

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

NeoRecormon 500 UI solution injectable en seringue préremplie
NeoRecormon 2000 UI solution injectable en seringue préremplie
NeoRecormon 3000 UI solution injectable en seringue préremplie
NeoRecormon 4000 UI solution injectable en seringue préremplie
NeoRecormon 5000 UI solution injectable en seringue préremplie
NeoRecormon 6000 UI solution injectable en seringue préremplie
NeoRecormon 10 000 UI solution injectable en seringue préremplie
NeoRecormon 20 000 UI solution injectable en seringue préremplie
NeoRecormon 30 000 UI solution injectable en seringue préremplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

NeoRecormon 500 UI solution injectable en seringue préremplie

Une seringue préremplie de 0,3 ml de solution injectable contient 500 unités internationales (UI) correspondant à 4,15 microgrammes d'époétine bêta* (érythropoïétine humaine recombinante).
Un ml de solution injectable contient 1 667 UI d'époétine bêta.

NeoRecormon 2000 UI solution injectable en seringue préremplie

Une seringue préremplie de 0,3 ml de solution injectable contient 2000 unités internationales (UI) correspondant à 16,6 microgrammes d'époétine bêta* (érythropoïétine humaine recombinante).
Un ml de solution injectable contient 6 667 UI d'époétine bêta.

NeoRecormon 3000 UI solution injectable en seringue préremplie

Une seringue préremplie de 0,3 ml de solution injectable contient 3 000 unités internationales (UI) correspondant à 24,9 microgrammes d'époétine bêta* (érythropoïétine humaine recombinante).
Un ml de solution injectable contient 10 000 UI d'époétine bêta.

NeoRecormon 4000 UI solution injectable en seringue préremplie

Une seringue pré-remplie de 0,3 ml de solution injectable contient 4 000 unités internationales (UI) correspondant à 33,2 microgrammes d'époétine bêta* (érythropoïétine humaine recombinante).
Un ml de solution injectable contient 13 333 UI d'époétine bêta.

NeoRecormon 5000 UI solution injectable en seringue préremplie

Une seringue préremplie de 0,3 ml de solution injectable contient 5 000 unités internationales (UI) correspondant à 41,5 microgrammes d'époétine bêta* (érythropoïétine humaine recombinante).
Un ml de solution injectable contient 16 667 UI d'époétine bêta.

NeoRecormon 6000 UI solution injectable en seringue préremplie

Une seringue préremplie de 0,3 ml de solution injectable contient 6 000 unités internationales (UI) correspondant à 49,8 microgrammes d'époétine bêta* (érythropoïétine humaine recombinante).
Un ml de solution injectable contient 20 000 UI d'époétine bêta.

NeoRecormon 10 000 UI solution injectable en seringue préremplie

Une seringue préremplie de 0,6 ml de solution injectable contient 10 000 unités internationales (UI) correspondant à 83 microgrammes d'époétine bêta* (érythropoïétine humaine recombinante).
Un ml de solution injectable contient 16 667 UI d'époétine bêta.

NeoRecormon 20 000 UI solution injectable en seringue préremplie

Une seringue préremplie de 0,6 ml de solution injectable contient 20 000 unités internationales (UI) correspondant à 166 microgrammes d'époétine bêta* (érythropoïétine humaine recombinante).
Un ml de solution injectable contient 33 333 UI d'époétine bêta.

NeoRecormon 30 000 UI solution injectable en seringue préremplie

Une seringue préremplie de 0,6 ml de solution injectable contient 30 000 unités internationales (UI) correspondant à 250 microgrammes d'époétine bêta* (érythropoïétine humaine recombinante).
Un ml de solution injectable contient 50 000 UI d'époétine bêta.

* produite sur une lignée de cellules d'Ovaire de Hamster Chinois (CHO) par la technique de l'ADN recombinante.

Excipient(s) à effet notoire

Phénylalanine (jusqu'à 0,3 mg/seringue)

Sodium (moins de 1 mmol/seringue)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution incolore, transparente à légèrement opalescente.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

NeoRecormon est indiqué dans :

- le traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte et l'enfant.
- la prévention de l'anémie du nouveau-né prématuré, de poids de naissance compris entre 750 et 1500 g et dont l'âge gestationnel est inférieur à 34 semaines.
- le traitement de l'anémie symptomatique des patients adultes atteints de tumeurs malignes non myéloïdes et traités par chimiothérapie.
- l'augmentation du volume des dons de sang autologue chez des malades participant à un programme de transfusions autologues différées.

L'utilisation dans cette indication doit tenir compte du risque accru d'accidents thrombo-emboliques. Le traitement ne doit être administré qu'à des malades présentant une anémie modérée (Hb 10 - 13 g/dl soit 6,21 - 8,07 mmol/l et sans carence martiale), s'il n'existe pas ou peu de méthodes de récupération du sang lorsqu'une intervention chirurgicale programmée importante nécessite de grandes quantités de sang (4 unités de sang ou plus chez les femmes et 5 unités de sang ou plus chez les hommes). Voir rubrique 5.1.

4.2 Posologie et mode d'administration

L'initiation du traitement par NeoRecormon relève de praticiens expérimentés dans les domaines thérapeutiques cités ci-dessus. En raison de réactions anaphylactoïdes observées dans des cas isolés, il est recommandé d'administrer la première dose du produit sous surveillance médicale.

Posologie

Traitement de l'anémie symptomatique de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte et l'enfant

Les symptômes et les séquelles de l'anémie pouvant varier avec l'âge, le sexe et la gravité globale de la maladie, une évaluation au cas par cas de l'évolution clinique et de l'état du patient par un médecin est nécessaire. NeoRecormon doit être administré par voie sous-cutanée ou intraveineuse pour atteindre un taux d'hémoglobine inférieur ou égal à 12 g/dl (7,45 mmol/l). La voie sous-cutanée est préférable chez les patients non hémodialysés, pour préserver les veines périphériques.

En cas d'administration intraveineuse, la solution doit être injectée en 2 minutes environ, par exemple chez les malades hémodialysés via la fistule artério-veineuse en fin de dialyse.

En raison de la variabilité intra-patient, le taux d'hémoglobine observé peut parfois être supérieur ou inférieur à celui souhaité chez un patient donné. La variabilité du taux d'hémoglobine doit être prise en charge par une adaptation posologique destinée à maintenir le taux d'hémoglobine cible, compris entre 10 g/dl (6,21 mmol/l) et 12 g/dl (7,45 mmol/l). Un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,45 mmol/l) doit être évité sur une période prolongée; les recommandations relatives à l'adaptation posologique appropriée lorsque le taux d'hémoglobine observé est supérieur à 12 g/dl (7,45 mmol/l) sont décrites ci-dessous.

Toute augmentation du taux d'hémoglobine de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines doit être évitée. Si elle se produit, une adaptation posologique appropriée doit être instaurée. Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) en un mois ou si le taux d'hémoglobine augmente pour approcher 12 g/dl (7,45 mmol/l), la dose doit être réduite d'environ 25%. Si le taux d'hémoglobine continue d'augmenter, le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine redescende, puis le traitement doit être repris à une dose réduite d'environ 25% par rapport à la dose précédemment administrée.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de s'assurer que la dose efficace la plus faible approuvée de NeoRecormon est utilisée pour permettre un contrôle satisfaisant des symptômes de l'anémie, tout en maintenant un taux d'hémoglobine inférieur ou égal à 12 g/dl (7,45 mmol/l).

La prudence s'impose lors de l'escalade de dose de NeoRecormon chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique. Chez les patients présentant une réponse faible du taux d'hémoglobine au NeoRecormon, d'autres facteurs expliquant la faible réponse devront être envisagés (voir rubriques 4.4 et 5.1).

En présence d'une hypertension ou de pathologies cardiovasculaires, vasculaires cérébrales ou vasculaires périphériques préexistantes, la valeur de l'hémoglobine à atteindre ainsi que l'augmentation hebdomadaire de l'hémoglobine doivent être déterminées individuellement selon le tableau clinique.

Le traitement par NeoRecormon est divisé en deux phases :

1. Phase de correction

- Administration sous-cutanée :

La posologie initiale est de 3 x 20 UI/kg et par semaine. La posologie peut être augmentée toutes les 4 semaines de 3 x 20 UI/kg et par semaine, si l'augmentation de l'hémoglobine n'est pas satisfaisante (< 0,25 g/dl par semaine).

La posologie hebdomadaire peut aussi être divisée en doses quotidiennes.

- Administration intraveineuse :

La posologie initiale est de 40 UI/kg, 3 fois par semaine. Après 4 semaines la posologie peut être augmentée à 80 UI/kg, 3 fois par semaine, et, si nécessaire, par de nouvelles augmentations de doses de 20 UI/kg, 3 fois par semaine, à un mois d'intervalle.

Pour les deux voies d'administration, la dose maximale ne doit pas dépasser 720 UI/kg et par semaine.

2. Phase d'entretien

Pour maintenir l'hémoglobine entre 10 et 12 g/dl, la posologie est d'abord réduite de moitié par rapport à la dernière dose administrée. Celle-ci est ensuite ajustée à intervalles de une ou deux semaines pour chaque malade (dose d'entretien).

Dans le cas d'une administration par voie sous cutanée, la dose hebdomadaire peut être administrée en une injection par semaine ou répartie en 3 ou 7 injections par semaine. Les patients stables sous un rythme d'administration d'une injection par semaine peuvent passer à une injection toutes les deux semaines. Dans ce cas, une augmentation de la dose peut être nécessaire.

Chez les enfants, les essais cliniques ont montré que les doses de NeoRecormon nécessaires sont d'autant plus élevées que le sujet est jeune. Cependant, sachant que l'on ne peut préjuger de la réponse individuelle, il convient de respecter le schéma posologique recommandé.

Le traitement par NeoRecormon est normalement un traitement au long cours. Toutefois il peut être interrompu à tout moment, si cela paraît nécessaire. Les données concernant le schéma posologique pour une injection par semaine sont basées sur des études cliniques dont la durée de traitement est de 24 semaines.

Prévention de l'anémie du nouveau-né prématuré

La solution est administrée par voie sous-cutanée à une dose de 250 UI/kg, 3 fois par semaine. Les nouveau-nés prématurés qui ont déjà été transfusés au moment de l'initiation du traitement par NeoRecormon ne sont pas susceptibles de retirer autant de bénéfice du traitement que les nouveau-nés n'ayant jamais été transfusés. La durée du traitement recommandée est de 6 semaines..

Traitement de l'anémie symptomatique induite par la chimiothérapie chez les patients cancéreux

NeoRecormon doit être administré par voie sous-cutanée chez les patients anémiques (par ex. taux d'hémoglobine ≤ 10 g/dl (6,21 mmol/l)). Les symptômes et les séquelles de l'anémie pouvant varier avec l'âge, le sexe et la gravité globale de la maladie, une évaluation au cas par cas de l'évolution clinique et de l'état du patient par un médecin est nécessaire.

La dose hebdomadaire peut être administrée en une injection par semaine ou répartie en 3 à 7 injections par semaine.

La dose initiale recommandée est de 30 000 UI par semaine (correspondant à environ 450 UI/kg et par semaine, calculé sur la base d'un poids corporel patient moyen).

En raison de la variabilité intra-patient, le taux d'hémoglobine observé peut parfois être supérieur ou inférieur à celui souhaité chez un patient donné. La variabilité du taux d'hémoglobine doit être prise en charge par une adaptation posologique destinée à maintenir le taux d'hémoglobine cible, compris entre 10 g/dl (6,21 mmol/l) et 12 g/dl (7,45 mmol/l). Un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,45 mmol/l) doit être évité sur une période prolongée ; les recommandations relatives à l'adaptation posologique appropriée lorsque le taux d'hémoglobine observé est supérieur à 12 g/dl (7,45 mmol/l) sont décrites ci-dessous.

Si, après 4 semaines de traitement, le taux d'hémoglobine a augmenté d'au moins 1 g/dl (0,62 mmol/l), la dose choisie doit être poursuivie. Si le taux d'hémoglobine n'a pas augmenté d'au moins 1 g/dl (0,62 mmol/l), un doublement de la dose doit être considéré. Si après 8 semaines de traitement, le taux d'hémoglobine n'a pas augmenté d'au moins 1 g/dl (0,62 mmol/l), une réponse est peu probable et le traitement doit être interrompu.

Le traitement doit être poursuivi jusqu'à 4 semaines après la fin de la chimiothérapie.

La dose maximale ne doit pas dépasser 60 000 UI par semaine.

Une fois que l'objectif thérapeutique a été atteint pour le patient, la dose doit être réduite de 25 à 50 % de façon à maintenir l'hémoglobine à ce niveau. Une adaptation posologique appropriée doit être envisagée.

Si le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl (7,45 mmol/l), la dose doit être réduite d'environ 25 à 50 %. Le traitement par NeoRecormon doit être temporairement interrompu si le taux d'hémoglobine dépasse 13 g/dl (8,1 mmol/l). Le traitement doit être repris à une dose d'environ 25 % inférieure à la dose précédente, après que le taux d'hémoglobine soit devenu inférieur ou égal à 12 g/dl (7,45 mmol/l).

Si l'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,3 mmol/l) en 4 semaines, la dose doit être réduite de 25 à 50 %.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de s'assurer que la dose la plus faible approuvée de NeoRecormon est utilisée pour permettre un contrôle satisfaisant des symptômes de l'anémie.

Augmentation du volume des dons de sang autologue

La solution est administrée soit par voie intraveineuse en 2 minutes environ soit par voie sous-cutanée. NeoRecormon est administré 2 fois par semaine pendant 4 semaines. Lorsque l'hématocrite du malade permet un don de sang (hématocrite ≥ 33 %), NeoRecormon est administré à la fin du don. Pendant toute la durée du traitement, l'hématocrite ne doit pas dépasser 48 %.

La posologie doit être établie pour chaque malade par l'équipe médico-chirurgicale en fonction de la prévision du nombre d'unités autologues nécessaires et de la réserve globulaire endogène :

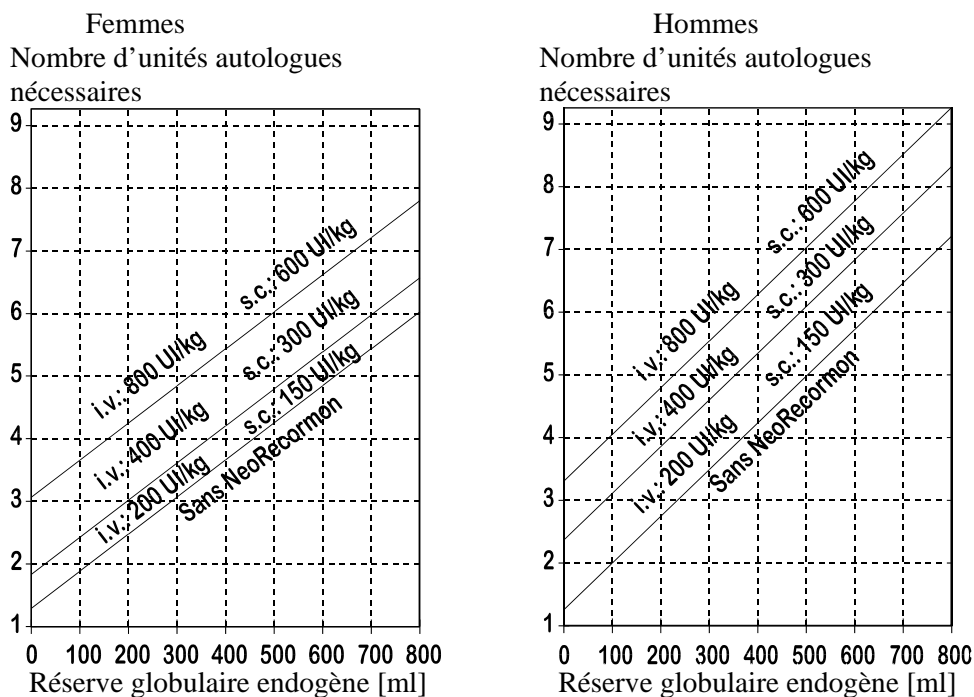
1. Le nombre d'unités autologues nécessaires dépend de la perte sanguine anticipée, de l'emploi de méthodes d'épargne sanguine ainsi que de l'état général du malade.
Cette quantité correspond à la quantité supposée être suffisante pour éviter les transfusions homologues.
La quantité requise de sang autologue est exprimée en unités, une unité du nomogramme correspond à 180 ml de globules rouges.
2. La capacité du malade à fournir des dons autologues dépend essentiellement du volume sanguin et de l'hématocrite initial. Ces deux paramètres déterminent la réserve globulaire endogène qui peut être calculée d'après la formule suivante :

Réserve globulaire endogène = volume sanguin (ml) x (hématocrite - 33) : 100

Chez la femme : volume sanguin (ml) = 41 (ml/kg) x poids (kg) + 1 200 (ml)

Chez l'homme : volume sanguin (ml) = 44 (ml/kg) x poids (kg) + 1 600 (ml)
(poids corporel ≥ 45 kg).

L'indication du traitement par NeoRecormon, et, si celle-ci est posée, les doses unitaires doivent être déterminées en fonction de la quantité nécessaire de sang autologue et de la réserve globulaire endogène à l'aide des graphiques suivants :



La dose unitaire ainsi déterminée doit être administrée 2 fois par semaine pendant 4 semaines. La posologie maximale ne doit pas dépasser 1600 UI/kg/semaine pour la voie intraveineuse, et 1200 UI/kg/semaine pour la voie sous-cutanée.

Mode d'administration

La seringue préremplie de NeoRecormon est prête à l'emploi. Seules les solutions transparentes ou légèrement opalescentes, incolores et pratiquement sans particules visibles à l'œil nu peuvent être injectées.

NeoRecormon en seringue préremplie est un produit stérile mais sans conservateur, raison pour laquelle on ne doit en aucun cas administrer plusieurs doses à l'aide d'une même seringue ; ce médicament est à usage unique.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients listés à la rubrique 6.1.

Hypertension artérielle mal contrôlée

Dans l'indication "augmentation du volume des dons de sang autologue" : infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral le mois précédant le traitement, angor instable, patients à risque de thromboses veineuses profondes tels que ceux ayant des antécédents thrombo-emboliques.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement inscrits.

NeoRecormon doit être utilisé avec prudence en cas d'anémie réfractaire avec excès de blastes en transformation, d'épilepsie, de thrombocytose et d'insuffisance hépatique chronique. Il est impératif

d'éliminer les carences en acide folique et en vitamine B₁₂, car elles diminuent l'efficacité de NeoRecormon.

La prudence s'impose lors de l'escalade de dose de NeoRecormon chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique car des doses cumulées élevées d'époétines peuvent être associées à un risque accru de mortalité, d'évènements graves cardiovasculaires et cérébrovasculaires. Chez les patients présentant une réponse faible du taux d'hémoglobine aux époétines, d'autres facteurs expliquant la faible réponse devront être envisagés (voir rubriques 4.2 et 5.1).

Afin d'assurer une érythropoïèse efficace, le statut martial doit être contrôlé chez tous les patients avant et pendant le traitement et une supplémentation martiale peut être nécessaire et menée en conformité avec les recommandations thérapeutiques.

Une surcharge aluminique sévère due au traitement de l'insuffisance rénale peut compromettre l'efficacité de NeoRecormon.

L'administration de NeoRecormon chez des malades présentant une néphrosclérose et non encore dialysés doit être évaluée individuellement : en effet, une dégradation accélérée de la fonction rénale ne peut être totalement écartée.

Erythroblastopénie

Des cas d'érythroblastopénie dus à des anticorps neutralisants dirigés contre l'érythropoïétine, ont été rapportés avec les érythropoïétines recombinantes, incluant NeoRecormon. Ces anticorps neutralisants présentent une réaction croisée avec les autres érythropoïétines et un traitement relais par NeoRecormon ne doit pas être instauré chez un patient pour lequel la présence d'anticorps neutralisants est suspectée ou confirmée (voir rubrique 4.8).

Erythroblastopénie chez des patients atteints d'hépatite C

Une diminution paradoxale du taux d'hémoglobine et l'apparition d'une anémie sévère associée à un faible nombre de réticulocytes doit inciter à interrompre le traitement par époétine et à effectuer une recherche d'anticorps anti-érythropoïétine. Des cas ont été rapportés chez des patients atteints d'hépatite C traités par interféron et ribavirine en concomitance avec des époétines. Les époétines ne sont pas indiquées dans la prise en charge de l'anémie associée à l'hépatite C.

Surveillance de la pression artérielle

Une augmentation de la pression artérielle ou une aggravation d'une hypertension préexistante, surtout en cas d'élévation rapide de l'hématocrite, peuvent survenir. Ces augmentations de la pression artérielle peuvent être contrôlées par un traitement médicamenteux. Si elles ne l'étaient pas, l'arrêt temporaire du traitement par NeoRecormon serait recommandé. Une surveillance régulière de la tension est recommandée, particulièrement en début de traitement, en incluant les périodes entre les séances de dialyse. Des crises hypertensives avec signes de type encéphalopathie peuvent survenir et une prise en charge médicale intensive doit être immédiatement instituée. Il convient de repérer d'éventuels signes d'alerte telle qu'une céphalée brutale pseudo-migraineuse.

Des réactions indésirables cutanées sévères (SCAR), dont le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et le syndrome de Lyell, pouvant engager le pronostic vital ou être fatales ont été signalées dans le cadre de traitements à base d'époétine (voir rubrique 4.8). Des cas plus graves ont été observés lors de l'utilisation d'époétines à longue durée d'action. Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et symptômes et faire l'objet d'une surveillance étroite des réactions cutanées. Si des signes ou symptômes évoquant l'une de ces réactions apparaissent, NeoRecormon doit être arrêté immédiatement et un traitement de substitution doit être envisagé. Si le patient a développé une réaction cutanée sévère telle que le SSJ ou le syndrome de Lyell en raison de l'utilisation de NeoRecormon, il ne faut jamais réintroduire un traitement à base d'agents stimulant l'érythropoïèse (ASE) chez ce patient.

Insuffisance rénale chronique

Chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique, une augmentation modérée et dose-dépendante du nombre des plaquettes dans les limites de la normale peut être observée, surtout après l'administration intraveineuse de NeoRecormon. Ce phénomène régresse au cours du traitement continu. Il est recommandé de contrôler la numération plaquettaire régulièrement au cours des 8 premières semaines de traitement.

Taux d'hémoglobine

Chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique, le taux d'hémoglobine atteint pendant la phase d'entretien ne doit pas dépasser la limite supérieure du taux d'hémoglobine cible recommandé dans la rubrique 4.2. Lors des essais cliniques, un risque accru de décès et d'événements cardiovasculaires graves ou d'événements vasculaires cérébraux dont des accidents vasculaires cérébraux (AVC) ont été observés lorsque l'administration des ASEs visait à obtenir un taux d'hémoglobine cible supérieur à 12 g/dl (7,45 mmol/l).

Les essais cliniques contrôlés n'ont pas montré de bénéfices significatifs attribuables à l'administration d'époétines lorsque le taux d'hémoglobine est augmenté au-delà du seuil nécessaire pour contrôler les symptômes de l'anémie et pour éviter une transfusion sanguine.

Chez les enfants prématurés, il peut y avoir une augmentation modérée des plaquettes, en particulier jusqu'au 12^{ème}-14^{ème} jour après la naissance, de ce fait, la numération plaquettaire doit être surveillée régulièrement.

Effets sur la progression tumorale

Les époétines sont des facteurs de croissance qui stimulent essentiellement la production des érythrocytes. Des récepteurs à l'érythropoïétine peuvent être exprimés à la surface de diverses cellules tumorales. Comme avec tous les facteurs de croissance, le problème se pose de savoir si les époétines pourraient stimuler la croissance de tumeurs. Lors de plusieurs études cliniques contrôlées, les époétines n'ont pas montré d'amélioration de la survie globale ou de diminution du risque de progression tumorale chez des patients présentant une anémie liée au cancer.

Dans les essais cliniques contrôlés, l'utilisation de NeoRecormon et autres ASE ont montré :

- une réduction du temps jusqu'à progression tumorale chez des patients ayant un cancer avancé de la tête ou du cou traités par radiothérapie, lorsque le taux d'hémoglobine cible était supérieur à 14 g/dl (8,69 mmol/l),
- une réduction de la survie globale et une augmentation des décès liés à la progression de la maladie à 4 mois chez des patients présentant un cancer du sein métastatique traités par chimiothérapie, lorsque le taux d'hémoglobine cible était de 12-14 g/dl (7,45-8,69 mmol/l),
- une augmentation du risque de décès lorsque le taux d'hémoglobine cible était de 12 g/dl (7,45 mmol/l) chez les patients présentant une pathologie maligne active non traitée par chimiothérapie ou radiothérapie. Les ASEs ne sont pas indiqués dans cette population de patients.

Au vu des informations ci-dessus, dans certaines situations cliniques, la transfusion sanguine doit être le traitement privilégié de l'anémie des patients cancéreux. La décision d'administrer des érythropoïétines recombinantes doit être déterminée sur une évaluation du rapport bénéfice/risque prenant en compte l'avis du patient dans son contexte clinique spécifique. Les facteurs à considérer dans cette évaluation doivent inclure le type de tumeur et son stade, le degré de l'anémie, l'espérance de vie, l'environnement dans lequel le patient est traité et la préférence du patient (voir rubrique 5.1).

Une augmentation de la pression artérielle peut être observée et contrôlée par un traitement. Une surveillance régulière de la pression artérielle est donc recommandée, tout particulièrement en début de traitement chez les patients cancéreux.

Le taux de plaquettes et le niveau d'hémoglobine doivent être également surveillés à intervalles réguliers chez les patients atteints de cancer.

Chez les patients inclus dans un *programme de transfusions autologues*, il peut y avoir une augmentation du nombre de plaquettes, le plus souvent dans les limites de la normale. De ce fait, il est recommandé, chez ces patients, de contrôler la numération plaquettaire au moins une fois par semaine. Si l'augmentation des plaquettes est supérieure à $150 \times 10^9 / l$ ou si le nombre des plaquettes dépasse la normale supérieure, le traitement par NeoRecormon doit être interrompu.

Chez les *nouveaux-nés prématurés*, un risque potentiel de rétinopathie lié au traitement par l'érythropoïétine, ne peut être écarté. Par conséquent, la prudence est de rigueur et la décision de traiter un nouveau-né prématuré doit être prise en fonction du bénéfice et du risque potentiels associés à ce traitement et aux alternatives disponibles.

Chez les patients présentant une *insuffisance rénale chronique*, du fait de l'augmentation de l'hématocrite, une augmentation des doses d'héparine au cours de l'hémodialyse est souvent nécessaire lors du traitement par NeoRecormon. Une héparinisation insuffisante peut entraîner une coagulation dans le circuit.

Une vérification précoce de la fistule et une prophylaxie des thromboses par l'administration d'acide acétylsalicylique par exemple, doivent être envisagées chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique avec risque de thrombose de la fistule artério-veineuse.

Au cours du traitement par NeoRecormon, la kaliémie et la phosphatémie doivent être surveillées régulièrement. En effet, une augmentation de la kaliémie a été rapportée chez quelques patients urémiques traités par NeoRecormon, bien que l'imputabilité au traitement n'ait pu être établie. En cas d'élévation de la kaliémie ou de kaliémie élevée, l'interruption du traitement par NeoRecormon doit être envisagée jusqu'à normalisation du taux de potassium sérique.

Si NeoRecormon est administré dans le cadre d'un programme de transfusions autologues, il convient de respecter les recommandations officielles relatives aux dons de sang, et en particulier :

- dons réservés aux malades ayant un hématocrite ≥ 33 % (hémoglobine ≥ 11 g/dl [6,83 mmol/l])
- les sujets de moins de 50 kg doivent faire l'objet d'une attention particulière
- le volume de chaque don ne doit pas excéder 12 % du volume sanguin estimé du malade.

Le traitement par NeoRecormon doit être réservé aux malades pour lesquels il est particulièrement important d'éviter le recours aux transfusions homologues en tenant compte du rapport bénéfice/risque de la transfusion homologue.

Mésusage

Un usage détourné chez des sujets sains peut amener à une augmentation excessive de l'hématocrite pouvant entraîner des complications du système cardio-vasculaire mettant en jeu le pronostic vital.

Excipients

NeoRecormon en seringue pré-remplie contient jusqu'à 0,3 mg de phénylalanine/seringue comme excipient. Par conséquent, il faut en tenir compte chez les patients atteints de formes sévères de phénylcétonurie.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par seringue, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

A ce jour, les essais cliniques n'indiquent aucune interaction de NeoRecormon avec d'autres médicaments.

Les études chez l'animal ont montré que l'époétine bêta ne potentialise pas la toxicité médullaire des médicaments cytostatiques comme l'étoposide, le cisplatine, le cyclophosphamide et le fluorouracile.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de donnée sur l'utilisation de l'époétine bêta chez la femme enceinte. L'époétine bêta ne sera prescrit qu'avec prudence chez la femme enceinte.

Allaitement

Aucune donnée n'est disponible. La décision de continuer/interrompre l'allaitement ou de continuer/interrompre le traitement par l'époétine bêta doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la mère.

Fertilité

Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire ou foetal, l'accouchement ou le développement postnatal (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

NeoRecormon n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Les résultats d'études cliniques incluant 1725 patients montrent qu'environ 8 % des patients traités par NeoRecormon sont susceptibles de présenter des effets indésirables.

Malades présentant une insuffisance rénale chronique accompagnée d'une anémie

L'effet indésirable le plus fréquent lors du traitement par NeoRecormon est une augmentation de la pression artérielle ou l'aggravation d'une hypertension préexistante, surtout en cas d'élévation rapide de l'hématocrite (voir rubrique 4.4). Des crises hypertensives avec signes de type encéphalopathie tels que céphalées et états confusionnels, signes sensoriels et moteurs tels que des troubles de l'élocution ou de l'équilibre, voire convulsions peuvent également survenir, chez des malades habituellement normo- ou hypotendus (voir rubrique 4.4).

Une thrombose de la fistule artério-veineuse peut survenir, en particulier chez les malades hypotendus ou dont la fistule présente des complications (sténose ou anévrisme), voir rubrique 4.4. Dans la majorité des cas, on observe une baisse de la ferritinémie de façon concomitante à l'élévation de l'hématocrite (voir rubrique 4.4). De plus, une élévation transitoire de la kaliémie et de la phosphatémie a pu être observée dans des cas isolés (voir rubrique 4.4).

Des cas isolés d'érythroblastopénie, dus à des anticorps neutralisants dirigés contre l'érythropoïétine ont été rapportés après un traitement par NeoRecormon. Si un cas d'érythroblastopénie est diagnostiqué, le traitement par NeoRecormon doit être interrompu et un traitement par une autre érythropoïétine recombinante ne doit pas être instauré (voir rubrique 4.4).

Les effets indésirables sont listés dans le tableau 1 ci-dessous.

Patients atteints de cancer

Des céphalées et une hypertension artérielle liées au traitement par époétine bêta et pouvant être contrôlées par traitement médicamenteux sont fréquentes (voir rubrique 4.4).

Chez certains patients, une diminution des paramètres reflétant le statut martial est observée (voir rubrique 4.4).

Dans les études cliniques, la fréquence d'accidents thromboemboliques était supérieure chez les patients atteints de cancer traités par NeoRecormon comparé au groupe non traité ou placebo. Chez les patients traités par NeoRecormon, cette incidence est de 7 % par rapport à 4 % dans le groupe contrôle ; ceci n'est accompagné d'aucune augmentation de la mortalité thromboembolique par rapport au groupe contrôle.

Les effets indésirables sont listés dans le tableau 2. ci-dessous.

Malades inclus dans un programme de transfusions autologues

On a rapporté chez des patients inclus dans un programme de transfusions autologues une fréquence légèrement supérieure d'accidents thrombo-emboliques. Cependant, aucune relation avec le traitement par NeoRecormon n'a été établie.

Au cours des essais cliniques contrôlés versus placebo, la carence martiale temporaire était plus prononcée chez les patients traités par NeoRecormon que dans le groupe contrôle (voir rubrique 4.4). Les effets indésirables sont listés dans le tableau 3 ci-dessous.

Des réactions indésirables cutanées sévères (SCAR), dont le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et le syndrome de Lyell, pouvant engager le pronostic vital ou être fatales ont été rapportées dans le cadre de traitements à base d'époétine (voir rubrique 4.4).

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables sont listés ci-dessous par système organe-classe MedDRA et catégorie de fréquence. La convention suivante a été utilisée pour la classification des fréquences : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; indéterminée (ne peut être déterminée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 : Effets indésirables attribués à un traitement par NeoRecormon issus des essais cliniques conduits chez des patients atteints d'insuffisance rénale chronique

Système Organe Classe	Effet indésirable	Fréquence
Affections vasculaires	Hypertension artérielle	Fréquente
	Crise hypertensive	Peu fréquente
Affections du système nerveux	Céphalée	Fréquente
Affections hématologiques et du système lymphatique	Thrombose de la fistule artério-veineuse	Rare
	Thrombocytose	Très rare

Tableau 2 : Effets indésirables attribués à un traitement par NeoRecormon issus des essais cliniques conduits chez des patients atteints de cancer

Système Organe Classe	Effet indésirable	Fréquence
Affections vasculaires	Hypertension artérielle	Fréquente
Affections hématologiques et du système lymphatique	Événement thromboembolique	Fréquente
Affections du système nerveux	Céphalée	Fréquente

Tableau 3 : Effets indésirables attribués à un traitement par NeoRecormon issus des essais cliniques conduits chez des malades inclus dans un programme de transfusions autologues

Système Organe Classe	Effet indésirable	Fréquence
Affections du système nerveux	Céphalée	Fréquente

Prématurés

Une diminution de la ferritinémie est très fréquente (voir rubrique 4.4).

Description des effets indésirables sélectionnés

De rares réactions cutanées liées au traitement par époétine bêta, comme éruption, prurit, urticaire ou réaction au point d'injection peuvent survenir. De très rares cas de réactions anaphylactoïdes liées au traitement par époétine bêta ont été rapportés. Cependant aucune augmentation de l'incidence des réactions d'hypersensibilité n'a été trouvée au cours des essais cliniques contrôlés.

Dans de très rares cas, des symptômes pseudo-grippaux liés au traitement par époétine bêta tels que fièvre, frissons, maux de tête, douleur dans les membres, malaise et/ou douleur osseuse ont été rapportés, en particulier en début de traitement. Ces réactions étaient légères à modérées et disparaissaient dans les quelques heures ou jours suivants.

Les données d'un essai clinique conduit avec l'époétine alfa et la darbépoétine alfa ont rapporté une incidence fréquente d'accidents vasculaires cérébraux.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via [le système national de déclaration – voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

La marge thérapeutique de NeoRecormon est très large. Même à des taux sériques très élevés, il n'a pas été observé de manifestations en rapport avec un surdosage.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Anti-anémique, code ATC : B03XA01

Mécanisme d'action

L'érythropoïétine est une glycoprotéine qui stimule la formation des globules rouges à partir de leurs précurseurs spécifiques. Elle agit comme un facteur stimulant la mitose et comme une hormone de différenciation.

La composition en hydrates de carbone et en acides aminés de l'époétine bêta, la substance active de NeoRecormon, est identique à celle de l'érythropoïétine isolée à partir de l'urine des malades anémiques.

L'efficacité biologique de l'époétine bêta a été démontrée dans divers modèles animaux *in vivo* (rat normal et urémique, souris polycythémique, chien), après administration intraveineuse et sous-cutanée. Après administration d'époétine bêta, une augmentation du nombre d'hématies, de l'hémoglobine et des réticulocytes est observée ainsi qu'une augmentation du taux d'incorporation du ⁵⁹Fe.

In vitro, une augmentation de l'incorporation de ³H-thymidine dans la rate érythronucléée (culture de cellules spléniques de la souris) a été rapportée après incubation avec l'époétine bêta.

L'examen des cultures cellulaires de la moelle osseuse humaine a montré que l'époétine bêta stimule particulièrement l'érythropoïèse sans effet sur la leucopoïèse. Des actions cytotoxiques de l'époétine bêta sur la moelle osseuse ou les cellules de la peau humaine n'ont pas été détectées.

Après l'administration d'une dose unique d'époétine bêta, aucun effet sur le comportement ou l'activité locomotrice chez la souris ni sur les fonctions circulatoires ou respiratoires chez le chien n'a été observé.

Efficacité et sécurité clinique

Dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo menée chez 4038 patients atteints d'insuffisance rénale chronique non dialysés et ayant un diabète de type II avec des taux d'hémoglobine ≤ 11 g/dl, les patients recevaient soit un traitement par darbépoétine alfa pour atteindre un taux d'hémoglobine de 13 g/dl soit un placebo (voir rubrique 4.4).

L'objectif principal visant à démontrer une diminution du risque de mortalité de toutes causes, de la morbidité cardiovasculaire, ou de l'insuffisance rénale terminale (IRT) n'a pas été atteint. L'analyse des composantes individuelles des critères d'évaluation composites a montré les HR (IC 95 %) suivants : décès 1,05 (0,92-1,21), accident vasculaire cérébral 1,92 (1,38-2,68), insuffisance cardiaque congestive 0,89 (0,74-1,08), infarctus du myocarde 0,96 (0,75-1,23), hospitalisation pour une ischémie du myocarde 0,84 (0,55-1,27), IRT 1,02 (0,87-1,18).

Des analyses post-hoc poolées d'études cliniques réalisées avec les ASEs ont été conduites chez des patients atteints d'insuffisance rénale chronique (dialysés, non dialysés, chez des patients diabétiques et non-diabétiques). Une tendance à l'augmentation des risques estimés de mortalité toutes causes, d'événements cardiovasculaires et cérébrovasculaires a été observée en association à des doses cumulées d'ASE plus importantes, indépendamment du statut diabétique ou dialysé, (voir rubriques 4.2 et 4.4).

L'érythropoïétine est un facteur de croissance qui stimule essentiellement la production des érythrocytes. Des récepteurs à l'érythropoïétine peuvent être exprimés à la surface de diverses cellules tumorales.

La survie et la progression tumorale ont été évaluées dans cinq grandes études contrôlées impliquant 2833 patients au total. Parmi ces études quatre étaient en double aveugle contrôlées versus placebo et une étude était en ouvert. Deux de ces études ont recruté des patients traités par chimiothérapie. Le taux d'hémoglobine cible était > 13 g/dl dans deux des études, et de 12 à 14 g/dl dans les trois autres études. Dans l'étude en ouvert, il n'y a pas eu de différence sur la survie globale entre les patients traités avec l'érythropoïétine humaine recombinante et le groupe contrôle. Dans les quatre études contrôlées versus placebo, le risque relatif pour la survie globale était compris entre 1,25 et 2,47 en faveur du groupe contrôle. Ces études ont montré une surmortalité inexplicée, statistiquement significative par rapport au groupe contrôle chez les patients ayant une anémie associée à différents cancers fréquents et traités par une érythropoïétine humaine recombinante. Le résultat sur la survie globale dans ces études n'a pas pu être expliqué de façon satisfaisante par les différences d'incidence des thromboses et autres complications liées entre les patients ayant reçu une érythropoïétine humaine recombinante et ceux du groupe contrôle.

Une méta-analyse incluant les données individuelles de l'ensemble des 12 études cliniques contrôlées conduites avec NeoRecormon chez des patients cancéreux anémiques (n=2301), a montré un risque relatif estimé pour la survie globale de 1,13 en faveur du groupe contrôle (IC 95 %, 0,87-1,46). Chez les patients ayant une hémoglobine initiale ≤ 10 g/dl (n=899), le risque relatif estimé pour la survie était de 0,98 (IC 95 %, 0,68 à 1,40). Une augmentation du risque relatif d'événements thrombo-emboliques était observée dans la population globale (RR 1,62, IC 95 % : 1,13-2,31).

Une analyse des données patients a également été menée sur plus de 13.900 patients atteints de cancer (traités par chimiothérapie, radiothérapie, chimio-radiothérapie, ou sans traitement) et participant à 53 études cliniques contrôlées impliquant plusieurs époétines. La méta-analyse des données de survie globale a conduit à un hazard ratio estimé à 1,06 en faveur des contrôles (IC 95 % : 1.00 - 1.12 ; 53 études et 13 933 patients) et pour les patients atteints de cancer recevant une chimiothérapie, le hazard ratio de la survie globale était de 1,04 (IC 95 % : 0.97 - 1.11 ; 38 études et 10 441 patients). De la même manière, la méta-analyse a indiqué une augmentation significative du risque relatif d'événements thromboemboliques chez les patients atteints de cancer et recevant une érythropoïétine recombinante humaine (voir rubrique 4.4).

Dans de très rares cas, des anticorps anti-érythropoïétine neutralisants avec ou sans aplasie de la lignée rouge (PRCA) peuvent survenir au cours du traitement rHuEPO.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Des études pharmacocinétiques chez des volontaires sains et chez l'insuffisant rénal ont montré que la demi-vie de l'époétine bêta après administration intraveineuse est de 4 à 12 heures, et que le volume de distribution est égal à une à deux fois le volume plasmatique. Des résultats comparables ont été trouvés dans les études chez le rat normal ou urémique.

Après administration sous-cutanée d'époétine bêta chez l'insuffisant rénal, l'absorption retardée aboutit à une concentration sérique en plateau, le pic étant observé en moyenne entre 12 et 28 heures. La demi-vie terminale est plus longue par voie sous-cutanée qu'après administration intraveineuse, avec une moyenne entre 13 et 28 heures.

La biodisponibilité de l'époétine bêta par voie sous-cutanée se situe entre 23 et 42 % par rapport à l'administration intraveineuse.

5.3 Données de sécurité précliniques

Sur la base des études classiques de tolérance pharmacologique, de toxicité après administration répétée, de génotoxicité et de toxicité sur la reproduction, les données non cliniques n'ont montré aucun risque particulier pour l'homme.

Une étude de carcinogénicité chez la souris traitée par érythropoïétine homologue n'a montré aucun signe de potentiel prolifératif ou carcinogène.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Urée,
Chlorure de sodium,
Polysorbate 20,
Phosphate monosodique dihydraté,
Phosphate disodique dodécahydraté,
Chlorure de calcium dihydraté,
Glycine,
L-Leucine,
L-Isoleucine,
L-Thréonine,
L-Acide glutamique,
L-Phénylalanine.
Eau pour préparations injectables.

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Conserver la seringue préremplie dans son emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Pour l'usage en ambulatoire, le patient peut conserver le médicament en dehors du réfrigérateur et à température ambiante (ne dépassant pas +25°C) durant une période unique pouvant aller jusqu'à 3 jours.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Seringue préremplie (verre de type I) avec capuchon et extrémité du piston en caoutchouc recouvert de téflon.

NeoRecormon 500 UI, NeoRecormon 2000 UI, NeoRecormon 3000 UI, NeoRecormon 4000 UI, NeoRecormon 5000 UI et NeoRecormon 6000 UI solution injectable en seringue préremplie

Chaque seringue préremplie contient 0,3 ml de solution.

NeoRecormon 10 000 UI, NeoRecormon 20 000 UI et NeoRecormon 30 000 UI solution injectable en seringue préremplie

Chaque seringue préremplie contient 0,6 ml de solution.

NeoRecormon est fourni dans les présentations suivantes :

NeoRecormon 500 UI solution injectable en seringue préremplie

1 seringue préremplie avec 1 aiguille (30G1/2) ou 6 seringues préremplies avec 6 aiguilles (30G1/2).

NeoRecormon 2000 UI, NeoRecormon 3000 UI, NeoRecormon 4000 UI, NeoRecormon 5000 UI, NeoRecormon 6000 UI, NeoRecormon 10 000 UI et NeoRecormon 20 000 UI solution injectable en seringue préremplie

1 seringue préremplie avec 1 aiguille (27G1/2) ou 6 seringues préremplies avec 6 aiguilles (27G1/2).

NeoRecormon 30 000 UI solution injectable en seringue préremplie

1 seringue préremplie avec 1 aiguille (27G1/2) ou 4 seringues préremplies avec 4 aiguilles (27G1/2).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Veillez vous laver les mains.

1. Sortir une seringue de l'étui et vérifier que la solution est limpide, sans coloration et pratiquement dépourvue de particules visibles. Retirer l'embout de la seringue.
2. Sortir une aiguille de l'étui, la fixer à la seringue et retirer la protection de l'aiguille.
3. Chasser l'air de la seringue et de l'aiguille en tenant la seringue à la verticale et en poussant doucement sur le piston. Continuer à pousser sur le piston jusqu'à obtenir dans la seringue la quantité de NeoRecormon à injecter.

4. Nettoyer la peau au point d'injection avec un coton imbibé d'alcool. Former un pli cutané en pinçant la peau entre le pouce et l'index. Tenir le corps de la seringue près de l'aiguille et piquer l'aiguille fermement dans la peau. Injecter NeoRecormon solution. Retirer l'aiguille rapidement et comprimer le point d'injection avec une compresse stérile et sèche.

Ce médicament est à usage unique. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/97/031/025-026
EU/1/97/031/029-030
EU/1/97/031/031-032
EU/1/97/031/033-034
EU/1/97/031/035-036
EU/1/97/031/037-038
EU/1/97/031/041-042
EU/1/97/031/043-044
EU/1/97/031/045-046

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de la première autorisation : 16 juillet 1997
Date du dernier renouvellement : 25 juin 2007

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la substance d'origine biologique

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
D-82377 Penzberg
Allemagne

Nom et adresse du(des) fabricant(s) responsable de la libération des lots

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2)

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSUR pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR seringue préremplie 500 UI

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

NeoRecormon 500 UI solution injectable en seringue préremplie
époétine bêta

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 seringue préremplie contient 500 UI d'époétine bêta.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

1 seringue contient : Urée, chlorure de sodium, polysorbate 20, phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dodécahydraté, chlorure de calcium dihydraté, glycine, L-Leucine, L-Isoleucine, L-Thréonine, L-Acide glutamique, L-Phénylalanine et eau pour préparations injectables.
Ce médicament contient de la phénylalanine et du sodium, voir la notice pour une information complémentaire

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable
1 seringue préremplie (0,3 ml) et une aiguille (30G1/2)
6 seringues préremplies (0,3 ml) et 6 aiguilles (30G1/2)

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Voie sous-cutanée ou intraveineuse

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur
Conserver la seringue préremplie dans son emballage extérieur, à l'abri de la lumière

10. PRECAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/97/031/025 1 seringue préremplie
EU/1/97/031/026 6 seringues préremplies

13. NUMÉRO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

neorecormon 500 UI

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ETIQUETTES seringue préremplie 500 UI

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

NeoRecormon 500 UI injectable
époétine bêta
Voie I.V./S.C.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

0,3 ml

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**EMBALLAGE EXTERIEUR seringue préremplie 2000 UI****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

NeoRecormon 2000 UI solution injectable en seringue préremplie
époétine bêta

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 seringue préremplie contient 2000 UI d'époétine bêta.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

1 seringue contient : Urée, chlorure de sodium, polysorbate 20, phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dodécahydraté, chlorure de calcium dihydraté, glycine, L-Leucine, L-Isoleucine, L-Thréonine, L-Acide glutamique, L-Phénylalanine et eau pour préparations injectables.
Ce médicament contient de la phénylalanine et du sodium, voir la notice pour une information complémentaire

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable
1 seringue préremplie (0,3 ml) et 1 aiguille (27G1/2)
6 seringues préremplies (0,3 ml) et 6 aiguilles (27G1/2)

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Voie sous-cutanée ou intraveineuse

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur
Conserver la seringue préremplie dans son emballage extérieur, à l'abri de la lumière

10. PRECAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/97/031/029 1 seringue préremplie
EU/1/97/031/030 6 seringues préremplies

13. NUMÉRO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

neorecormon 2000 UI

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRE**

ETIQUETTES seringue préremplie 2000 UI

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

NeoRecormon 2000 UI injectable
époétine bêta
Voie I.V./S.C.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

0,3 ml

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**EMBALLAGE EXTERIEUR seringue préremplie 3000 UI****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

NeoRecormon 3000 UI solution injectable en seringue préremplie
époétine bêta

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 seringue préremplie contient 3000 UI d'époétine bêta.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

1 seringue contient : Urée, chlorure de sodium, polysorbate 20, phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dodécahydraté, chlorure de calcium dihydraté, glycine, L-Leucine, L-Isoleucine, L-Thréonine, L-Acide glutamique, L-Phénylalanine et eau pour préparations injectables.
Ce médicament contient de la phénylalanine et du sodium, voir la notice pour une information complémentaire

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable
1 seringue préremplie (0,3 ml) et 1 aiguille (27G1/2)
6 seringues préremplies (0,3 ml) et 6 aiguilles (27G1/2)

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Voie sous-cutanée ou intraveineuse

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur
Conserver la seringue préremplie dans son emballage extérieur, à l'abri de la lumière

10. PRECAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/97/031/031 1 seringue préremplie
EU/1/97/031/032 6 seringues préremplies

13. NUMÉRO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

neorecormon 3000 UI

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ETIQUETTES seringue préremplie 3000 UI

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

NeoRecormon 3000 UI injectable
époétine bêta
Voie I.V./S.C.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

0,3 ml

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR seringue préremplie 4000 UI

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

NeoRecormon 4000 UI solution injectable en seringue préremplie
époétine bêta

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 seringue préremplie contient 4000 UI d'époétine bêta.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

1 seringue contient : Urée, chlorure de sodium, polysorbate 20, phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dodécahydraté, chlorure de calcium dihydraté, glycine, L-Leucine, L-Isoleucine, L-Thréonine, L-Acide glutamique, L-Phénylalanine et eau pour préparations injectables.
Ce médicament contient de la phénylalanine et du sodium, voir la notice pour une information complémentaire

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable
1 seringue préremplie (0,3 ml) et 1 aiguille (27G1/2)
6 seringues préremplies (0,3 ml) et 6 aiguilles (27G1/2)

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Voie sous-cutanée ou intraveineuse

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur
Conserver la seringue préremplie dans son emballage extérieur, à l'abri de la lumière

10. PRECAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/97/031/041 1 seringue préremplie
EU/1/97/031/042 6 seringues préremplies

13. NUMÉRO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

neorecormon 4000 UI

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ETIQUETTES seringue préremplie 4000 UI

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

NeoRecormon 4000 UI injectable
époétine bêta Voie I.V./S.C.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

0,3 ml

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR seringue préremplie 5000 UI

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

NeoRecormon 5000 UI solution injectable en seringue préremplie
époétine bêta

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 seringue préremplie contient 5000 UI d'époétine bêta.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

1 seringue contient : Urée, chlorure de sodium, polysorbate 20, phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dodécahydraté, chlorure de calcium dihydraté, glycine, L-Leucine, L-Isoleucine, L-Thréonine, L-Acide glutamique, L-Phénylalanine et eau pour préparations injectables.
Ce médicament contient de la phénylalanine et du sodium, voir la notice pour une information complémentaire

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable
1 seringue préremplie (0,3 ml) et 1 aiguille (27G1/2)
6 seringues préremplies (0,3 ml) et 6 aiguilles (27G1/2)

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Voie sous-cutanée ou intraveineuse

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur
Conserver la seringue préremplie dans son emballage extérieur, à l'abri de la lumière

10. PRECAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/97/031/033 1 seringue préremplie
EU/1/97/031/034 6 seringues préremplies

13. NUMÉRO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

neorecormon 5000 UI

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRE**

ETIQUETTES seringue préremplie 5000 UI

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

NeoRecormon 5000 UI injectable
époétine bêta
Voie I.V./S.C.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

0,3 ml

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR seringue préremplie 6000 UI

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

NeoRecormon 6000 UI solution injectable en seringue préremplie
époétine bêta

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 seringue préremplie contient 6000 UI d'époétine bêta.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

1 seringue contient : Urée, chlorure de sodium, polysorbate 20, phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dodécahydraté, chlorure de calcium dihydraté, glycine, L-Leucine, L-Isoleucine, L-Thréonine, L-Acide glutamique, L-Phénylalanine et eau pour préparations injectables.
Ce médicament contient de la phénylalanine et du sodium, voir la notice pour une information complémentaire

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable
1 seringue préremplie (0,3 ml) et 1 aiguille (27G1/2)
6 seringues préremplies (0,3 ml) et 6 aiguilles (27G1/2)

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Voie sous-cutanée ou intraveineuse

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur
Conserver la seringue préremplie dans son emballage extérieur, à l'abri de la lumière

10. PRECAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/97/031/043 1 seringue préremplie
EU/1/97/031/044 6 seringues préremplies

13. NUMÉRO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

neorecormon 6000 UI

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ETIQUETTES seringue préremplie 6000 UI

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

NeoRecormon 6000 UI injectable
époétine bêta Voie I.V./S.C.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

0,3 ml

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR seringue préremplie 10 000 UI

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

NeoRecormon 10 000 UI solution injectable en seringue préremplie
époétine bêta

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 seringue préremplie contient 10 000 UI d'époétine bêta.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

1 seringue contient : Urée, chlorure de sodium, polysorbate 20, phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dodécahydraté, chlorure de calcium dihydraté, glycine, L-Leucine, L-Isoleucine, L-Thréonine, L-Acide glutamique, L-Phénylalanine et eau pour préparations injectables.
Ce médicament contient de la phénylalanine et du sodium, voir la notice pour une information complémentaire

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable
1 seringue préremplie (0,6 ml) et 1 aiguille (27G1/2)
6 seringues préremplies (0,6 ml) et 6 aiguilles (27G1/2)

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Voie sous-cutanée ou intraveineuse

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur
Conserver la seringue préremplie dans son emballage extérieur, à l'abri de la lumière

10. PRECAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/97/031/035 1 seringue préremplie
EU/1/97/031/036 6 seringues préremplies

13. NUMÉRO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

neorecormon 10 000 UI

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRE**

ETIQUETTES seringue préremplie 10 000 UI

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

NeoRecormon 10 000 UI injectable
époétine bêta
Voie I.V./S.C.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

0,6 ml

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR seringue préremplie 20 000 UI

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

NeoRecormon 20 000 UI solution injectable en seringue préremplie
époétine bêta

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 seringue préremplie contient 20 000 UI d'époétine bêta.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

1 seringue contient : Urée, chlorure de sodium, polysorbate 20, phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dodécahydraté, chlorure de calcium dihydraté, glycine, L-Leucine, L-Isoleucine, L-Thréonine, L-Acide glutamique, L-Phénylalanine et eau pour préparations injectables.
Ce médicament contient de la phénylalanine et du sodium, voir la notice pour une information complémentaire

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable
1 seringue préremplie (0,6 ml) et 1 aiguille (27G1/2)
6 seringues préremplies (0,6 ml) et 6 aiguilles (27G1/2)

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Voie sous-cutanée ou intraveineuse

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur
Conserver la seringue préremplie dans son emballage extérieur, à l'abri de la lumière

10. PRECAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/97/031/037 1 seringue préremplie
EU/1/97/031/038 6 seringues préremplies

13. NUMÉRO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

neorecormon 20 000 UI

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ETIQUETTES seringue préremplie 20 000 UI

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

NeoRecormon 20 000 UI injectable
époétine bêta
Voie I.V./S.C.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

0,6 ml

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR seringue préremplie 30 000 UI

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

NeoRecormon 30 000 UI solution injectable en seringue préremplie
époétine bêta

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 seringue préremplie contient 30 000 UI d'époétine bêta.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

1 seringue contient : Urée, chlorure de sodium, polysorbate 20, phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dodécahydraté, chlorure de calcium dihydraté, glycine, L-Leucine, L-Isoleucine, L-Thréonine, L-Acide glutamique, L-Phénylalanine et eau pour préparations injectables.
Ce médicament contient de la phénylalanine et du sodium, voir la notice pour une information complémentaire

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable
1 seringue préremplie (0,6 ml) et 1 aiguille (27G1/2)
4 seringues préremplies (0,6 ml) et 4 aiguilles (27G1/2)

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Voie sous-cutanée ou intraveineuse

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur
Conserver la seringue préremplie dans son emballage extérieur, à l'abri de la lumière

10. PRECAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/97/031/045 1 seringue préremplie
EU/1/97/031/046 4 seringues préremplies

13. NUMÉRO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

neorecormon 30 000 UI

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ETIQUETTES seringue préremplie 30 000 UI

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

NeoRecormon 30 000 UI injectable
époétine bêta
Voie I.V./S.C.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

0,6 ml

6. AUTRES

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

NeoRecormon 500 UI
NeoRecormon 2000 UI
NeoRecormon 3000 UI
NeoRecormon 4000 UI
NeoRecormon 5000 UI
NeoRecormon 6000 UI
NeoRecormon 10000 UI
NeoRecormon 20000 UI
NeoRecormon 30000 UI

Solution injectable en seringue pré-remplie
époétine bêta

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes, il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?

1. Qu'est-ce que NeoRecormon et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser NeoRecormon
3. Comment utiliser NeoRecormon
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver NeoRecormon
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que NeoRecormon et dans quel cas est-il utilisé

NeoRecormon est une solution transparente et incolore à injecter sous la peau (*voie sous-cutanée*) ou dans une veine (*voie intraveineuse*). NeoRecormon contient une hormone appelée *époétine bêta* qui stimule la production des globules rouges. L'époétine bêta est produit par une technique génétique spécifique et agit exactement de la même manière que l'hormone naturelle, l'érythropoïétine.

Vous devez vous adresser à votre médecin si vous ne ressentez aucune amélioration ou si vous vous sentez moins bien.

NeoRecormon est indiqué dans :

- **le traitement de l'anémie symptomatique des patients insuffisants rénaux chroniques** dialysés ou non encore dialysés.
- **la prévention de l'anémie chez le prématuré** (âge gestationnel inférieur à 34 semaines, poids de naissance compris entre 750 et 1500 g).
- **le traitement de l'anémie symptomatique des adultes atteints de cancers et traités par chimiothérapie.**
- **le traitement des sujets donnant leur propre sang avant une intervention chirurgicale.** Les injections d'époétine bêta augmenteront le volume de sang pouvant être prélevé avant l'intervention et retransfusé pendant ou après l'intervention (c'est ce qu'on appelle une *transfusion autologue*).

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser NeoRecormon

N'utilisez jamais NeoRecormon :

- **si vous êtes allergique** à l'époétine bêta ou à l'un des excipients contenus dans ce médicament (listés à la rubrique 6)
- **si vous avez des problèmes de pression artérielle** mal contrôlée
- **si vous donnez votre propre sang avant une intervention chirurgicale et que :**
 - vous avez eu une **crise cardiaque** ou une **attaque cérébrale** dans le mois précédant le traitement
 - vous avez une **angine de poitrine instable** – douleur dans la poitrine d'apparition récente ou s'aggravant
 - vous présentez un risque de **formation de caillots dans les veines** (thrombose veineuse profonde), par exemple si vous avez déjà eu des caillots.

Si une de ces situations s'applique ou est susceptible de s'appliquer à votre cas, **signalez-le à votre médecin.**

Avertissements et précautions :

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser NeoRecormon

- **si votre bébé a besoin d'être traité par NeoRecormon, votre bébé devra être étroitement surveillé pour détecter d'éventuels effets sur l'œil.**
- **si votre anémie ne s'améliore pas avec le traitement par époétine**
- **si vous présentez une carence en certaines vitamines B** (*acide folique ou vitamine B12*)
- si vos **taux sanguins d'aluminium** sont très élevés
- si votre **nombre de plaquettes** dans le sang est élevé
- **si vous avez une insuffisance hépatique chronique**
- **si vous êtes épileptique**
- **si vous avez développé des anticorps anti-érythropoïétine et une érythroblastopénie** (diminution ou arrêt de la production des globules rouges) lors d'un traitement par une autre substance stimulant l'érythropoïèse. Dans ce cas vous ne devez pas être traité par NeoRecormon.

Faites attention aux autres produits stimulant la production des globules rouges :

NeoRecormon fait partie d'un groupe de produits qui stimulent la production des globules rouges de la même manière que l'érythropoïétine humaine. Votre médecin enregistrera toujours le produit que vous utilisez.

Des réactions cutanées graves, dont le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et le syndrome de Lyell, ont été rapportées dans le cadre de traitements à base d'époétine.

Le SSJ/le syndrome de Lyell peuvent se manifester initialement au niveau du tronc, sous forme de taches en forme de « cocardes » ou de plaques circulaires rougeâtres avec souvent des bulles centrales. Des ulcères de la bouche, de la gorge, du nez, des parties génitales et des yeux (yeux rouges et gonflés) peuvent également apparaître. Ces éruptions cutanées graves sont souvent précédées de fièvre et/ou de symptômes de type grippal. Elles peuvent évoluer en un décollement cutané généralisé et en complications engageant le pronostic vital.

Si vous développez une éruption cutanée grave ou un autre de ces symptômes, arrêtez de prendre NeoRecormon et contactez votre médecin ou demandez immédiatement un avis médical.

Mises en garde spéciales

Au cours du traitement par NeoRecormon

Si vous êtes atteint d'insuffisance rénale chronique, et en particulier si vous ne répondez pas de manière satisfaisante au traitement par NeoRecormon, votre médecin vérifiera votre dose de NeoRecormon car l'augmentation répétée de la dose de NeoRecormon alors que vous ne répondez pas au traitement peut augmenter le risque d'avoir un problème au niveau du cœur ou des vaisseaux

sanguins et pourrait augmenter le risque d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral et de décès.

Si vous êtes atteint d'un cancer, vous devez être informé que NeoRecormon agit comme un facteur de croissance des cellules sanguines et dans certaines circonstances peut avoir un impact négatif sur votre cancer. Selon votre situation, il se peut qu'une transfusion sanguine soit préférable. Veuillez en discuter avec votre médecin.

Si vous présentez une néphrosclérose et que vous n'êtes pas encore sous dialyse, votre médecin décidera si le traitement par NeoRecormon est adapté à votre cas. En effet, une dégradation accélérée de la fonction rénale ne peut être totalement écartée.

Votre médecin pourra vous demander d'effectuer des analyses sanguines régulières pour vérifier :

- vos taux sanguins de potassium. En cas d'élévation de ces taux, votre médecin peut envisager une interruption du traitement
- votre nombre de plaquettes. Le nombre de plaquettes dans le sang peut augmenter légèrement à modérément pendant un traitement par époétine, ce qui peut modifier la coagulation du sang.

Si vous êtes un insuffisant rénal traité par hémodialyse, votre médecin pourra ajuster votre dose d'héparine, pour éviter une obstruction des tubulures du système de dialyse.

Si vous êtes un insuffisant rénal sous hémodialyse et que vous présentez un risque de thrombose de la fistule artério-veineuse, des caillots (*thromboses*) sont susceptibles de se former dans votre *fistule* (vaisseau utilisé pour la connexion au système de dialyse). Votre médecin pourra vous prescrire de l'acide acétylsalicylique (aspirine) ou modifier la fistule.

Si vous donnez votre propre sang avant une intervention chirurgicale, votre médecin devra :

- vérifier que vous êtes capable de donner votre sang, surtout si vous pesez moins de 50 kg
- contrôler que vous avez suffisamment de globules rouges (*hémoglobine au moins égale à 11 g/dL*)
- s'assurer que chaque don ne représentera que 12% seulement de votre sang.

Ne faites jamais un mauvais usage de NeoRecormon

L'utilisation détournée de NeoRecormon chez des personnes en bonne santé peut conduire à une augmentation du nombre de globules rouges, et donc un épaissement du sang pouvant entraîner des complications du système cardio-vasculaire potentiellement mortelles.

Autres médicaments et NeoRecormon

Si vous prenez, avez pris récemment ou pourriez prendre un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Grossesse, allaitement et fertilité

On ne dispose pas de beaucoup de données concernant l'utilisation de NeoRecormon pendant la grossesse ou l'allaitement. Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

NeoRecormon n'a pas montré d'altération de la fertilité chez l'animal. Chez l'homme, le risque potentiel n'est pas connu.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé.

NeoRecormon contient de la phénylalanine et du sodium

Ce médicament contient de la phénylalanine. Peut être dangereux pour les sujets atteints de phénylcétonurie. Si vous êtes atteints de *phénylcétonurie*, **signalez à votre médecin** que vous bénéficiez d'un traitement par NeoRecormon.

Ce médicament contient moins d'1 mmol de sodium (23 mg) par dose, il est donc essentiellement «sans sodium».

3. Comment utiliser NeoRecormon

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou de votre pharmacien en cas de doute.

Votre médecin utilisera la plus faible dose efficace afin de contrôler les symptômes de votre anémie.

Si vous ne répondez pas correctement au traitement par NeoRecormon, votre médecin vérifiera votre dose et vous informera si vous avez besoin d'une modification de posologie.

Le traitement doit être démarré sous la surveillance de votre médecin.

Les autres injections seront effectuées par votre médecin ou, lorsque vous aurez appris à le faire, vous pourrez effectuer les injections vous-même (voir les instructions à la fin de cette notice).

NeoRecormon peut être injecté par voie sous-cutanée au niveau de l'abdomen, du bras ou de la cuisse, ou par voie intraveineuse. Votre médecin décidera quelle est la solution la plus adaptée.

Votre médecin vous demandera d'effectuer des analyses sanguines régulières afin de surveiller la manière dont votre anémie répond au traitement en mesurant votre taux d'hémoglobine.

Posologie de NeoRecormon

La dose de NeoRecormon à administrer dépend de votre maladie, de la voie d'administration de NeoRecormon (voie sous-cutanée ou intraveineuse) et de votre poids. Votre médecin établira la posologie adaptée à votre cas. Votre médecin utilisera la plus faible dose efficace afin de contrôler les symptômes de votre anémie.

Si vous ne répondez pas correctement au traitement par NeoRecormon, votre médecin vérifiera votre dose et vous informera si vous avez besoin d'une modification de posologie de NeoRecormon.

- **Anémie symptomatique secondaire à une insuffisance rénale chronique**

Vos injections seront administrées par voie sous-cutanée ou intraveineuse. En cas d'administration intraveineuse, la solution doit être injectée en 2 minutes environ, par exemple chez les malades hémodialysés via la fistule artério-veineuse à la fin de la séance de dialyse.

Chez les personnes qui ne sont pas hémodialysées, NeoRecormon est généralement administré par voie sous-cutanée.

Le traitement par NeoRecormon est divisé en deux périodes :

a) Correction de l'anémie

La posologie initiale des injections sous-cutanées est de 20 UI par injection par kg de poids corporel, trois fois par semaine.

Au bout de 4 semaines, le médecin effectuera des analyses et si la réponse au traitement est insuffisante, la posologie pourra être augmentée à 40 UI/kg par injection, trois fois par semaine. Le médecin pourra continuer à augmenter la posologie tous les mois si nécessaire. La dose hebdomadaire peut aussi être répartie en doses quotidiennes.

La posologie initiale des injections intraveineuses est de 40 UI par injection par kg de poids corporel, trois fois par semaine.

Au bout de 4 semaines, le médecin effectuera des analyses et si la réponse au traitement est insuffisante, la posologie pourra être augmentée à 80 UI/kg par injection, trois fois par semaine. Le médecin pourra continuer à augmenter la posologie tous les mois si nécessaire.

Pour les deux modalités d'injection, la dose maximale à ne pas dépasser est de 720 UI par kg de poids corporel et par semaine.

b) Maintien d'un taux adéquat de globules rouges

Dose d'entretien : lorsque vos globules rouges ont atteint un niveau acceptable, la posologie est diminuée de moitié par rapport à la posologie utilisée pour corriger l'anémie. La dose hebdomadaire peut être administrée en une dose par semaine ou répartie en 3 ou 7 injections par semaine. Si votre taux de globules rouges est stable avec une injection par semaine, le rythme d'administration peut être espacé en une injection toutes les deux semaines. Dans ce cas, une augmentation de la dose peut être nécessaire.

Toutes les une à deux semaines, le médecin adaptera la posologie pour trouver la dose d'entretien la plus adaptée à votre cas.

Les enfants commenceront le traitement avec les mêmes modalités. Chez les enfants, les essais cliniques ont montré que les posologies de NeoRecormon nécessaires sont d'autant plus élevées que le sujet est jeune.

Le traitement par NeoRecormon est normalement un traitement au long cours. Toutefois, il peut être interrompu à tout moment, si cela paraît nécessaire.

- **Prévention de l'anémie du prématuré**

Les injections sont effectuées par voie sous-cutanée.

La posologie initiale est de 250 UI par injection par kg de poids corporel, trois fois par semaine.

Les prématurés qui ont déjà été transfusés au moment de l'initiation du traitement par NeoRecormon ne sont pas susceptibles de retirer autant de bénéfice du traitement que les nouveau-nés n'ayant jamais été transfusés.

La durée du traitement recommandée est de 6 semaines.

- **Patients adultes traités par chimiothérapie pour un cancer et présentant une anémie symptomatique**

Les injections sont effectuées par voie sous-cutanée.

Votre médecin pourra débiter le traitement par NeoRecormon si la valeur de votre hémoglobine est inférieure ou égale à 10 g/dL. Après le début du traitement, votre médecin maintiendra votre taux d'hémoglobine entre 10 et 12 g/dL.

La dose hebdomadaire initiale est de 30 000 UI. Cette dose peut être administrée en une seule injection par semaine ou répartie en 3 à 7 injections par semaine. **Votre médecin vous demandera d'effectuer des analyses sanguines régulières.** En fonction des résultats de ces analyses, il peut être amené à augmenter, diminuer ou arrêter le traitement. Les valeurs de l'hémoglobine ne doivent pas dépasser 12 g/dl.

Le traitement doit être poursuivi pendant 4 semaines après arrêt de la chimiothérapie.

La dose maximale ne doit pas dépasser 60 000 UI par semaine.

- **Patients donnant leur propre sang avant une intervention chirurgicale.**

Les injections sont administrées par voie intraveineuse en 2 minutes ou par voie sous-cutanée.

La posologie de NeoRecormon dépend de votre état de santé, de votre taux de globules rouges et du volume de sang à donner avant l'intervention.

La posologie établie par votre médecin sera administrée deux fois par semaine pendant 4 semaines. NeoRecormon vous sera administré à la fin de la séance de don de sang.

La dose maximale ne doit pas dépasser

- pour les injections intraveineuses : 1 600 UI par kg de poids corporel et par semaine
- pour les injections sous-cutanées : 1 200 UI par kg de poids corporel et par semaine

Si vous injectez trop de NeoRecormon

Veillez ne pas augmenter la dose que votre médecin vous a prescrite. Si vous pensez avoir eu une injection de plus de NeoRecormon que vous n'auriez dû, veuillez le signaler à votre médecin. Il est improbable que ce soit grave. Même à des taux sanguins très élevés, il n'a pas été observé, à ce jour, de manifestations en rapport avec un surdosage.

Si vous oubliez de prendre NeoRecormon

Si vous avez oublié une injection ou reçu l'injection d'une dose trop faible, veuillez le signaler à votre médecin.

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tous n'y soient pas sujets.

Effets indésirables pouvant survenir chez tous les patients

- **Dans la majorité des cas (très fréquent, c'est-à-dire qui peut toucher plus d'1 personne sur 10), les concentrations sanguines de fer diminuent.** Presque tous les patients doivent recevoir des suppléments en fer pendant le traitement par NeoRecormon.
- **Rarement (qui peut toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000), des allergies ou des réactions cutanées,** de type éruption ou urticaire, des démangeaisons ou des réactions au point d'injection ont été observées.
- **Très rarement (qui peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000), une forme sévère de réaction allergique** s'est produite, surtout juste après l'injection. Ce type de réaction doit être traité immédiatement. Si vous présentez une **respiration sifflante ou des difficultés respiratoires, un gonflement de la langue, du visage ou de la gorge, ou autour du point d'injection, si vous avez un étourdissement, un malaise ou une perte de connaissance, il convient de contacter votre médecin immédiatement.**
- **Très rarement (qui peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000), des symptômes de type grippal apparaissent, surtout au début du traitement. Ces symptômes se manifestent par** une fièvre, des frissons, des maux de tête, une douleur dans les membres, des douleurs osseuses et/ou une sensation de malaise général. Ces réactions sont généralement légères à modérées et disparaissent en quelques heures ou quelques jours.

- Des éruptions cutanées graves, dont le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell, ont été rapportées dans le cadre de traitements à base d'époétine. Elles peuvent apparaître au niveau du tronc sous forme de taches en forme de «cocardes» ou de plaques circulaires rougeâtres avec souvent des bulles centrales, être accompagnées d'un décollement cutané, d'ulcères de la bouche, de la gorge, du nez, des parties génitales et des yeux, et peuvent être précédées de fièvre et de symptômes de type grippal. Si vous développez ces symptômes, arrêtez d'utiliser NeoRecormon et contactez votre médecin ou demandez immédiatement un avis médical. Voir également Rubrique 2.

Autres effets indésirables pouvant survenir chez les insuffisants rénaux chroniques (anémie d'origine rénale)

- **Une augmentation de la pression artérielle, une aggravation d'une hypertension artérielle pré-existante et des maux de tête** sont les effets indésirables les plus courants (très fréquent, c'est-à-dire qui peut toucher plus d'1 personne sur 10). Votre médecin contrôlera régulièrement votre pression artérielle, particulièrement en début de traitement. Votre médecin pourra traiter cette hypertension artérielle avec un traitement médicamenteux ou arrêter temporairement le traitement par NeoRecormon.
- **Veillez immédiatement avertir votre médecin** si vous présentez **des maux de tête, surtout d'apparition brutale, violents et pseudo-migraineux, une confusion, des troubles de l'élocution ou de l'équilibre ou des convulsions**. Ils peuvent être les signes d'une augmentation grave de la pression artérielle (*crise d'hypertension*), même si votre pression artérielle est habituellement normale ou basse. Ce type de réaction doit être traité immédiatement.
- **Si vous êtes hypotendu ou si votre fistule présente des complications**, une *thrombose de la fistule artério-veineuse* peut survenir (présence d'un caillot sanguin dans le vaisseau utilisé pour la connexion au système de dialyse).
- **Très rarement (qui peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000)**, on observe **une augmentation des concentrations sanguines du potassium ou des phosphates**. Cette situation peut être traitée par votre médecin.
- **Des cas d'érythroblastopénie dus à des anticorps neutralisants ont été rapportés après un traitement par érythropoïétine**, dont des cas isolés suite à un traitement par NeoRecormon. L'érythroblastopénie correspond à un arrêt ou à une diminution de la production de globules rouges par votre organisme. Ceci est à l'origine d'une anémie sévère qui peut se manifester notamment par une fatigue inhabituelle et un manque d'énergie. Si vous développez ces symptômes, vous devez contacter votre médecin. Si vous développez des anticorps neutralisants, votre médecin doit interrompre votre traitement par NeoRecormon et déterminer la prise en charge la plus adaptée de votre anémie.

Autres effets indésirables pouvant survenir chez les patients adultes sous chimiothérapie pour un cancer.

- **Une augmentation de la pression artérielle et des maux de tête** peuvent parfois apparaître. Votre médecin traitera l'hypertension avec des médicaments.
- **Une augmentation de la fréquence de formation de caillots sanguins** a été observée.

Autres effets indésirables chez les patients donnant leur propre sang avant une intervention chirurgicale

- **Une légère augmentation de la fréquence de formation de caillots sanguins** a été observée.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration** décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver NeoRecormon

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- Ne pas utiliser NeoRecormon après la date de péremption figurant sur l'emballage et l'étiquette.
- A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C)
- Vous pouvez conserver le produit en dehors de ces conditions durant une période unique pouvant aller jusqu'à 3 jours à température ambiante (sans dépasser 25°C).
- Conserver la seringue pré-remplie dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière
- Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient NeoRecormon

- La substance active est l'époétine bêta Une seringue préremplie contient soit 500 UI, 2 000 UI, 3 000 UI, 4 000 UI, 5 000 UI, 6 000 UI, 10 000 UI, 20 000 UI ou 30 000 UI (unités internationales) d'époétine bêta dans 0,3 mL ou 0,6 mL de solution.
- Les autres composants sont : urée, chlorure de sodium, polysorbate 20, phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dodécahydraté, chlorure de calcium dihydraté, glycine, L-Leucine, L-Isoleucine, L-Thréonine, L-Acide glutamique, L-Phénylalanine et eau pour préparations injectables (voir rubrique 2 «NeoRecormon contient de la phénylalanine et du sodium»).

Qu'est ce que NeoRecormon et contenu de l'emballage extérieur

NeoRecormon se présente sous forme d'une solution injectable en seringue préremplie. La solution est incolore, transparente à légèrement opalescente.

NeoRecormon 500 UI, 2 000 UI, 3 000 UI, 4 000 UI, 5 000 UI et 6 000 UI : Chaque seringue préremplie contient 0,3 mL de solution.

NeoRecormon 10 000 UI, 20 000 UI et 30 000 UI : Chaque seringue préremplie contient 0,6 mL de solution.

NeoRecormon existe dans les présentations suivantes :

NeoRecormon 500 UI

1 seringue préremplie avec 1 aiguille (30G1/2) ou
6 seringues préremplies avec 6 aiguilles (30G1/2)

NeoRecormon 2 000 UI, 3 000 UI, 4 000 UI, 5 000 UI, 6 000 UI, 10 000 UI et 20 000 UI

1 seringue préremplie avec 1 aiguille (27G1/2) ou
6 seringues préremplies avec 6 aiguilles (27G1/2)

NeoRecormon 30 000 UI

1 seringue préremplie avec 1 aiguille (27G1/2) ou
4 seringues préremplies avec 4 aiguilles (27G1/2)

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

Fabricant

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: +385 1 4722 333

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 -1 279 4500

Malta

(See Ireland)

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est le

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament : <http://www.ema.europa.eu>.

NeoRecormon en seringue préremplie

Instructions concernant l'utilisation

Les instructions suivantes expliquent comment injecter NeoRecormon. Il est impératif de lire, de comprendre et de suivre ces instructions ainsi que la notice avant d'injecter NeoRecormon. Votre professionnel de santé vous montrera comment préparer et injecter correctement NeoRecormon avant que vous ne l'utilisiez pour la première fois.

N'effectuez pas vous-même d'injection avant d'avoir appris à le faire. Consultez votre professionnel de santé si vous avez besoin d'informations supplémentaires.

Suivez toujours toutes les instructions concernant l'utilisation car elles peuvent différer de vos précédentes expériences.

Ces instructions minimisent les risques tels que les piqûres d'aiguille accidentelles et empêchent une utilisation incorrecte.

NeoRecormon peut être administré de deux manières et votre médecin décidera laquelle est la plus adaptée :

- Administration par voie intraveineuse (dans une veine ou un cathéter), à réaliser uniquement par un professionnel de santé.
- Administration par voie sous-cutanée (sous la peau).

Avant de commencer

- **Ne retirez pas** le capuchon de l'aiguille avant d'être prêt à injecter NeoRecormon.
- **Ne tentez à aucun moment** de démonter la seringue.
- **Ne réutilisez pas** la même seringue.
- **N'utilisez pas le produit** si la seringue est tombée ou a été endommagée.
- **Ne laissez pas** la seringue sans surveillance.
- Tenez la seringue, l'aiguille et le collecteur non perforable ou pour déchets tranchants hors de la portée des enfants.
- Contactez votre professionnel de santé si vous avez des questions.

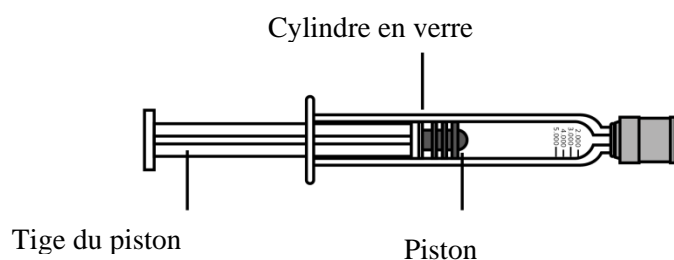
Instructions concernant la conservation

- Laissez vos seringues et aiguilles non utilisées dans l'emballage d'origine et conservez les au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
- Conservez votre seringue et aiguille à l'abri de la lumière directe du soleil.
- **Ne congelez pas** le produit.
- **N'utilisez pas** le produit si la seringue a été congelée.
- Conservez toujours la seringue et l'aiguille au sec.

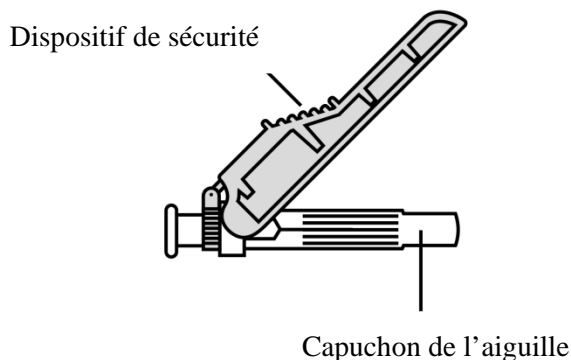
Matériel nécessaire pour faire l'injection

Inclus dans la boîte :

- Seringue(s) Préremplie(s) de NeoRecormon.



- Aiguille(s) d'injection (27G ou 30G) (selon le dosage du médicament prescrit) munie(s) d'un dispositif de sécurité (servant à l'amorçage, au réglage de la dose et à l'injection du médicament).



Remarque : Chaque boîte de NeoRecormon contient 1 seringue/1 aiguille, 4 seringues/4 aiguilles ou 6 seringues/6 aiguilles.

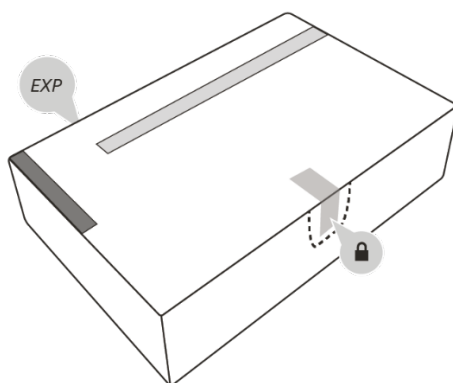
- Instructions concernant l'utilisation et notice.

Non inclus dans la boîte :

- 1 tampon imbibé d'alcool.
- 1 compresse stérile et sèche.
- 1 collecteur non perforable ou 1 collecteur pour déchets tranchants afin de jeter en toute sécurité le capuchon en caoutchouc, le capuchon de l'aiguille et la seringue usagée.

Préparation de l'injection

- 1 Trouvez une surface de travail bien éclairée, propre et plane.
 - Sortez la boîte contenant la/les seringue(s) et l'/les aiguille(s) du réfrigérateur
- 2 Vérifiez la boîte, les perforations sur le devant de la boîte et le scellé. Vérifiez aussi la date de péremption.



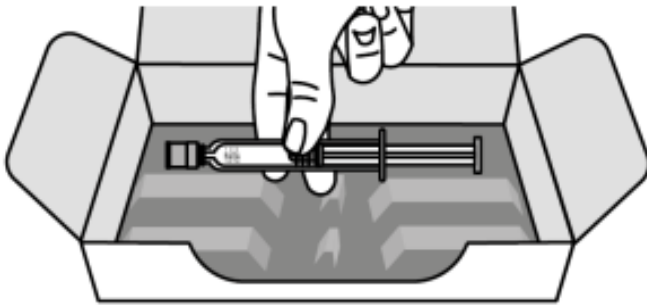
- **N'utilisez pas** le produit si la date de péremption est dépassée, ou si la boîte semble endommagée. Si tel est le cas, passez à l'étape 20 et contactez votre professionnel de santé.
- **N'utilisez pas** le produit si les perforations ou le scellé sont brisés. Dans ce cas, procédez à l'étape 20 et contactez votre professionnel de santé.

3 Ouvrez la boîte en poussant à travers la perforation autour du scellé.

4 Prenez une seringue de la boîte et une aiguille du compartiment à seringue. Faites attention lorsque vous prenez la seringue. Veillez à toujours tenir la seringue telle qu'illustrée sur la figure ci-dessous.

- **Ne retournez pas** la boîte pour retirer la seringue.
- **Ne prenez pas** la seringue par le piston ou le capuchon de l'aiguille.

Remarque : Si votre boîte contient plusieurs seringues/aiguilles, replacez la boîte avec la/les seringue(s) et l'/les aiguille(s) restantes au réfrigérateur



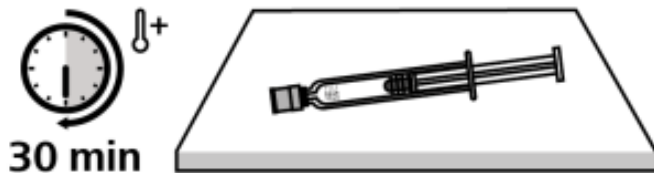
5 Inspectez minutieusement la seringue et l'aiguille

- Vérifiez que la seringue et l'aiguille ne soient pas endommagées. **N'utilisez pas** la seringue si elle est tombée ou qu'elle semble avoir été endommagée.
- Vérifiez la date de péremption sur la seringue et l'aiguille. **N'utilisez pas** la seringue ou l'aiguille si la date de péremption est dépassée.
- Inspectez la solution dans la seringue. La solution doit être transparente et incolore. **N'utilisez pas** la seringue si la solution est trouble, qu'elle présente une coloration anormale ou des particules.

6 Placez la seringue sur une surface propre et plane.

- Mettre la seringue de côté durant 30 minutes afin qu'elle atteigne la température ambiante. Laissez le capuchon de l'aiguille en place pendant ce temps.
- **N'accélérez pas** le processus de réchauffage d'une quelconque manière, et **ne mettez pas** la seringue au micro-ondes ou dans l'eau chaude.

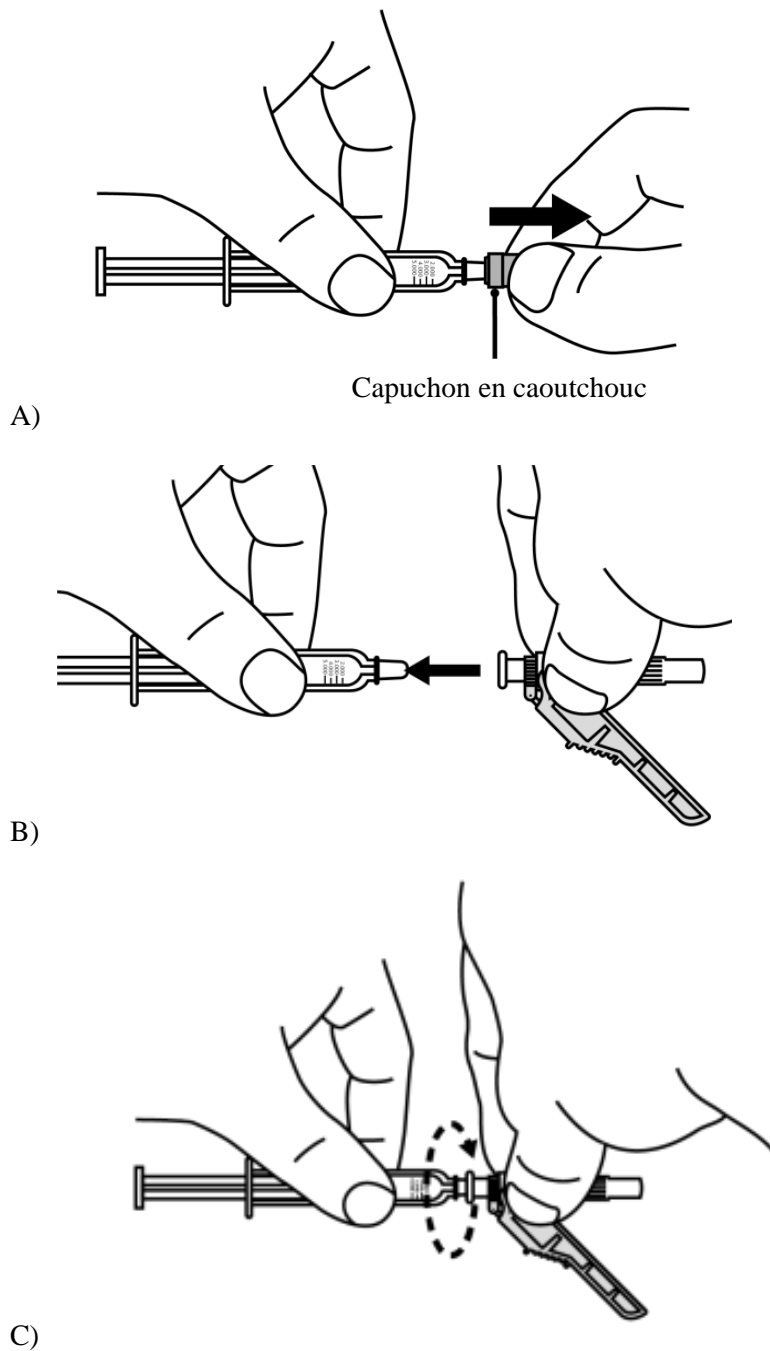
Remarque : Si la seringue n'atteint pas la température ambiante, l'injection pourrait être désagréable et il pourrait être difficile d'appuyer sur le piston.



7 Fixez l'aiguille à la seringue.

- Retirez l'aiguille de son emballage.
- Retirez le capuchon en caoutchouc de l'extrémité de la seringue (A).
- Jetez immédiatement le capuchon en caoutchouc dans un contenant non perforable ou prévu pour des objets pointus et tranchants.
- **Ne touchez pas** la pointe de la seringue.
- **Ne poussez pas et ne tirez pas** le piston.

- Tenez la seringue par le cylindre et poussez l'aiguille dans la seringue (B).
- Tournez doucement jusqu'à ce qu'elle soit bien fixée (C)

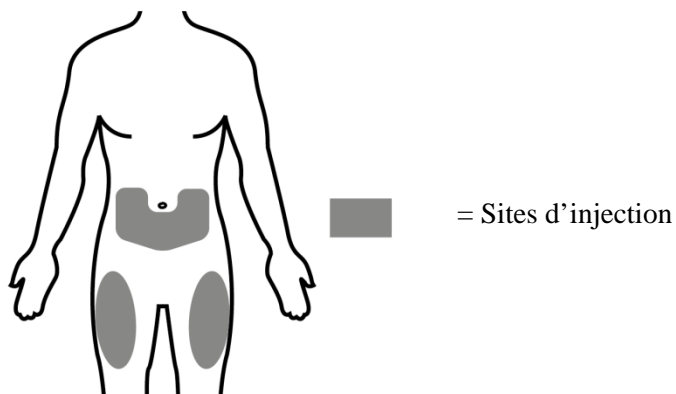


8 Placez la seringue sur une surface propre et plane jusqu'à son utilisation.

9 Lavez-vous les mains avec de l'eau et du savon.

10 Choisissez un site d'injection :

- Les sites d'injection recommandés sont le haut de votre cuisse ou la partie inférieure de votre abdomen, au-dessous du nombril.
- **N'effectuez pas d'injection** à moins de 5 cm autour du nombril.
- Choisissez un site différent à chaque nouvelle injection.
- **N'effectuez pas d'injection** dans un grain de beauté, une cicatrice, un bleu ou une zone où la peau est sensible, rouge, dure ou abîmée.
- **N'effectuez pas d'injection** dans une veine ou un muscle



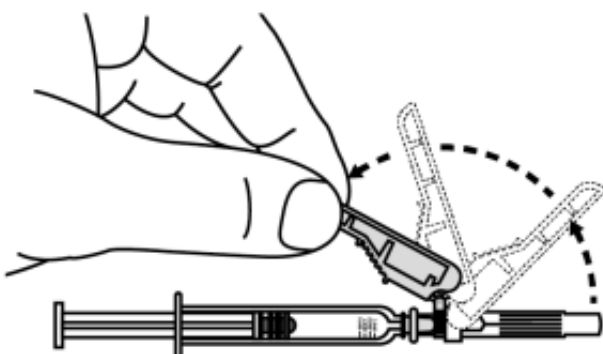
11 Nettoyez le site d'injection avec un tampon imbibé d'alcool et laissez sécher à l'air pendant 10 secondes.

- **N'éventez pas** la zone nettoyée **et ne soufflez pas** dessus.
- **Ne touchez plus** le site d'injection avant l'injection.



Administration de l'injection par voie sous-cutanée

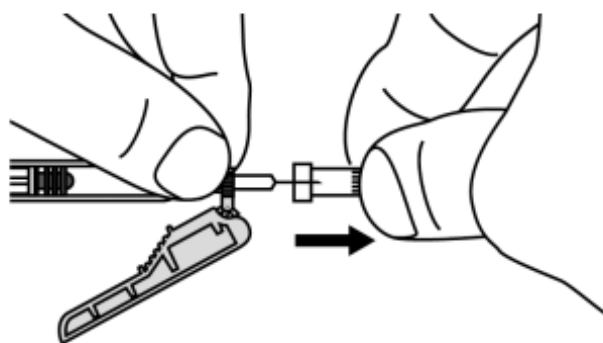
12 Retirez le dispositif de protection de l'aiguille dans la direction vers le cylindre de la seringue.



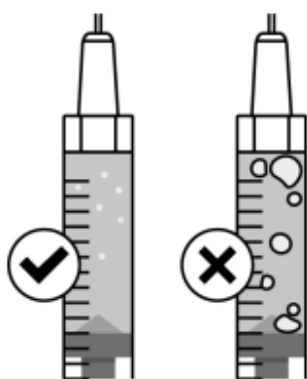
13 Tenez fermement la seringue et l'aiguille par le milieu et retirez délicatement le capuchon de l'aiguille de la seringue. Après avoir retiré le capuchon, n'attendez pas plus de 5 minutes pour utiliser la seringue sinon l'aiguille risque de se boucher.

- **Ne tenez pas** le piston pendant que vous retirez le capuchon de l'aiguille.
- **Ne touchez pas** l'aiguille après avoir retiré son capuchon.
- **Ne remettez pas** le capuchon sur l'aiguille.
- **Ne pas redresser** l'aiguille si elle est pliée ou endommagée

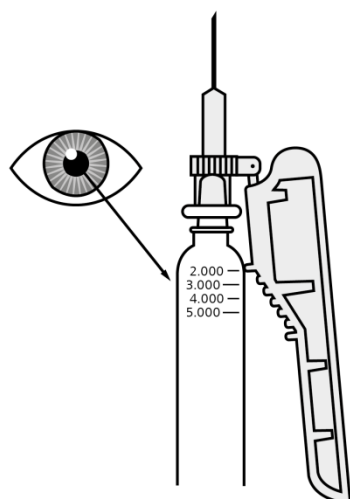
Jetez immédiatement le capuchon de l'aiguille dans un contenant pour des objets pointus et tranchants.



14 Tenez la seringue avec l'aiguille pointée vers le haut. Éliminez les grosses bulles d'air en tapotant légèrement avec les doigts sur le cylindre de la seringue, jusqu'à ce que les bulles d'air remontent vers la partie supérieure de la seringue. Ensuite, poussez lentement le piston jusqu'à ce que les bulles d'air soient expulsées de la seringue.



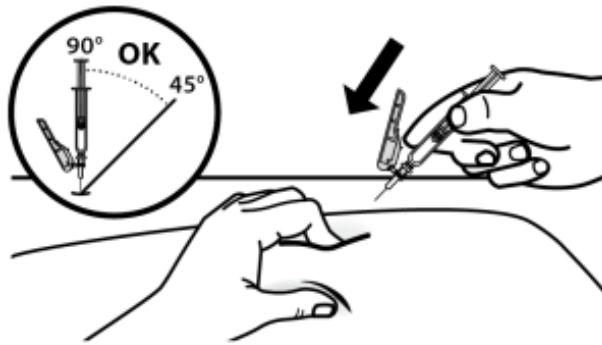
15 Réglez à la dose prescrite en poussant lentement le piston.



16 Pincez le site d'injection choisi et introduisez complètement l'aiguille à un angle de 45° à 90° d'un coup sec.

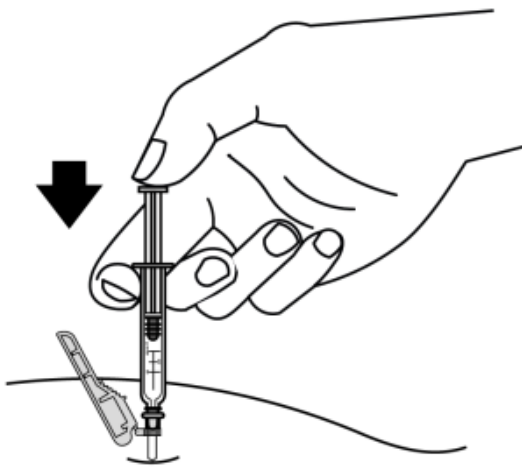
- **Ne touchez pas** le piston durant l'introduction de l'aiguille dans la peau
- **N'introduisez pas** l'aiguille à travers un vêtement.

Une fois que l'aiguille est introduite, ne pincez plus et maintenez fermement la seringue en place.



17 Injectez lentement la dose prescrite en poussant doucement le piston jusqu'au bout

- Retirez l'aiguille et la seringue du site d'injection selon le même angle que celui utilisé pour l'introduction.



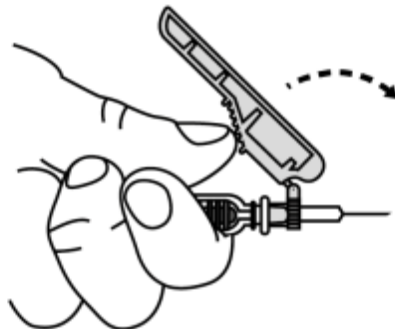
Après l'injection

18 Il est possible qu'il y ait un léger saignement au niveau du site d'injection. Vous pouvez appuyer sur le site d'injection avec une compresse stérile et sèche. **Ne frottez pas** le site d'injection.

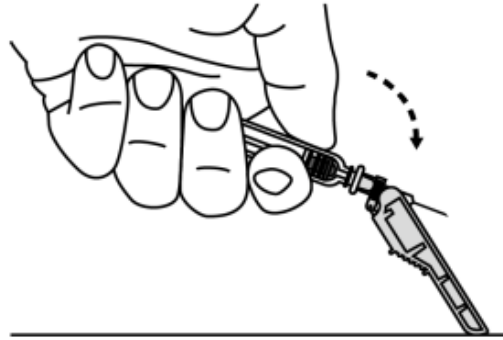
- Si nécessaire, vous pouvez recouvrir le site d'injection avec un petit pansement.
- Si le médicament entre en contact avec la peau, nettoyez la zone touchée avec de l'eau.

19 Avancez le dispositif de sécurité de 90°, en l'éloignant du cylindre de la seringue (A). Tenez la seringue d'une main, appuyez le dispositif de sécurité contre une surface plane d'un coup sec, jusqu'à ce que vous entendiez un « clic » (B).

- Si vous n'entendez pas de clic, vérifiez que l'aiguille soit entièrement recouverte par le dispositif de sécurité.
- Vos doigts doivent toujours rester derrière le dispositif de sécurité et à l'écart de l'aiguille.



A)



B)

20 Immédiatement après utilisation, jetez votre seringue usagée dans un contenant pour objets pointus et tranchants.

- **Ne tentez pas** de retirer l'aiguille d'injection usagée de la seringue usagée.
- **Ne remettez pas** le capuchon sur l'aiguille d'injection.
- **Ne jetez pas** la seringue avec les ordures ménagères.

Important : Tenez toujours le contenant pour objets pointus et tranchants hors de la portée des enfants.

Instructions concernant l'utilisation pour injection intraveineuse à destination des professionnels de santé uniquement

Les instructions suivantes expliquent comment injecter NeoRecormon par voie intraveineuse. Il est impératif de lire, de comprendre et de suivre ces instructions ainsi que la notice avant d'injecter NeoRecormon.

Administration de l'injection par voie intraveineuse (professionnels de santé uniquement)

Préparation de l'injection : suivez les étapes 1 à 9 de l'injection sous-cutané (au-dessus).

10 Choisissez une veine. Changez de veine à chaque injection de manière à ne pas endolorir une zone particulière.

- **N'effectuez pas d'injection** dans une zone rouge ou enflée.
- **N'effectuez pas d'injection** dans un muscle.

Nettoyez la peau au niveau de la veine avec un tampon imbibé d'alcool et laissez sécher.

- **N'éventez pas** la zone nettoyée **et ne soufflez pas** dessus.
- **Ne touchez plus** le site d'injection avant l'injection.

11 Préparez la seringue et l'aiguille : suivez les étapes 12 à 15 de l'injection sous-cutané (au-dessus).

16 Introduisez l'aiguille dans la veine.

- **Ne tenez pas et ne poussez pas** le piston pendant l'introduction de l'aiguille.

17 Injectez lentement la dose prescrite en poussant doucement le piston jusqu'au bout. Retirez l'aiguille et la seringue du site d'injection selon le même angle que celui utilisé pour l'introduction.

Après l'injection : suivez les étapes 18 à 20 de l'injection sous-cutané (au-dessus).

Administration de l'injection par voie intraveineuse via un cathéter (professionnels de santé uniquement)

Préparation de l'injection : suivez les étapes 1 à 9 de l'injection sous-cutané (au-dessus).

10 Nettoyez la peau au niveau du cathéter avec un tampon imbibé d'alcool et laissez sécher.

Nettoyez le cathéter comme indiqué par le fabricant.

- **N'éventez pas** la zone nettoyée **et ne soufflez pas** dessus.
- **Ne touchez plus** le site d'injection avant l'injection.

11 Préparez la seringue et l'aiguille : suivez les étapes 12 à 15 de l'injection sous-cutané (au-dessus).

16 Introduisez l'aiguille dans le cathéter (suivez les instructions du fabricant)

- **Ne tenez pas et ne poussez pas** le piston durant l'introduction de l'aiguille.

17 Injectez lentement la dose prescrite en poussant doucement le piston jusqu'au bout. Retirez l'aiguille et la seringue du cathéter selon le même angle que celui utilisé pour l'introduction.

Après l'injection : suivez les étapes 18 à 20 de l'injection sous-cutané (au-dessus).