoetina zeta por ml.

#### Silapo 3 000 UI/0,9 ml solução injetável em seringa pré-cheia

Uma seringa pré-cheia com 0,9 ml de solução injetável contém 3 000 unidades internacionais (UI) de epoetina zeta (eritropoetina humana recombinante). A solução contém 3 333 UI de epoetina zeta por ml.

#### Silapo 4 000 UI/0,4 ml solução injetável em seringa pré-cheia

Uma seringa pré-cheia com 0,4 ml de solução injetável contém 4 000 unidades internacionais (UI) de epoetina zeta (eritropoetina humana recombinante). A solução contém 10 000 UI de epoetina zeta por ml.

#### Silapo 5 000 UI/0,5 ml solução injetável em seringa pré-cheia

Uma seringa pré-cheia com 0,5 ml de solução injetável contém 5 000 unidades internacionais (UI) de epoetina zeta (eritropoetina humana recombinante). A solução contém 10 000 UI de epoetina zeta por ml.

Silapo 6 000 UI/0,6 ml solução injetável em seringa pré-cheia

Uma seringa pré-cheia com 0,6 ml de solução injetável contém 6 000 unidades internacionais (UI) de epoetina zeta (eritropoetina humana recombinante). A solução contém 10 000 UI de epoetina zeta por ml.

Silapo 8 000 UI/0,8 ml solução injetável em seringa pré-cheia

Uma seringa pré-cheia com 0,8 ml de solução injetável contém 8 000 unidades internacionais (UI) de epoetina zeta (eritropoetina humana recombinante). A solução contém 10 000 UI de epoetina zeta por ml.

Silapo 10 000 UI/1 ml solução injetável em seringa pré-cheia

Uma seringa pré-cheia com 1 ml de solução injetável contém 10 000 unidades internacionais (UI) de epoetina zeta (eritropoetina humana recombinante). A solução contém 10 000 UI de epoetina zeta por ml.

Silapo 20 000 UI/0,5 ml solução injetável em seringa pré-cheia

Uma seringa pré-cheia com 0,5 ml de solução injetável contém 20 000 unidades internacionais (UI) de epoetina zeta (eritropoetina humana recombinante). A solução contém 40 000 UI de epoetina zeta por ml.

Silapo 30 000 UI/0,75 ml solução injetável em seringa pré-cheia

Uma seringa pré-cheia com 0,75 ml de solução injetável contém 30 000 unidades internacionais (UI) de epoetina zeta (eritropoetina humana recombinante). A solução contém 40 000 UI de epoetina zeta por ml.

Silapo 40 000 UI/1 ml solução injetável em seringa pré-cheia

Uma seringa pré-cheia com 1 ml de solução injetável contém 40 000 unidades internacionais (UI) de epoetina zeta (eritropoetina humana recombinante). A solução contém 40 000 UI de epoetina zeta por ml.

- Os outros componentes são fosfato dissódico di-hidratado, fosfato monossódico di-hidratado, cloreto de sódio, cloreto de cálcio di-hidratado, polissorbato 20, glicina, leucina, isoleucina, treonina, ácido glutâmico, fenilalanina, água para preparações injetáveis, hidróxido de sódio (regulador de pH), ácido clorídrico (regulador de pH).

### **Qual o aspeto de Silapo e conteúdo da embalagem**

Silapo é uma solução injetável incolor e límpida. É cheia em seringas de vidro transparente com uma agulha para injeção fixa.

As seringas pré-cheias contêm entre 0,3 e 1 ml de solução, dependendo do conteúdo da epoetina zeta (ver “Qual a composição de Silapo”).

Uma embalagem contém 1, 4 ou 6 seringas pré-cheias com ou sem proteção de agulha.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

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

**Fabricante**

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

**Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.