

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Silapo 1 000 UI/0,3 ml solution injectable en seringue préremplie
Silapo 2 000 UI/0,6 ml solution injectable en seringue préremplie
Silapo 3 000 UI/0,9 ml solution injectable en seringue préremplie
Silapo 4 000 UI/0,4 ml solution injectable en seringue préremplie
Silapo 5 000 UI/0,5 ml solution injectable en seringue préremplie
Silapo 6 000 UI/0,6 ml solution injectable en seringue préremplie
Silapo 8 000 UI/0,8 ml solution injectable en seringue préremplie
Silapo 10 000 UI/1 ml solution injectable en seringue préremplie
Silapo 20 000 UI/0,5 ml solution injectable en seringue préremplie
Silapo 30 000 UI/0,75 ml solution injectable en seringue préremplie
Silapo 40 000 UI/1 ml solution injectable en seringue préremplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Silapo 1 000 UI/0,3 ml solution injectable en seringue préremplie

1 seringue préremplie de 0,3 ml de solution injectable contient 1 000 unités internationales (UI) d'époétine zêta* (érythropoïétine humaine recombinante). La solution contient 3 333 UI d'époétine zêta par ml.

Excipients à effet notoire

Chaque seringue préremplie contient 0,15 mg de phénylalanine.

Silapo 2 000 UI/0,6 ml solution injectable en seringue préremplie

1 seringue préremplie de 0,6 ml de solution injectable contient 2 000 unités internationales (UI) d'époétine zêta* (érythropoïétine humaine recombinante). La solution contient 3 333 UI d'époétine zêta par ml.

Excipients à effet notoire

Chaque seringue préremplie contient 0,30 mg de phénylalanine.

Silapo 3 000 UI/0,9 ml solution injectable en seringue préremplie

1 seringue préremplie de 0,9 ml de solution injectable contient 3 000 unités internationales (UI) d'époétine zêta* (érythropoïétine humaine recombinante). La solution contient 3 333 UI d'époétine zêta par ml.

Excipients à effet notoire

Chaque seringue préremplie contient 0,45 mg de phénylalanine.

Silapo 4 000 UI/0,4 ml solution injectable en seringue préremplie

1 seringue préremplie de 0,4 ml de solution injectable contient 4 000 unités internationales (UI) d'époétine zêta* (érythropoïétine humaine recombinante). La solution contient 10 000 UI d'époétine zêta par ml.

Excipients à effet notoire

Chaque seringue préremplie contient 0,20 mg de phénylalanine.

Silapo 5 000 UI/0,5 ml solution injectable en seringue préremplie

1 seringue préremplie de 0,5 ml de solution injectable contient 5 000 unités internationales (UI) d'époétine zêta* (érythropoïétine humaine recombinante). La solution contient 10 000 UI d'époétine zêta par ml.

Excipients à effet notoire

Chaque seringue préremplie contient 0,25 mg de phénylalanine.

Silapo 6 000 UI/0,6 ml solution injectable en seringue préremplie

1 seringue préremplie de 0,6 ml de solution injectable contient 6 000 unités internationales (UI) d'époétine zêta* (érythropoïétine humaine recombinante). La solution contient 10 000 UI d'époétine zêta par ml.

Excipients à effet notoire

Chaque seringue préremplie contient 0,30 mg de phénylalanine.

Silapo 8 000 UI/0,8 ml solution injectable en seringue préremplie

1 seringue préremplie de 0,8 ml de solution injectable contient 8 000 unités internationales (UI) d'époétine zêta* (érythropoïétine humaine recombinante). La solution contient 10 000 UI d'époétine zêta par ml.

Excipients à effet notoire

Chaque seringue préremplie contient 0,40 mg de phénylalanine.

Silapo 10 000 UI/1 ml solution injectable en seringue préremplie

1 seringue préremplie de 1 ml de solution injectable contient 10 000 unités internationales (UI) d'époétine zêta* (érythropoïétine humaine recombinante). La solution contient 10 000 UI d'époétine zêta par ml.

Excipients à effet notoire

Chaque seringue préremplie contient 0,50 mg de phénylalanine.

Silapo 20 000 UI/0,5 ml solution injectable en seringue préremplie

1 seringue préremplie de 0,5 ml de solution injectable contient 20 000 unités internationales (UI) d'époétine zêta* (érythropoïétine humaine recombinante). La solution contient 40 000 UI d'époétine zêta par ml.

Excipients à effet notoire

Chaque seringue préremplie contient 0,25 mg de phénylalanine.

Silapo 30 000 UI/0,75 ml solution injectable en seringue préremplie

1 seringue préremplie de 0,75 ml de solution injectable contient 30 000 unités internationales (UI) d'époétine zêta* (érythropoïétine humaine recombinante). La solution contient 40 000 UI d'époétine zêta par ml.

Excipients à effet notoire

Chaque seringue préremplie contient 0,38 mg de phénylalanine.

Silapo 40 000 UI/1 ml solution injectable en seringue préremplie

1 seringue préremplie de 1 ml de solution injectable contient 40 000 unités internationales (UI) d'époétine zêta* (érythropoïétine humaine recombinante). La solution contient 40 000 UI d'époétine zêta par ml.

Excipients à effet notoire

Chaque seringue préremplie contient 0,50 mg de phénylalanine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

*Produit par la technique de l'ADN recombinant dans une lignée cellulaire d'ovaire de hamster chinois (CHO).

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en seringue préremplie.
Solution claire et incolore.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'adulte et l'enfant :
 - Traitement de l'anémie associée à l'insuffisance rénale chronique chez les enfants et les patients adultes hémodialysés et chez les patients adultes en dialyse péritonéale (voir rubrique 4.4).
 - Traitement de l'anémie sévère d'origine rénale accompagnée de symptômes cliniques chez les patients adultes insuffisants rénaux non encore dialysés (voir rubrique 4.4).
- Traitement de l'anémie et réduction des besoins transfusionnels chez les patients adultes recevant une chimiothérapie pour des tumeurs solides, un lymphome malin ou un myélome multiple, et à risque de transfusion tel qu'évalué par l'état général du patient (par ex. statut cardiovasculaire, anémie préexistante au début de la chimiothérapie).
- Silapo peut être utilisé pour augmenter la production de sang autologue des patients inclus dans un programme pré-transfusion. Son utilisation pour cette indication doit être pesée contre le risque observé d'événements thromboemboliques. Le traitement ne doit être administré qu'aux patients souffrant d'anémie modérée (absence de carence en fer), si les procédures d'économie de sang ne sont pas disponibles ou insuffisantes lorsque l'intervention chirurgicale majeure programmée requiert un volume élevé de sang (4 unités ou plus de sang pour les femmes et 5 unités ou plus pour les hommes).
- Silapo est indiqué chez les adultes, sans carence martiale, devant avoir une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée, ayant un risque présumé important de complications transfusionnelles pour réduire l'exposition aux transfusions de sang homologues. L'utilisation devra être réservée aux patients ayant une anémie modérée (par exemple, concentration d'hémoglobine comprise entre 10 et 13 g/dl) qui n'ont pas accès à un programme de transfusions autologues différées et chez lesquels on s'attend à des pertes de sang modérées (900 à 1 800 ml).
- Silapo peut être utilisé pour augmenter le taux d'hémoglobine dans le traitement de l'anémie symptomatique (concentration d'hémoglobine ≤ 10 g/dl) chez les adultes atteints de syndromes myélodysplasiques (SMD) primitifs de risque faible ou intermédiaire 1, présentant un taux sérique d'érythropoïétine faible (< 200 mU/ml).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Silapo doit être initié sous le contrôle de médecins expérimentés dans le traitement de malades avec les indications ci-dessus.

Posologie

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

Silapo doit être administré soit par voie sous-cutanée, soit par voie intraveineuse.

Le taux d'hémoglobine cible est de 10 à 12 g/dl (6,2 – 7,5 mmol/l) sauf pour les enfants, pour lesquels le taux d'hémoglobine doit être compris entre 9,5 et 11 g/dl (5,9 – 6,8 mmol/l). La limite supérieure de la concentration en hémoglobine ne doit pas être dépassée.

Les symptômes et séquelles de l'anémie peuvent varier selon l'âge, le sexe et l'impact global de la maladie ; une évaluation par le médecin de l'état de santé et de l'évolution clinique de chaque patient

est nécessaire. Silapo doit être administré soit par voie sous-cutanée, soit par voie intraveineuse afin que le taux d'hémoglobine n'augmente pas au-delà de 12 g/dl (7,5 mmol/l). En raison de la variabilité intra-patient, il peut arriver occasionnellement que des taux d'hémoglobine supérieurs ou inférieurs au taux souhaité soient observés. Cette variabilité du taux d'hémoglobine doit être gérée en ajustant la dose de façon à le maintenir dans une marge cible de 10 g/dl (6,2 mmol/l) à 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,5 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 (7,5 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.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de s'assurer que la dose efficace la plus faible approuvée de Silapo est utilisée pour permettre un contrôle satisfaisant des symptômes de l'anémie en maintenant le taux d'hémoglobine inférieur ou égal à 12 g/dl (7,5 mmol/l).

La production s'impose en cas d'escalade de dose de Silapo chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique. Chez les patients ayant une réponse faible à Silapo en matière d'hémoglobine d'autres facteurs expliquant la faible réponse devront être considérées (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique et présentant des signes cliniques d'ischémie myocardique ou d'insuffisance cardiaque congestive, la concentration en hémoglobine pendant la phase d'entretien ne doit pas dépasser la limite supérieure de la concentration d'hémoglobine cible.

Patients adultes sous hémodialyse

Silapo doit être administré soit par voie sous-cutanée, soit par voie intraveineuse.

Le traitement se divise en deux phases :

1. Phase de correction : 50 UI/kg 3 fois par semaine. Lorsqu'un ajustement de dose est nécessaire, il doit être effectué par étapes d'au moins quatre semaines. À chaque étape, l'augmentation ou la réduction de dose doit être de 25 UI/kg 3 fois par semaine.
2. Phase d'entretien : Un ajustement de dose est nécessaire pour maintenir les valeurs d'hémoglobine (Hb) au niveau souhaité : Hb comprise entre 10 et 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l). La dose hebdomadaire totale recommandée est comprise entre 75 et 300 UI/kg.

Les données cliniques disponibles suggèrent que les patients dont le taux d'hémoglobine est très faible (< 6 g/dl ou < 3,75 mmol/l) peuvent nécessiter des doses d'entretien plus élevées que ceux dont l'anémie initiale est moins sévère (Hb > 8 g/dl ou > 5 mmol/l).

Patients pédiatriques sous hémodialyse

Le traitement se divise en deux phases :

1. Phase de correction : 50 UI/kg, 3 fois par semaine par voie intraveineuse. Lorsqu'un ajustement de dose est nécessaire, il doit s'effectuer par paliers de 25 UI/kg, 3 fois par semaine, à intervalles d'au moins 4 semaines jusqu'à obtention du taux souhaité.
2. Phase d'entretien : Un ajustement de dose est nécessaire pour maintenir les valeurs d'hémoglobine (Hb) au niveau souhaité : Hb comprise entre 9,5 et 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l).

En règle générale, les enfants et les adolescents de moins de 30 kg requièrent des doses d'entretien plus élevées que les enfants et les adolescents de plus de 30 kg et les adultes. Les doses d'entretien suivantes ont été observées dans des essais cliniques après 6 mois de traitement.

Poids (kg)	Dose (UI/kg administrées 3 fois par semaine)	
	Moyenne	Dose d'entretien habituelle
< 10	100	75-150
10-30	75	60-150
> 30	33	30-100

Les données cliniques disponibles suggèrent que les patients dont le taux d'hémoglobine est très faible (< 6,8 g/dl ou < 4,25 mmol/l) peuvent nécessiter des doses d'entretien plus élevées que ceux dont le taux d'hémoglobine initial est plus élevé (Hb > 6,8 g/dl ou > 4,25 mmol/l).

Patients adultes sous dialyse péritonéale

Silapo doit être administré soit par voie sous-cutanée, soit par voie intraveineuse.

Le traitement se divise en deux phases :

1. Phase de correction : Dose d'attaque de 50 UI/kg 2 fois par semaine.
2. Phase d'entretien : Un ajustement de dose est nécessaire pour maintenir les valeurs d'hémoglobine (Hb) au niveau souhaité : (Hb comprise entre 10 et 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l). Dose d'entretien comprise entre 25 et 50 UI/kg, 2 fois par semaine à raison de 2 injections égales.

Patients adultes insuffisants rénaux non encore dialysés

Silapo doit être administré soit par voie sous-cutanée, soit par voie intraveineuse.

Le traitement se divise en deux phases :

1. Phase de correction : Dose d'attaque de 50 UI/kg 3 fois par semaine, suivie si nécessaire d'une augmentation de dose par tranches de 25 UI/kg (3 fois par semaine) jusqu'à obtention du taux souhaité (ceci doit être effectué par étapes d'au moins quatre semaines).
2. Phase d'entretien : Lors de la phase d'entretien, Silapo peut être administré 3 fois par semaine, et dans le cas d'une administration par voie sous-cutanée, une fois par semaine ou une fois toutes les 2 semaines. Une adaptation appropriée de la dose et des intervalles d'administration devront être réalisés pour maintenir l'hémoglobine (Hb) au taux désiré : Hb comprise entre 10 et 12 g/dl (6,2 7,5 mmol/l). Une prolongation de l'intervalle d'administration peut nécessiter une augmentation de la dose

La posologie maximale ne doit pas excéder 150 UI/kg 3 fois par semaine, 240 UI/kg (jusqu'à un maximum de 20 000 UI) une fois par semaine, ou 480 UI/kg (jusqu'à un maximum de 40 000 UI) une fois toutes les 2 semaines.

Traitement de l'anémie induite par la chimiothérapie

Silapo doit être administrée par voie sous-cutanée aux patients atteints d'anémie (taux d'hémoglobine \leq 10 g/dl [6,2 mmol/l], par ex.). Les symptômes et séquelles de l'anémie peuvent varier selon l'âge, le sexe et l'impact global de la maladie ; une évaluation par le médecin de l'état de santé et de l'évolution clinique de chaque patient est nécessaire.

En raison de la variabilité intra-patient, il peut arriver occasionnellement que des taux d'hémoglobine supérieurs ou inférieurs au taux souhaité soient observés. Cette variabilité du taux d'hémoglobine doit être gérée en ajustant la dose de façon à le maintenir dans une marge cible de 10 g/dl (6,2 mmol/l) à 12 g/dl (7,5 mmol/l). Un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,5 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 (7,5 mmol/l) sont décrites ci-dessous.

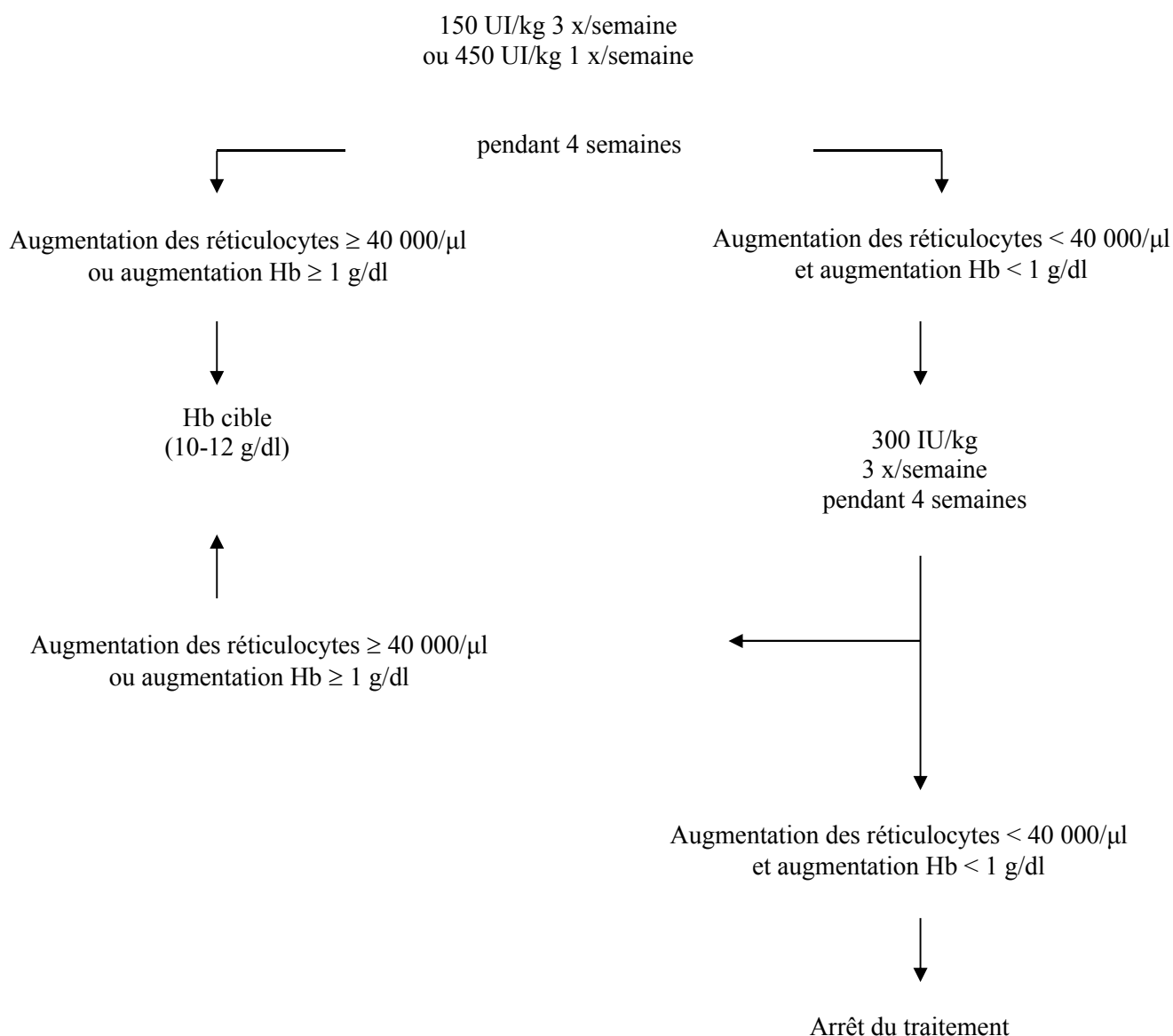
Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de s'assurer que la dose la plus faible approuvée de Silapo est utilisée pour permettre un contrôle satisfaisant des symptômes de l'anémie.

Le traitement par Silapo doit se poursuivre jusqu'à un mois après la chimiothérapie.

La dose initiale est de 150 UI/kg, administrée par voie sous-cutanée, 3 fois par semaine. Sinon, Silapo peut être administré à raison d'une dose initiale de 450 UI/kg par voie sous-cutanée, une fois par semaine.

Si le taux d'hémoglobine a augmenté d'au moins 1 g/dl (0,62 mmol/l) ou que le taux de réticulocytes a augmenté à $\geq 40\ 000$ cellules/ μ l au-dessus des valeurs initiales au bout de 4 semaines de traitement, la dose doit rester de 150 UI/kg 3 fois par semaine ou de 450 UI/kg une fois par semaine. Si la hausse du taux d'hémoglobine est < 1 g/dl ($< 0,62$ mmol/l) et que le taux de réticulocytes a augmenté $< 40\ 000$ cellules/ μ l au-dessus des valeurs initiales, il convient d'augmenter la dose à 300 UI/kg 3 fois par semaine. Si après 4 semaines de traitement supplémentaires à raison de 300 UI/kg 3 fois par semaine, le taux d'hémoglobine a augmenté ≥ 1 g/dl (0,62 mmol/l) ou que le taux de réticulocytes a augmenté à $\geq 40\ 000$ cellules/ μ l, la dose doit rester de 300 UI/kg 3 fois par semaine. Cependant, si le taux d'hémoglobine a augmenté de < 1 g/dl ($< 0,62$ mmol/l) et que le taux de réticulocytes a augmenté $< 40\ 000$ cellules/ μ l au-dessus des valeurs initiales, la réponse est peu probable et le traitement doit être arrêté.

Le schéma posologique recommandé est décrit ci-après.



Lorsque l'objectif thérapeutique pour un patient donné est atteint, la dose devra être réduite de 25 à 50% afin de maintenir le taux d'hémoglobine à ce niveau. Une titration appropriée de la dose devra être envisagée.

Ajustement de dose

Si le taux d'hémoglobine augmente de > 2 g/dl ($> 1,25$ mmol/l) par mois, la dose de Silapo doit être réduite d'environ 25-50%. Si le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl (7,5 mmol/l), interrompre le traitement jusqu'à ce que le taux s'abaisse à 12 g/dl (7,5 mmol/l) ou moins puis réinitier le traitement par Silapo par une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

– Patients adultes chirurgicaux inclus dans des programmes de transfusion autologue

Silapo doit être administré par voie intraveineuse.

Dans le cas de transfusion sanguine, Silapo doit être administré après la fin du prélèvement de sang.

Les patients légèrement anémiques (hématocrites de 33-39%) nécessitant un pré-dépôt de ≥ 4 unités de sang doivent être traités par une dose de Silapo de 600 UI/kg de poids 2 fois par semaine pendant 3 semaines avant l'intervention.

Tous les patients traités par Silapo doivent recevoir un apport adéquat en fer (par ex. 200 mg de fer élémentaire par voie orale chaque jour) pendant toute la durée du traitement. L'apport en fer doit être initié dès que possible, y compris quelques semaines avant l'initiation de la transfusion autologue programmée, afin d'obtenir des réserves en fer élevées avant d'initier le traitement par Silapo.

– Traitement des patients adultes devant subir une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée

Silapo doit être administré par voie sous-cutanée.

La dose recommandée de Silapo est de 600 UI/kg administrée par voie sous-cutanée une fois par semaine pendant les 3 semaines (jour -21, -14, -7) précédant l'intervention chirurgicale et le jour de l'intervention.

Si pour des raisons médicales la période avant l'intervention doit être réduite à moins de 3 semaines, Silapo doit être administré par voie sous-cutanée à la dose de 300 UI/kg tous les jours, pendant 10 jours consécutifs avant l'intervention, le jour de l'intervention et pendant les 4 jours suivant l'intervention.

Si la concentration d'hémoglobine atteint 15 g/dl ou plus pendant la période pré-opératoire, l'administration de Silapo doit être arrêtée et les doses ultérieures initialement prévues ne doivent pas être administrées.

La sécurité et l'efficacité de Silapo chez les enfants n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

– Traitement des patients adultes atteints d'un SMD de risque faible ou intermédiaire 1

Silapo doit être administré par voie sous-cutanée.

Silapo doit être administré aux patients présentant une anémie symptomatique (c-à-d. taux d'hémoglobine ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)).

La dose initiale recommandée de Silapo est de 450 UI/kg (la dose totale maximale est de 40 000 UI) administrée par voie sous-cutanée une fois par semaine, à un intervalle d'au moins 5 jours entre les doses.

Des adaptations posologiques appropriées doivent être instaurées afin de maintenir des concentrations d'hémoglobine comprises dans l'intervalle cible de 10 g/dl à 12 g/dl (6,2 à 7,5 mmol/l). Il est recommandé d'évaluer la réponse érythroïde initiale 8 à 12 semaines suivant l'initiation du traitement. Les augmentations et diminutions de dose doivent être effectuées par paliers de dose successifs (voir le diagramme ci-dessous). Une concentration en hémoglobine supérieure à 12 g/dl (7,5 mmol/l) doit être évitée.

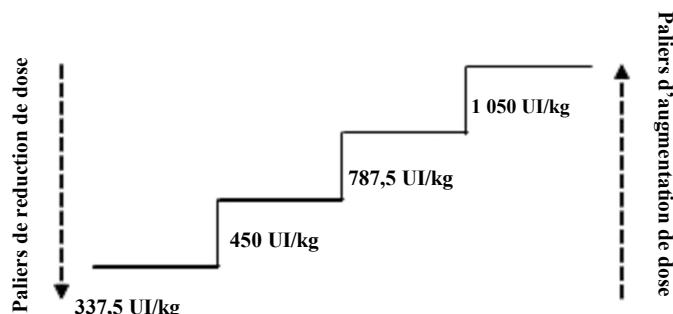
Augmentation de dose

La dose ne doit pas être augmentée au-delà de 1 050 UI/kg (dose totale de 80 000 UI) par semaine. Si le patient perd la réponse ou que la concentration en hémoglobine chute de ≥ 1 g/dl après la réduction de dose, celle-ci doit être augmentée d'un palier de dose. Un délai minimum de 4 semaines doit être respecté entre les augmentations de dose.

Suspension et diminution de dose

Silapo doit être suspendue lorsque la concentration d'hémoglobine dépasse 12 g/dl (7,5 mmol/l). Une fois que le taux d'hémoglobine est < 11 g/dl, la dose peut être redémarrée sur le même palier de dose ou sur un palier inférieur selon l'évaluation du médecin.

Une diminution d'un palier de dose peut être envisagée en cas d'augmentation rapide du taux d'hémoglobine (> 2 g/dl sur 4 semaines).



Les symptômes et les séquelles de l'anémie peuvent varier en fonction de l'âge, du sexe et des comorbidités. Une évaluation individuelle de l'état du patient et du traitement par le médecin est nécessaire.

Mode d'administration

Injection intraveineuse

La dose doit être administrée sur une durée d'au moins 1 à 5 minutes, en fonction de la dose totale à administrer. Chez les patients hémodialysés, l'injection d'un bolus peut être pratiquée pendant la séance de dialyse via un abord veineux adapté sur la ligne de dialyse. Sinon, l'injection peut être pratiquée à l'issue de la séance de dialyse via la voie d'abord de la fistule artérioveineuse, suivie de 10 ml de solution de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9%) pour rincer la tubulure et garantir l'injection satisfaisante du produit dans le flux sanguin.

Une injection plus lente est préférable chez les patients qui présentent des symptômes pseudogrippaux en réaction au traitement.

Silapo ne doit pas être administré par perfusion intraveineuse.

Silapo ne doit jamais être mélangé avec d'autres médicaments (voir rubrique 6.2).

Injection sous-cutanée

Un volume maximum de 1 ml ne doit généralement pas être dépassé à un site d'injection. En cas de volumes plus importants, il convient de choisir plus d'un site pour l'injection.

Les injections sont administrées dans les membres inférieurs ou la paroi abdominale antérieure.

Pour les instructions concernant la manipulation du médicament avant administration, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Les patients développant une érythroblastopénie ou aplasie érythrocytaire pure acquise (AEPA) et sous traitement par une érythropoïétine ne doivent pas recevoir Silapo ou une autre érythropoïétine (voir rubrique 4.4)
- Hypertension non contrôlée

- Dans l'indication « augmentation de la production de sang autologue » : infarctus du myocarde ou attaque dans le mois précédant le traitement, angine de poitrine instable, risque accru de développer une thrombose veineuse profonde tel qu'antécédent de maladie thromboembolique veineuse.
- L'utilisation de Silapo, chez les patients devant avoir une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée et ne participant pas à un programme de transfusions autologues différées, est contre-indiquée chez les patients présentant une pathologie vasculaire sévère coronarienne, des artères périphériques, carotidienne, ou cérébrales, y compris chez les patients présentant des antécédents récents d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral.
- Patients qui pour quelle que raison que ce soit ne peuvent pas recevoir de prophylaxie adéquate par antithrombotiques.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Informations générales

Comme pour tous les patients recevant de l'érythropoïétine, la pression artérielle est susceptible d'augmenter pendant la durée du traitement par Silapo. La tension artérielle doit être étroitement surveillée et contrôlée adéquatement chez tous les patients naïfs de traitement recevant de l'époétine ainsi que chez les patients déjà traités avant, à l'initiation et tout au long du traitement par Silapo. Il peut être nécessaire d'ajouter ou d'augmenter le traitement anti-hypertenseur. Si la pression artérielle ne peut être bien contrôlée, le traitement par Silapo doit être arrêté.

Silapo doit également être utilisé avec prudence en présence d'épilepsie et d'insuffisance hépatique chronique.

Une hausse modérée du taux de plaquettes, dépendante de la dose, au-delà des limites normales peut être observée pendant le traitement par érythropoïétine. Celle-ci régresse pendant le cours du traitement. Il est conseillé de surveiller régulièrement le taux de plaquettes pendant les 8 premières semaines de traitement.

Toutes les autres causes d'anémie (carence en fer, hémolyse, hémorragie, carences en vitamine B₁₂ ou en acide folique) doivent être considérées et traitées avant l'initiation et pendant le traitement par Silapo. Dans la plupart des cas, les concentrations sériques en ferritine chutent simultanément à la hausse de la valeur d'hématocrites. Pour garantir une réponse optimale à l'érythropoïétine, des réserves en fer adéquates doivent être assurées :

- une supplémentation en fer, par ex. 200-300 mg/jour par voie orale (100-200 mg/jour chez les patients pédiatriques) est recommandée chez les patients insuffisants rénaux chroniques dont les valeurs de ferritine sont inférieures à 100 ng/ml
- une substitution en fer de 200-300 mg/jour par voie orale est recommandée chez tous les patients cancéreux dont la saturation en transferrine est inférieure à 20%
- pour les patients devant avoir une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée, une supplémentation en fer (dose de fer élément de 200 mg/jour par voie orale) devra être administrée pendant toute la durée du traitement par époétine zêta. Si possible, la supplémentation en fer doit être instaurée avant de commencer le traitement par époétine zêta pour constituer des réserves en fer suffisantes.

Tous ces facteurs supplémentaires d'anémie doivent également être considérés lors de la décision d'augmenter la dose d'érythropoïétine chez les patients cancéreux.

Une diminution paradoxale de l'hémoglobine et le développement d'une anémie sévère associée à un faible nombre de réticulocytes doit conduire à l'arrêt du traitement par une époétine et à un contrôle des anticorps anti-érythropoïétine. Des cas ont été rapportés chez des patients atteints d'hépatite C traités par l'interféron et la ribavirine, avec utilisation concomitante d'une époétine. Les époétines ne sont pas indiquées dans le traitement de l'anémie associée à l'hépatite C.

Dans le but de renforcer la traçabilité des agents stimulant l'érythropoïèse (ESA), le nom de l'agent stimulant l'érythropoïèse prescrit doit être clairement documenté (ou indiqué) dans le dossier patient.

Patients adultes devant subir une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée

Les bonnes pratiques de gestion du sang doivent toujours être appliquées dans le cadre péri-opératoire.

Les patients devant bénéficier d'une chirurgie orthopédique majeure programmée, doivent recevoir une prophylaxie antithrombotique appropriée, dans la mesure où des événements thrombotiques et vasculaires peuvent survenir chez ces patients, particulièrement chez ceux ayant une pathologie cardio-vasculaire sous-jacente. De plus, des précautions particulières doivent être prises chez les patients à risque de développer des thromboses veineuses profondes. Enfin, chez les patients ayant un taux initial d'hémoglobine supérieur à 13 g/dl, la possibilité que le traitement par époétine zêta soit associé à un risque accru d'événements thrombotiques/vasculaires post-opératoires, ne peut être exclue. En conséquence, l'époétine zêta ne doit pas être utilisée chez les patients qui ont un taux d'hémoglobine initial supérieur à 13 g/dl.

Patients en insuffisance rénale chronique

Taux d'hémoglobine

Chez les patients en insuffisance rénale chronique, le taux d'hémoglobine à la dose d'entretien ne doit pas dépasser la limite supérieure du taux d'hémoglobine cible recommandée dans la rubrique 4.2. Lors des essais cliniques, un risque accru de décès, des événements cardiovasculaires graves ou des événements cérébro-vasculaires, incluant les accidents vasculaires cérébraux ont été observés lorsque des agents stimulant l'érythropoïèse (ESA) ont été administrés avec pour cible un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Les essais cliniques contrôlés n'ont pas montré d'effets bénéfiques significatifs attribuables à l'administration des époétines lorsque le taux d'hémoglobine dépassait le niveau nécessaire au contrôle des symptômes de l'anémie et pour éviter une transfusion sanguine.

Le taux d'hémoglobine doit être mesuré régulièrement jusqu'à ce qu'un taux d'Hb stable soit atteint, puis périodiquement par la suite. La vitesse d'augmentation de l'hémoglobine doit être d'environ 1 g/dl (0,62 mmol/l) par mois et ne doit pas excéder 2 g/dl (1,25 mmol/l) par mois pour minimiser le risque de développer ou d'empirer l'hypertension.

Les patients en insuffisance rénale chronique traités par Silapo par voie sous-cutanée doivent être surveillés régulièrement pour détecter une perte d'efficacité définie par une absence ou une diminution de la réponse ou une réponse réduite au traitement par Silapo chez des patients ayant préalablement répondu à un tel traitement. Cela se traduit par une diminution prolongée du taux d'hémoglobine malgré une augmentation de la dose de Silapo.

Certains patients ayant un intervalle d'administration d'époétine plus long (supérieur à une semaine) peuvent ne pas maintenir un taux d'hémoglobine approprié (voir rubrique 5.1) et peuvent nécessiter une augmentation de la dose d'époétine. Les taux d'hémoglobine doivent être surveillés régulièrement.

La prudence s'impose en cas d'escalade de dose de Silapo chez les patients ayant une insuffisance rénale chronique car des doses cumulées d'époétine élevées peuvent être associées à un risque accru de mortalité et d'événements graves cardiovasculaires et cérébrovasculaires. Chez les patients ayant une réponse faible aux epoétines, d'autres facteurs expliquant faible réponse devront être considérées (voir rubriques 4.2 et 5.1).

L'absence de réponse au traitement par érythropoïétine doit mener à la recherche des facteurs causaux. Ceux-ci incluent : carence en fer, acide folique ou en vitamine B₁₂, intoxication à l'aluminium, infections intercurrentes, épisodes inflammatoires ou traumatiques, perte de sang occulte, hémolyse et fibrose osseuse quelle que soit son origine.

Des cas d'érythroblastopénie (AEPA) véhiculée par les anticorps ont très rarement été signalés chez les patients insuffisants rénaux chroniques recevant de l'érythropoïétine par voie sous-cutanée. Chez les patients développant une perte soudaine d'efficacité se traduisant par une baisse de l'hémoglobine (1-2 g/dl par mois) avec un fort besoin transfusionnel, le taux de réticulocytes doit être déterminé et les causes typiques de non-réponse (par ex. carence en fer, acide folique ou vitamine B₁₂, intoxication à l'aluminium, infection ou inflammation, hémorragie et hémolyse) doivent être recherchées. Si aucune cause n'est identifiée, un examen de la moelle osseuse doit être envisagé pour diagnostiquer l'AEPA.

Si une AEPA est diagnostiquée, le traitement par Silapo doit être immédiatement arrêté et une analyse des anticorps anti-érythropoïétine doit être envisagée. Le traitement ne doit pas être substitué par un autre produit médical, les anticorps anti-érythropoïétine interagissant avec les autres érythropoïétines. Les autres causes d'érythroblastopénie doivent être exclues, et un traitement approprié doit être institué.

Le contrôle régulier du taux de réticulocytes est recommandé pour détecter l'occurrence possible de manque d'efficacité chez les patients insuffisants rénaux chroniques.

Des cas isolés d'hyperkaliémie ont été observés. Chez les patients insuffisants rénaux chroniques, la correction de l'anémie peut augmenter l'appétit et l'apport en potassium et en protéines. Les prescriptions de dialyse doivent être ajustées régulièrement pour maintenir les taux d'urée, de créatinine et de potassium dans les limites souhaitées. La mesure des électrolytes sériques doit être réalisée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique. Si un taux sérique élevé (ou en hausse) de potassium est détecté, il convient de cesser l'administration d'érythropoïétine jusqu'à ce que l'hyperkaliémie soit corrigée.

Une augmentation de la dose d'héparine pendant l'hémodialyse est fréquemment nécessaire pendant le traitement par érythropoïétine en conséquence de la valeur d'hématocrite accrue. L'occlusion du système de dialyse est possible si l'héparinisation n'est pas optimale.

Au vu des informations disponibles à ce jour, la correction de l'anémie avec l'érythropoïétine chez les patients adultes souffrant d'insuffisance rénale et ne recevant pas de dialyse n'accélère pas la vitesse de progression de l'insuffisance rénale.

Patients cancéreux adultes avec anémie symptomatique recevant une chimiothérapie

Chez les patients recevant une chimiothérapie, le délai de 2-3 semaines entre l'administration d'érythropoïétine et l'apparition de globules rouges induits par l'érythropoïétine doit être pris en compte lors de l'évaluation de l'adéquation du traitement par Silapo (patient à risque d'être transfusé).

Chez les patients cancéreux recevant une chimiothérapie : si la vitesse d'augmentation du taux d'hémoglobine dépasse 2 g/dl (1,25 mmol/l) par mois, ou si le taux d'hémoglobine excède 12 g/dl (7,5 mmol/l), l'ajustement de dose détaillé dans la section 4.2 doit être scrupuleusement suivi pour minimiser les facteurs de risque potentiels d'événements thrombotiques (voir rubrique 4.2).

Une incidence accrue d'événements vasculaires thrombotiques (EVT) a été observée chez les patients cancéreux recevant des agents érythropoïétiques (voir rubrique 4.8). Ce risque doit être soigneusement évalué par rapport au bénéfice potentiel dérivé du traitement (par Silapo), en particulier chez les patients cancéreux présentant un risque accru d'événements vasculaires thrombotiques, tels que l'obésité et les patients ayant des antécédents d'EVT (par ex. thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire).

Patients chirurgicaux adultes inclus dans un programme pré-transfusion autologue

Toutes les mises en garde et précautions spéciales associées aux programmes pré-transfusion autologue, en particulier le remplissage volumique habituel, doivent être respectées.

Effet potentiel sur la croissance tumorale

Les époétines sont des facteurs de croissance qui stimulent principalement la production de globules rouges. Des récepteurs de l'érythropoïétine peuvent également être présents à la surface de certaines cellules tumorales. À l'instar de tous les facteurs de croissance, le risque que les époétines puissent agir comme facteur de croissance sur tout type de tumeur, n'est pas à exclure. Dans plusieurs études contrôlées, les époétines n'ont pas montré d'amélioration de la survie globale ou de diminution du risque de progression tumorale chez les patients souffrant d'anémie associée au cancer.

Plusieurs études cliniques contrôlées dans lesquelles les époétines ont été administrées à des patients atteints de différents types de cancers, y compris de la tête et du cou, des poumons et du sein, ont montré une surmortalité inexplicée.

Lors des essais cliniques contrôlés de l'époétine alfa et d'autres agents ESA, les résultats suivants ont été mis en évidence :

- réduction du délai jusqu'à la progression tumorale chez des patients atteints de cancers de la tête et du cou traités par radiothérapie lorsque l'administration visait un taux d'hémoglobine supérieur à 14 g/dl (8,7 mmol/l) ;
- raccourcissement de la durée de survie globale et augmentation des décès imputables à la progression de la maladie à 4 mois chez des patients atteints de cancers du sein métastatiques traités par chimiothérapie lorsque l'administration visait un taux d'hémoglobine de 12 à 14 g/dl (7,5–8,7 mmol/l) ;
- augmentation du risque de décès lorsque l'administration visait un taux d'hémoglobine de 12 g/dl (7,5 mmol/l) chez des patients atteints de tumeurs actives et ne recevant ni chimiothérapie ni radiothérapie. L'utilisation des ESA n'est pas indiquée chez cette population de patients.

Compte tenu des résultats cités ci-dessus, la transfusion sanguine devrait être le traitement de choix dans la gestion de l'anémie des patients cancéreux lors de certaines situations cliniques. La décision d'administrer des érythropoïétines recombinantes devra se baser sur une évaluation bénéfice-risque avec la participation du patient qui devra tenir compte des spécificités du contexte clinique. Les facteurs à prendre en considération lors de cette évaluation devront inclure le type de la tumeur et son stade ; le degré d'anémie ; l'espérance de vie ; l'environnement dans lequel le patient est traité ; et les préférences du patient (voir rubrique 5.1).

Réactions indésirables cutanées sévères

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. 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, Silapo 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 Silapo, il ne faut jamais réintroduire un traitement à base de Silapo chez ce patient.

Ce médicament contient jusqu'à 0,5 mg de phénylalanine par dose. La phénylalanine peut être dangereuse pour les personnes atteintes de phénylcétonurie (PCU), une maladie génétique rare caractérisée par l'accumulation de phénylalanine ne pouvant être éliminée correctement.

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

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

Aucune preuve n'indique que le traitement par érythropoïétine altère le métabolisme d'autres médicaments.

Cependant, comme la ciclosporine est liée par les globules rouges, il existe un potentiel d'interactions avec d'autres médicaments. Si l'érythropoïétine est administrée en concomitance avec la ciclosporine, les concentrations sériques en ciclosporine doivent être contrôlées et la dose de ciclosporine doit être ajustée au fur et à mesure que les valeurs d'hématocrite augmentent.

Il n'existe aucune donnée indiquant une interaction entre le G-CSF ou le GM-CSF et l'époétine alfa en ce qui concerne la différenciation ou la prolifération hématologique des échantillons de biopsies tumorales *in vitro*.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Aucune étude adéquate n'a été menée chez la femme enceinte. Des études chez l'animal ont indiqué une toxicité reproductrice (voir rubrique 5.3). Il ne sait pas si l'époétine zêta exogène est excrétée dans le lait maternel. Par conséquent, l'érythropoïétine doit être généralement utilisée pendant la grossesse et l'allaitement uniquement si le bénéfice potentiel l'emporte sur le risque potentiel pour le fœtus.

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

Silapo n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les données issues d'études cliniques sur Silapo sont alignées sur le profil d'innocuité d'autres érythropoïétines autorisées. Au vu des résultats des essais cliniques sur d'autres érythropoïétines commercialisées, environ 8% des patients traités par érythropoïétine devraient souffrir de réactions indésirables. Les effets indésirables associés au traitement par érythropoïétine sont essentiellement observés chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique ou de malignités sous-jacentes et sont le plus couramment une hausse de la pression artérielle dépendant de la dose et des maux de tête. Une crise hypertensive avec symptômes à type d'encéphalopathie peut survenir. Des céphalées à type de migraines violentes et à début brutal peuvent en être un signal d'alarme.

Une congestion des voies respiratoires, incluant des événements de congestion des voies respiratoires supérieures, des congestions nasales et des rhinopharyngites, ont été rapportés lors d'études chez des patients adultes insuffisants rénaux non encore dialysés traités avec un intervalle d'administration prolongé.

Des événements thrombotiques/vasculaires, tels qu'ischémie myocardique, infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux (hémorragie cérébrale et infarctus cérébral), accidents ischémiques transitoires, thrombose veineuse profonde, thrombose artérielle, embolie pulmonaire, anévrismes, thrombose rétinienne ou thrombose d'un rein artificiel, ont été rapportés chez des patients recevant une érythropoïétine.

Des cas d'érythroblastopénie avec anticorps ont été signalés après plusieurs mois ou années de traitement par l'époétine alfa. Chez la plupart des patients concernés, des anticorps anti-érythropoïétine ont été observés (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Liste tabulée des effets indésirables

Sur un total de 3 417 sujets dans 25 études randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo ou standard de soins, le profil de sécurité global de l'époétine alfa a été évalué chez 2 094 sujets

anémiques. Ont été inclus : 228 sujets atteints d'IRC (insuffisance rénale chronique) et traités par époétine alfa dans 4 études d' IRC (2 études en pré-dialyse [N = 131 sujets IRC exposés] et 2 en dialyse [N = 97 sujets IRC exposés]); 1 404 sujets cancéreux exposés dans 16 études d'anémie due à la chimiothérapie; 147 sujets exposés dans 2 études pour le don de sang autologue; 213 sujets exposés dans une étude relative à la période péri-chirurgicale et 102 sujets exposés dans 2 études pour l'indication SMD. Les effets indésirables rapportés par $\geq 1\%$ des sujets traités par l'époétine alfa dans ces essais sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Estimation 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 ($< 1/10\ 000$) ; Fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

Classification de systèmes d'organes MedDRA	Effet indésirable	Fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique	Erythroblastopénie ³ Thrombocytémie	Rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hyperkaliémie ¹	Peu fréquent
Affection du système immunitaire	Hypersensibilité ³	Peu fréquent
	Réaction anaphylactique ³	Rare
Affection du système nerveux	Céphalées	Fréquent
	Convulsions	Peu fréquent
Affections vasculaires	Hypertension, Thromboses veineuses et artérielles ²	Fréquent
	Crise d'hypertension ³	Fréquence indéterminée
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux	Fréquent
	Congestion des voies respiratoires	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Diarrhées, Nausées, Vomissements	Très fréquent
Affections de la peau et du tissu conjonctif	Rash	Fréquent
	Urticaire ³	Peu fréquent
	Œdème angioneurotique ³	Fréquence indéterminée
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Arthralgie, Douleur osseuse, Myalgie, Extrémités douloureuses	Fréquent
Affections congénitales, familiales et génétiques	Porphyrie aiguë ³	Rare
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre	Très fréquent
	Frissons, Syndrome grippal, Réaction au site d'injection, Œdèmes périphériques	Fréquent
	Inefficacité médicamenteuse ³	Fréquence indéterminée
Investigations	Présence d'anticorps anti-érythropoïétine	Rare

¹ Fréquent en dialyse.

² Inclut les événements artériels et veineux, d'issue fatale et non fatale, tels que thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, thrombose rétinienne, thrombose artérielle (y compris infarctus du myocarde), accidents vasculaires cérébraux (y compris infarctus cérébral et hémorragie cérébrale), accidents ischémiques transitoires, et thrombose d'une dérivation artério-veineuse (y compris la fistule de dialyse) et thrombose au niveau d'anévrismes de dérivations artérioveineuses.

³ Présenté dans la sous-rubrique ci-dessous et/ou dans la rubrique 4.4

Description de certains effets indésirables

Patients adultes et enfants en hémodialyse, patients adultes en dialyse péritonéale et patients adultes insuffisants rénaux chroniques non encore dialysés

La réaction indésirable la plus fréquente lors du traitement par époétine alfa est une augmentation dose-dépendante de la pression artérielle ou l'aggravation d'une hypertension pré-existante. Cette augmentation de la pression artérielle peut faire l'objet d'un traitement médicamenteux. De plus, une surveillance de la pression artérielle est conseillée, en particulier en début de traitement. Les réactions suivantes sont également survenues de façon isolée chez certains patients normotendus ou hypotendus : crise hypertensive avec symptômes à type d'encéphalopathie (par ex., céphalée et confusion mentale) et crises tonico-cloniques généralisées, nécessitant un traitement médical immédiat et une prise en charge en soins intensifs. Des céphalées à type de migraines violentes et à début brutal peuvent en être le signal d'alarme.

Une thrombose du shunt peut se produire, en particulier chez les patients ayant tendance à l'hypotension ou présentant des complications au niveau de leur fistule artérioveineuse (par ex., ténoses, anévrysmes, etc.). Une révision anticipée du shunt et une prophylaxie anti-thrombotique par administration d'acide acétylsalicylique, par exemple, est conseillée chez ces patients.

Patients cancéreux adultes présentant une anémie symptomatique et traités par chimiothérapie

Une hypertension peut survenir chez les patients traités par époétine alfa. De ce fait, le taux d'hémoglobine et la tension artérielle doivent être étroitement surveillés.

Une augmentation de l'incidence des événements vasculaires thrombotiques (voir rubriques 4.4 et 4.8, Générale ») a été observée chez les patients traités par une érythropoïétine.

Patients devant subir une intervention chirurgicale

Quel que soit le traitement par érythropoïétine, des événements thrombotiques et vasculaires peuvent survenir chez les patients chirurgicaux présentant une maladie cardiovasculaire sous-jacente suite à une phlébotomie répétée. Par conséquent, un remplacement du volume régulier doit être effectué chez ces patients.

Chez les patients dont le taux d'hémoglobine initial est > 13 g/dl, la possibilité que le traitement par Silapo puisse être associé à un risque accru d'événements thromboemboliques postopératoires ne peut être exclue.

Patients adultes atteints de SMD de risque faible ou intermédiaire 1

Dans l'étude multicentrique randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, 4 (4,7 %) sujets ont présenté des événements vasculaires thromboembolique (EVT) (mort subite, accident vasculaire cérébral ischémique, embolie et phlébite). Tous les EVT se sont survenus dans le groupe de l'époétine alfa et dans les 24 premières semaines de l'étude. Trois ont été confirmés en tant qu'EVT et pour le cas restant (mort subite), l'événement thromboembolique n'a pas été confirmé. Deux sujets présentaient des facteurs de risque significatifs (fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque et thrombophlébite).

Réactions indésirables cutanées sévères

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).

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 l'érythropoïétine est très vaste. Le surdosage d'érythropoïétine peut entraîner une exacerbation des effets pharmacologiques de l'hormone. Une phlébotomie peut être pratiquée en cas de taux d'hémoglobine excessivement élevés. D'autres soins de soutien doivent être dispensés si nécessaire.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres anti-anémiques, érythropoïétine
Code ATC : B03XA01

Silapo est un médicament biosimilaire. Des informations détaillées sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Effets pharmacodynamiques

L'érythropoïétine est une glycoprotéine qui stimule, en tant que facteurs de stimulation des mitoses et hormone de différenciation, la formation d'érythrocytes de précurseurs du compartiment cellulaire.

Le poids moléculaire apparent de l'érythropoïétine est de 32 000-40 000 daltons. La section protéinique de la molécule représente environ 58% du poids moléculaire total et se compose de 165 acides aminés. Les quatre chaînes glucidiques sont fixées via trois liaisons N-glycosidiques et une liaison O-glycosidique à la protéine. L'époétine zêta est identique en termes de séquence d'acides aminés et similaire en termes de composition glucidique à l'érythropoïétine humaine endogène humaine isolée dans l'urine de patients anémiques.

L'efficacité biologique de l'érythropoïétine a été prouvée chez plusieurs modèles animaux *in vivo* (rats normaux et anémiques, souris polycythémiques). Après administration d'érythropoïétine, le nombre d'érythrocytes, les taux d'Hb et les taux de réticulocytes augmentent, ainsi que le taux d'incorporation de ⁵⁹Fe.

Une incorporation accrue de ³H-thymidine dans les cellules spléniques nucléés érythroïdes a été observée *in vitro* (culture de cellules spléniques de souris) après incubation avec l'érythropoïétine. Les cultures cellulaires de cellules osseuses humaines pourraient permettre de démontrer que l'érythropoïétine stimule spécifiquement l'érythropoïèse et n'affecte pas la leucopoïèse. Aucune action cytotoxique de l'érythropoïétine sur les cellules osseuses n'a été détectée.

À l'instar d'autres facteurs de croissance hématopoïétiques, l'érythropoïétine a révélé des propriétés de stimulation *in vitro* sur les cellules endothéliales humaines.

Patients adultes insuffisants rénaux non encore dialysés

Dans deux études au cours desquelles l'érythropoïétine était administrée à différents intervalles (3 fois par semaine, une fois par semaine, une fois toutes les deux semaines et une fois toutes les 4 semaines), certains des patients traités avec des intervalles d'administration prolongés n'ont pas maintenu un taux d'hémoglobine approprié et ont atteint le taux limite d'hémoglobine défini dans le protocole comme critère de sortie d'étude (0 % dans le groupe une fois par semaine, 3,7 % dans le groupe une fois toutes les 2 semaines et 3,3 % dans le groupe une fois toutes les 4 semaines).

Traitement des patients adultes devant avoir une chirurgie orthopédique majeure programmée

Chez les patients devant avoir une chirurgie orthopédique majeure programmée et ayant un taux d'hémoglobine avant traitement > 10 et ≤ 13 g/dl, l'époétine alfa a montré diminuer le risque de transfusions homologues et accélérer la récupération érythroïde (augmentation des taux d'hémoglobine, d'hématocrite et du nombre de réticulocytes).

Efficacité et sécurité cliniques

721 patients cancéreux recevant une chimiothérapie sans cisplatine ont été inclus dans trois études contrôlées par placebo, 389 patients atteints de malignités hématologiques (221 myélomes multiples, 144 lymphomes non hodgkiniens et 24 autres malignités hématologiques) et 332 atteints de tumeurs solides (172 tumeurs du sein, 64 tumeurs gynécologiques, 23 tumeurs pulmonaires, 22 tumeurs de la prostate, 21 tumeurs gastro-intestinales et 30 autres types de tumeur). Dans deux études ouvertes de grande envergure, 2 697 patients cancéreux recevant une chimiothérapie sans cisplatine, 1 895 patients atteints de tumeurs solides (683 tumeurs du sein, 260 tumeurs pulmonaires, 174 tumeurs gynécologiques, 300 tumeurs gastro-intestinales et 478 autres tumeurs) et 802 patients atteints de malignités hématologiques.

Dans une étude prospective, randomisée, à double insu, contrôlée par placebo menée auprès de 375 patients anémiques atteints de diverses malignités non myéloïdes et recevant une chimiothérapie sans cisplatine, une réduction significative des séquelles associées à l'anémie (par ex. fatigue, baisse de l'énergie et réduction de l'activité) a été observée, telle que mesurée par les instruments et échelles ci-après : Echelle générale d'évaluation fonctionnelle du traitement de l'anémie du cancer FACT-an, échelle de fatigue FACT-an, et échelle analogue linéaire du cancer (CLAS). Deux autres études, randomisées, contrôlées par placebo, d'effectif plus réduit n'ont pas permis de montrer une amélioration significative des paramètres de qualité de vie sur les échelles EORTC-QLQ-C30 et CLAS respectivement.

L'érythropoïétine est un facteur de croissance qui stimule principalement la production de globules rouges. Des récepteurs de l'érythropoïétine peuvent se manifester à la surface de différents types de cellules tumorales.

La survie et la progression tumorale ont été étudiées dans le cadre de cinq vastes essais cliniques contrôlés portant au total sur 2 833 patients, dont quatre essais en double aveugle contrôlés versus placebo et un essai ouvert. Les études ont inclus des patients traités par chimiothérapie (deux études) où se sont basées sur des populations de patients chez lesquels l'utilisation d'agents stimulants l'érythropoïèse n'est pas indiquée : anémie touchant des patients cancéreux non traités par chimiothérapie et patients atteints de cancers de la tête et du cou traités par radiothérapie. Dans deux des études, le taux d'hémoglobine cible était de > 13 g/dl ; dans les trois autres études, il était de 12 à 14 g/dl. Dans l'essai ouvert, aucune différence n'a été notée en termes de survie globale entre les patients traités par l'érythropoïétine humaine recombinante et les sujets témoins. Dans les quatre essais contrôlés versus placebo, les rapports de risque pour la survie globale ont été compris entre 1,25 et 2,47 en faveur des groupes témoins. Ces études ont fait apparaître de façon cohérente une différence statistiquement significative et inexpliquée de mortalité chez les patients atteints d'anémie associée à divers cancers courants et recevant une érythropoïétine humaine recombinante par comparaison avec les sujets témoins.

Les différences d'incidence des thromboses et complications associées entre les sujets recevant l'érythropoïétine humaine recombinante et les sujets du groupe témoin ne suffisent pas à expliquer de façon satisfaisante les résultats des essais concernant la survie globale.

Une revue systématique a également été réalisée sur plus de 9 000 patients cancéreux participant à 57 essais cliniques. La méta-analyse des données de survie globale a montré un rapport de risque estimé ponctuellement à 1,08 en faveur des sujets témoins (IC à 95 % : 0,99–1,18 ; 42 essais et 8 167 patients).

Un risque relatif accru d'événements thrombo-emboliques (RR = 1,67 ; IC à 95 % : 1,35–2,06 ; 35 essais et 6 769 patients) a été observé chez les patients traités par une érythropoïétine humaine recombinante.

Il existe un risque accru d'accident thromboembolique chez les patients cancéreux traités par une érythropoïétine humaine recombinante et l'on ne saurait exclure la possibilité d'un impact négatif sur la survie globale. Il est difficile de savoir dans quelle mesure ces résultats peuvent s'appliquer à l'administration d'une érythropoïétine humaine recombinante chez les patients cancéreux traités par chimiothérapie avec pour objectif un taux d'hémoglobine inférieur à 13 g/dl car les données passées en revue incluaient peu de patients réunissant ces caractéristiques.

Une analyse des données-patient a également été réalisée sur plus de 13 900 patients cancéreux (ayant reçu une chimiothérapie, une radiothérapie, une chimio-radiothérapie ou pas de traitement) inclus dans 53 essais cliniques contrôlés impliquant plusieurs époétines. La méta-analyse des données de survie globale a montré un rapport de risque estimé ponctuellement à 1,06 en faveur des sujets témoins (IC à 95 % : 1,00–1,12 ; 53 essais et 13 933 patients) et chez les patients cancéreux recevant une chimiothérapie, la survie globale présentait un rapport de risque de 1,04 (IC à 95 % : 0,97–1,11 ; 38 essais et 10 441 patients). En outre, les méta-analyses indiquent constamment une augmentation significative du risque relatif d'accident thrombo-embolique chez les patients cancéreux recevant une érythropoïétine humaine recombinante (voir rubrique 4.4).

Dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo menée chez 4 038 patients atteints d'insuffisance rénale chronique non dialysés, ayant un diabète de type 2 et un taux d'hémoglobine ≤ 11 g/dl, les patients ont reçu soit un traitement par darbépoétine alfa pour cibler un taux d'hémoglobine de 13 g/dl, soit un placebo (voir rubrique 4.4). L'étude n'a pas atteint son objectif primaire visant à démontrer une réduction du risque de la mortalité toutes causes confondues, de la morbidité cardiovasculaire ou de la progression en insuffisance rénale terminale (IRT). Une analyse des composants individuels des critères composites a montré le risque relatif suivant (IC à 95%) : décès 1,05 (0,92-1,21), accident vasculaire cérébral 1,92 (1,38-2,68), insuffisance cardiaque congestive (ICC) 0,89 (0,74-1,08), infarctus du myocarde (IM) 0,96 (0,75-1,23), hospitalisation pour ischémie myocardique 0,84 (0,55-1,27), IRT 1,02 (0,87-1,18).

Des analyses post-hoc groupées des études cliniques sur les époétines ont été réalisées chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique (dialysés, non dialysés, diabétiques et non diabétiques).

Il a été observé que le plus souvent, les estimations du risque de mortalité toutes causes confondues et d'événements cardiovasculaires et cérébrovasculaires associées à des doses cumulées d'époétine plus élevées étaient accrues, indépendamment du statut vis-à-vis du diabète ou de la dialyse (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée

L'effet de l'époétine alfa (300 UI/kg ou 100 UI/kg) sur l'exposition aux transfusions de sang homologues a été évalué dans un essai clinique en double aveugle, contrôlé versus placebo chez des patients adultes non carencés en fer devant avoir une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée de la hanche ou du genou. L'époétine alfa a été administrée par voie sous-cutanée pendant 10 jours avant l'intervention chirurgicale, le jour de la chirurgie et pendant quatre jours après l'intervention chirurgicale. Les patients ont été stratifiés en fonction de leur taux initial d'hémoglobine (≤ 10 g/dl, > 10 à ≤ 13 g/dl et > 13 g/dl).

L'époétine alfa à la dose de 300 UI/kg a significativement réduit le risque de transfusions de sang homologues chez les patients ayant un taux d'hémoglobine avant traitement compris entre > 10 et ≤ 13 g/dl. 16% des patients sous époétine alfa à la dose de 300 UI/kg, 23 % des patients sous époétine alfa à la dose de 100 UI/kg et 45 % des patients sous placebo ont eu besoin d'une transfusion.

Un essai en ouvert, à groupes parallèles, conduit chez des sujets adultes non carencés en fer ayant un taux d'hémoglobine avant traitement compris entre ≥ 10 et ≤ 13 g/dl et devant avoir une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée de la hanche ou du genou, a comparé le traitement par époétine alfa à la dose de 300 UI/kg administrée par voie sous-cutanée quotidiennement pendant 10 jours avant l'intervention chirurgicale, le jour de la chirurgie et pendant quatre jours après

l'intervention, au traitement par époétine alfa à la dose de 600 UI/kg administrée par voie sous-cutanée une fois par semaine pendant 3 semaines avant l'intervention chirurgicale et le jour de la chirurgie.

De la période avant le traitement à la période avant la chirurgie, l'augmentation moyenne du taux d'hémoglobine dans le bras recevant l'époétine alfa à la dose de 600 UI/kg par semaine (1,44 g/dl) était deux fois plus élevée que celle observée dans le bras à la dose de 300 UI/kg par jour (0,73 g/dl). Les taux moyens d'hémoglobine étaient similaires pour les deux bras de traitement pendant toute la période post-opératoire.

La réponse érythropoïétique observée dans les deux bras de traitement a abouti à des taux similaires de transfusion (16 % dans le bras sous 600 UI/kg par semaine et 20 % dans le bras sous 300 UI/kg par jour).

Traitement des patients adultes atteints de SMD de risque faible ou intermédiaire 1

Une étude multicentrique randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo a évalué l'efficacité et la sécurité de l'époétine alfa chez les sujets adultes anémiques atteints d'un SMD de risque faible ou intermédiaire 1.

Les sujets ont été classés en fonction du taux d'érythropoïétine sérique (EPOs) et du statut transfusionnel avant l'inclusion. Les principales caractéristiques initiales pour le palier < 200 mU/ml sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Caractéristiques initiales des sujets avec un taux d'EPO sérique < 200 mU/ml à la sélection		
	Randomisé	
	Epoétine alfa	Placebo
Total (N)^b	85 ^a	45
Taux d'EPO sérique à la sélection < 200 mU/ml (N)	71	39
Hémoglobine (g/l)		
N	71	39
Moyenne	92,1 (8,57)	92,1 (8,51)
Médiane	94,0	96,0
Intervalle	(71 ; 109)	(69 ; 105)
Moyenne (IC à 95 %)	(90,1 ; 94,1)	(89,3 ; 94,9)
Transfusions antérieures		
N	71	39
Oui	31 (43,7 %)	17 (43,6 %)
≤ 2 unités CGR	16 (51,6 %)	9 (52,9 %)
> 2 et ≤ 4 unités CGR	14 (45,2 %)	8 (47,1 %)
> 4 unités CGR	1 (3,2 %)	0
Non	40 (56,3 %)	22 (56,4 %)
^a Le taux d'EPO sérique n'était pas disponible pour un sujet.		
^b Dans le palier ≥ 200 mU/ml il y avait respectivement 13 sujets dans le groupe époétine alfa et 6 sujets dans le groupe placebo.		

La réponse érythroïde a été définie selon les critères de l'*International Working Group* (IWG) de 2006 comme une augmentation de l'hémoglobine ≥ 1,5 g/dl par rapport à l'état initial ou une réduction des unités CGR transfusées, en nombre absolue, d'au moins 4 unités toutes les 8 semaines par rapport aux 8 semaines précédant l'état initial, et une durée de réponse d'au moins 8 semaines.

Une réponse érythroïde au cours des 24 premières semaines de l'étude a été démontrée pour 27/85 (31,8 %) sujets du groupe recevant l'époétine alfa comparativement à 2/45 (4,4 %) sujets du groupe placebo ($p < 0,001$). Tous les sujets qui ont répondu étaient dans le groupe présentant un taux d'EPO sérique < 200 mU/ml au moment de la sélection. Dans ce groupe, 20/40 (50 %) sujets sans transfusions antérieures ont montré une réponse érythroïde au cours des 24 premières semaines, comparativement à 7/31 (22,6 %) sujets ayant reçu des transfusions antérieures (deux sujets ayant reçu

une transfusion antérieure ont atteint le critère d'évaluation principal basé sur la réduction du nombre d'unités CGR transfusées, en nombre absolue, d'au moins 4 unités toutes les 8 semaines par rapport aux 8 semaines précédant l'état initial).

Le délai médian entre l'état initial et la première transfusion était statistiquement significativement plus long dans le groupe époétine alfa comparé au groupe placebo (49 vs 37 jours ; $p = 0,046$). Après 4 semaines de traitement, le délai avant première transfusion était encore plus augmenté dans le groupe de l'époétine alfa (142 vs 50 jours ; $p = 0,007$). Le pourcentage de sujets transfusés dans le groupe recevant l'époétine alfa est passé de 51,8 % dans les 8 semaines précédant l'état initial à 24,7 % entre les semaines 16 et 24, comparativement au groupe placebo qui a connu une augmentation du taux de transfusion de 48,9 % à 54,1 % sur les mêmes périodes.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Voie intraveineuse

Le dosage d'érythropoïétine par administration intraveineuse répétée a montré une demi-vie de 4 heures environ chez le volontaire sain et légèrement plus longue chez l'insuffisant rénal, environ 5 heures. Chez l'enfant, la demi-vie est d'environ 6 heures.

Voie sous-cutanée

Après injection sous-cutanée, les taux sériques d'érythropoïétine sont largement inférieurs aux taux obtenus après injection intraveineuse ; les taux augmentent lentement pour atteindre leur valeur maximale entre 12 et 18 heures après administration. Le pic est toujours très inférieur au pic obtenu par voie intraveineuse (environ 1/20ème de la valeur).

Il n'y a pas d'accumulation du produit : les taux demeurent identiques, qu'ils soient mesurés 24 heures après la première injection ou 24 heures après la dernière injection.

La demi-vie est difficile à évaluer pour la voie sous-cutanée mais elle est estimée à environ 24 heures. La biodisponibilité de l'époétine alfa injectable par voie sous-cutanée est très inférieure à celle du produit par voie veineuse : environ 20%.

5.3 Données de sécurité précliniques

Lors de certaines études précliniques de toxicologie chez le chien et le rat, mais pas chez le singe, le traitement par époétine alfa a été associé à une fibrose infra-clinique de la moelle osseuse (la fibrose de la moelle osseuse est une complication connue de l'insuffisance rénale chronique chez l'homme et serait liée à une hyper-parathyroïdie secondaire ou à des facteurs encore inconnus. La fréquence de la fibrose médullaire n'a pas été augmentée lors d'une étude chez des patients sous hémodialyse traités par époétine alfa pendant 3 ans, par rapport à un groupe témoin apparié de patients sous dialyse qui n'ont pas été traités par érythropoïétine).

Chez l'animal, il a été démontré que l'époétine alfa, à une dose hebdomadaire d'environ 20 fois supérieure à la dose hebdomadaire conseillée chez l'homme, diminuait le poids foetal, retardait l'ossification et augmentait la mortalité foetale. Ces modifications seraient secondaires à la diminution de la prise de poids chez la mère.

L'érythropoïétine n'a pas révélé de modification des tests de mutagénicité des cultures de cellules de bactérie et de mammifère et *in vivo* dans le test du micronucleus chez la souris. Aucune étude de carcinogénicité à long terme n'a été réalisée. Il existe des rapports contradictoires dans la littérature en ce qui concerne le rôle potentiel des érythropoïétines comme proliférateur de tumeur. Ces rapports sont basés sur des conclusions *in vitro* d'échantillons de tumeur humaine, mais sont d'une signification incertaine en clinique.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Phosphate monosodique dihydraté
Phosphate disodique dihydraté
Chlorure de sodium
Chlorure de calcium dihydraté
Polysorbate 20
Glycine
Leucine
Isoleucine
Thréonine
Acide glutamique
Phénylalanine
Eau pour préparations injectables
Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)
Acide chlorhydrique (pour ajustement du pH)

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

30 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.
Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour l'usage en ambulatoire, le patient peut retirer le produit du réfrigérateur et le conserver 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

Silapo 1 000 UI/0,3 ml solution injectable en seringue préremplie

0,3 ml de solution injectable en seringue préremplie, en verre de type I munie d'une aiguille d'injection fixe en acier et d'un bouchon piston téflonné (PTFE).
Chaque boîte contient 1 ou 6 seringue(s) préremplie(s).

Silapo 2 000 UI/0,6 ml solution injectable en seringue préremplie

0,6 ml de solution injectable en seringue préremplie, en verre de type I munie d'une aiguille d'injection fixe en acier et d'un bouchon piston téflonné (PTFE).
Chaque boîte contient 1 ou 6 seringue(s) préremplie(s).

Silapo 3 000 UI/0,9 ml solution injectable en seringue préremplie

0,9 ml de solution injectable en seringue préremplie, en verre de type I munie d'une aiguille d'injection fixe en acier et d'un bouchon piston téflonné (PTFE).
Chaque boîte contient 1 ou 6 seringue(s) préremplie(s).

Silapo 4 000 UI/0,4 ml solution injectable en seringue préremplie

0,4 ml de solution injectable en seringue préremplie, en verre de type I munie d'une aiguille d'injection fixe en acier et d'un bouchon piston téflonné (PTFE).

Chaque boîte contient 1 ou 6 seringue(s) préremplie(s).

Silapo 5 000 UI/0,5 ml solution injectable en seringue préremplie

0,5 ml de solution injectable en seringue préremplie, en verre de type I munie d'une aiguille d'injection fixe en acier et d'un bouchon piston téflonné (PTFE).

Chaque boîte contient 1 ou 6 seringue(s) préremplie(s).

Silapo 6 000 UI/0,6 ml solution injectable en seringue préremplie

0,6 ml de solution injectable en seringue préremplie, en verre de type I munie d'une aiguille d'injection fixe en acier et d'un bouchon piston téflonné (PTFE).

Chaque boîte contient 1 ou 6 seringue(s) préremplie(s).

Silapo 8 000 UI/0,8 ml solution injectable en seringue préremplie

0,8 ml de solution injectable en seringue préremplie, en verre de type I munie d'une aiguille d'injection fixe en acier et d'un bouchon piston téflonné (PTFE).

Chaque boîte contient 1 ou 6 seringue(s) préremplie(s).

Silapo 10 000 UI/1 ml solution injectable en seringue préremplie

1 ml de solution injectable en seringue préremplie, en verre de type I munie d'une aiguille d'injection fixe en acier et d'un bouchon piston téflonné (PTFE).

Chaque boîte contient 1 ou 6 seringue(s) préremplie(s).

Silapo 20 000 UI/0,5 ml solution injectable en seringue préremplie

0,5 ml de solution injectable en seringue préremplie, en verre de type I munie d'une aiguille d'injection fixe en acier et d'un bouchon piston téflonné (PTFE).

Chaque boîte contient 1 ou 4 seringue(s) préremplie(s).

Silapo 30 000 UI/0,75 ml solution injectable en seringue préremplie

0,75 ml de solution injectable en seringue préremplie, en verre de type I munie d'une aiguille d'injection fixe en acier et d'un bouchon piston téflonné (PTFE).

Chaque boîte contient 1 ou 4 seringue(s) préremplie(s).

Silapo 40 000 UI/1 ml solution injectable en seringue préremplie

1 ml de solution injectable en seringue préremplie, en verre de type I munie d'une aiguille d'injection fixe en acier et d'un bouchon piston téflonné (PTFE).

Chaque boîte contient 1 ou 4 seringue(s) préremplie(s).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Précautions particulières de manipulation de Silapo :

1. Après avoir retiré une seringue de la plaquette, la solution doit être vérifiée pour s'assurer qu'elle est claire, incolore et presque exempte de particules visibles.
2. Le capuchon protecteur est retiré de l'aiguille d'injection de la seringue et l'air est expulsé de la seringue et de l'aiguille en tenant la seringue verticalement et en poussant doucement le piston.
3. La seringue est désormais prête à l'emploi.

Silapo ne doit pas être utilisé si :

- le scellage de la plaquette est cassé ou si la plaquette est endommagée de quelque façon que ce soit
- le liquide est coloré ou vous pouvez voir des particules en suspension
- du liquide a coulé de la seringue préremplie ou si de la condensation est visible dans la plaquette scellée

- il a été accidentellement congelé

Ce médicament est à usage unique exclusivement.

Ne pas agiter.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

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

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

Silapo 1 000 UI/0,3 ml solution injectable en seringue préremplie

EU/1/07/432/001

EU/1/07/432/002

Silapo 2 000 UI/0,6 ml solution injectable en seringue préremplie

EU/1/07/432/003

EU/1/07/432/004

Silapo 3 000 UI/0,9 ml solution injectable en seringue préremplie

EU/1/07/432/005

EU/1/07/432/006

Silapo 4 000 UI/0,4 ml solution injectable en seringue préremplie

EU/1/07/432/007

EU/1/07/432/008

Silapo 5 000 UI/0,5 ml solution injectable en seringue préremplie

EU/1/07/432/009

EU/1/07/432/010

Silapo 6 000 UI/0,6 ml solution injectable en seringue préremplie

EU/1/07/432/011

EU/1/07/432/012

Silapo 8 000 UI/0,8 ml solution injectable en seringue préremplie

EU/1/07/432/013

EU/1/07/432/014

Silapo 10 000 UI/1 ml solution injectable en seringue préremplie

EU/1/07/432/015

EU/1/07/432/016

Silapo 20 000 UI/0,5 ml solution injectable en seringue préremplie

EU/1/07/432/017

EU/1/07/432/020

Silapo 30 000 UI/0,75 ml solution injectable en seringue préremplie

EU/1/07/432/018

EU/1/07/432/021

Silapo 40 000 UI/1 ml solution injectable en seringue préremplie

EU/1/07/432/019

EU/1/07/432/022

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

Date de première autorisation : 18 décembre 2007

Date de dernier renouvellement : 20 décembre 2012

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE 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 SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

Norbitec GmbH
Pinnauallee 4
D-25436 Uetersen
Allemagne

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité 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 publiée sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS RELATIVES A L'UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance 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.

De plus, 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 réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Silapo 1 000 UI/0,3 ml solution injectable en seringue préremplie
Époétine zêta

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

1 seringue préremplie contient 1 000 UI d'époétine zêta

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dihydraté, chlorure de sodium, chlorure de calcium dihydraté, polysorbate 20, glycine, leucine, isoleucine, thréonine, acide glutamique, phénylalanine, eau pour préparations injectables, hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH), acide chlorhydrique (pour ajustement du pH).

Contient de la phénylalanine, voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 seringue préremplie de 0,3 ml de solution injectable
6 seringues préremplies de 0,3 ml de solution injectable

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse ou sous-cutanée.
Lire la notice avant utilisation.
Ne pas secouer.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.
Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS 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**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Allemagne

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

EU/1/07/432/001
EU/1/07/432/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Silapo 1 000 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**

ÉTIQUETTES DES SERINGUES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Silapo 1 000 UI solution injectable
Époétine zêta
Voie IV / SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 000 UI/0,3 ml

6. AUTRES

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Silapo 2 000 UI/0,6 ml solution injectable en seringue préremplie
Époétine zêta

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

1 seringue préremplie contient 2 000 UI d'époétine zêta

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dihydraté, chlorure de sodium, chlorure de calcium dihydraté, polysorbate 20, glycine, leucine, isoleucine, thréonine, acide glutamique, phénylalanine, eau pour préparations injectables, hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH), acide chlorhydrique (pour ajustement du pH).

Contient de la phénylalanine, voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 seringue préremplie de 0,6 ml de solution injectable
6 seringues préremplies de 0,6 ml de solution injectable

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse ou sous-cutanée.
Lire la notice avant utilisation.
Ne pas secouer.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.
Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS 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**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Allemagne

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

EU/1/07/432/003
EU/1/07/432/004

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Silapo 2 000 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**

ÉTIQUETTES DES SERINGUES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Silapo 2 000 UI solution injectable
Époétine zêta
Voie IV / SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

2 000 UI/0,6 ml

6. AUTRES

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Silapo 3 000 UI/0,9 ml solution injectable en seringue préremplie
Époétine zêta

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

1 seringue préremplie contient 3 000 UI d'époétine zêta

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dihydraté, chlorure de sodium, chlorure de calcium dihydraté, polysorbate 20, glycine, leucine, isoleucine, thréonine, acide glutamique, phénylalanine, pour préparations injectables, hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH), acide chlorhydrique (pour ajustement du pH).

Contient de la phénylalanine, voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 seringue préremplie de 0,9 ml de solution injectable
6 seringues préremplies de 0,9 ml de solution injectable

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse ou sous-cutanée.
Lire la notice avant utilisation.
Ne pas secouer.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.
Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS 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**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Allemagne

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

EU/1/07/432/005
EU/1/07/432/006

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Silapo 3 000 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**

ÉTIQUETTES DES SERINGUES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Silapo 3 000 UI solution injectable
Époétine zêta
Voie IV / SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

3 000 UI/0,9 ml

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Silapo 4 000 UI/0,4 ml solution injectable en seringue préremplie
Époétine zêta

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

1 seringue préremplie contient 4 000 UI d'époétine zêta

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dihydraté, chlorure de sodium, chlorure de calcium dihydraté, polysorbate 20, glycine, leucine, isoleucine, thréonine, acide glutamique, phénylalanine, eau pour préparations injectables, hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH), acide chlorhydrique (pour ajustement du pH).

Contient de la phénylalanine, voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 seringue préremplie de 0,4 ml de solution injectable
6 seringues préremplies de 0,4 ml de solution injectable

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse ou sous-cutanée.
Lire la notice avant utilisation.
Ne pas secouer.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.
Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS 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**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Allemagne

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

EU/1/07/432/007
EU/1/07/432/008

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Silapo 4 000 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**

ÉTIQUETTES DES SERINGUES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Silapo 4 000 UI solution injectable
Époétine zêta
Voie IV / SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

4 000 UI/0,4 ml

6. AUTRES

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Silapo 5 000 UI/0,5 ml solution injectable en seringue préremplie
Époétine zêta

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

1 seringue préremplie contient 5 000 UI d'époétine zêta

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dihydraté, chlorure de sodium, chlorure de calcium dihydraté, polysorbate 20, glycine, leucine, isoleucine, thréonine, acide glutamique, phénylalanine, eau pour préparations injectables, hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH), acide chlorhydrique (pour ajustement du pH).

Contient de la phénylalanine, voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 seringue préremplie de 0,5 ml de solution injectable
6 seringues préremplies de 0,5 ml de solution injectable

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse ou sous-cutanée.
Lire la notice avant utilisation.
Ne pas secouer.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.
Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS 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**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Allemagne

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

EU/1/07/432/009
EU/1/07/432/010

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Silapo 5 000 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**

ÉTIQUETTES DES SERINGUES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Silapo 5 000 UI solution injectable
Époétine zêta
Voie IV / SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

5 000 UI/0,5 ml

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Silapo 6 000 UI/0,6 ml solution injectable en seringue préremplie
Époétine zêta

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

1 seringue préremplie contient 6 000 UI d'époétine zêta

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dihydraté, chlorure de sodium, chlorure de calcium dihydraté, polysorbate 20, glycine, leucine, isoleucine, thréonine, acide glutamique, phénylalanine, pour préparations injectables, hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH), acide chlorhydrique (pour ajustement du pH).

Contient de la phénylalanine, voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 seringue préremplie de 0,6 ml de solution injectable
6 seringues préremplies de 0,6 ml de solution injectable

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse ou sous-cutanée.
Lire la notice avant utilisation.
Ne pas secouer.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.
Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS 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**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Allemagne

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

EU/1/07/432/011
EU/1/07/432/012

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Silapo 6 000 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**

ÉTIQUETTES DES SERINGUES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Silapo 6 000 UI solution injectable
Époétine zêta
Voie IV / SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6 000 UI/0,6 ml

6. AUTRES

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Silapo 8 000 UI/0,8 ml solution injectable en seringue préremplie
Époétine zêta

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

1 seringue préremplie contient 8 000 UI d'époétine zêta

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dihydraté, chlorure de sodium, chlorure de calcium dihydraté, polysorbate 20, glycine, leucine, isoleucine, thréonine, acide glutamique, phénylalanine, eau pour préparations injectables, hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH), acide chlorhydrique (pour ajustement du pH).

Contient de la phénylalanine, voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 seringue préremplie de 0,8 ml de solution injectable
6 seringues préremplies de 0,8 ml de solution injectable

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse ou sous-cutanée.
Lire la notice avant utilisation.
Ne pas secouer.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.
Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS 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**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Allemagne

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

EU/1/07/432/013
EU/1/07/432/014

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Silapo 8 000 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**

ÉTIQUETTES DES SERINGUES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Silapo 8 000 UI solution injectable
Époétine zêta
Voie IV / SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

8 000 UI/0,8 ml

6. AUTRES

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Silapo 10 000 UI/1 ml solution injectable en seringue préremplie
Époétine zêta

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

1 seringue préremplie contient 10 000 UI d'époétine zêta

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dihydraté, chlorure de sodium, chlorure de calcium dihydraté, polysorbate 20, glycine, leucine, isoleucine, thréonine, acide glutamique, phénylalanine, eau pour préparations injectables, hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH), acide chlorhydrique (pour ajustement du pH).

Contient de la phénylalanine, voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 seringue préremplie de 1 ml de solution injectable
6 seringues préremplies de 1 ml de solution injectable

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse ou sous-cutanée.
Lire la notice avant utilisation.
Ne pas secouer.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.
Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS 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**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Allemagne

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

EU/1/07/432/015
EU/1/07/432/016

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Silapo 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
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTES DES SERINGUES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Silapo 10 000 UI solution injectable
Époétine zêta
Voie IV / SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

10 000 UI/1 ml

6. AUTRES

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Silapo 20 000 UI/0,5 ml solution injectable en seringue préremplie
Époétine zêta

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

1 seringue préremplie contient 20 000 UI d'époétine zêta

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dihydraté, chlorure de sodium, chlorure de calcium dihydraté, polysorbate 20, glycine, leucine, isoleucine, thréonine, acide glutamique, phénylalanine, eau pour préparations injectables, hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH), acide chlorhydrique (pour ajustement du pH).

Contient de la phénylalanine, voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 seringue préremplie de 0,5 ml de solution injectable
4 seringues préremplies de 0,5 ml de solution injectable

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse ou sous-cutanée.
Lire la notice avant utilisation.
Ne pas secouer.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.
Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS 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**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Allemagne

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

EU/1/07/432/017
EU/1/07/432/020

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Silapo 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**

ÉTIQUETTES DES SERINGUES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Silapo 20 000 UI solution injectable
Époétine zêta
Voie IV / SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

20 000 UI/0,5 ml

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Silapo 30 000 UI/0,75 ml solution injectable en seringue préremplie
Époétine zêta

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

1 seringue préremplie contient 30 000 UI d'époétine zêta

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dihydraté, chlorure de sodium, chlorure de calcium dihydraté, polysorbate 20, glycine, leucine, isoleucine, thréonine, acide glutamique, phénylalanine, pour préparations injectables, hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH), acide chlorhydrique (pour ajustement du pH).

Contient de la phénylalanine, voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 seringue préremplie de 0,75 ml de solution injectable
4 seringues préremplies de 0,75 ml de solution injectable

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse ou sous-cutanée.
Lire la notice avant utilisation.
Ne pas secouer.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.
Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS 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**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Allemagne

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

EU/1/07/432/018
EU/1/07/432/021

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Silapo 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**

ÉTIQUETTES DES SERINGUES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Silapo 30 000 UI solution injectable
Époétine zêta
Voie IV / SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

30 000 UI/0,75 ml

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Silapo 40 000 UI/1 ml solution injectable en seringue préremplie
Époétine zêta

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

1 seringue préremplie contient 40 000 UI d'époétine zêta

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dihydraté, chlorure de sodium, chlorure de calcium dihydraté, polysorbate 20, glycine, leucine, isoleucine, thréonine, acide glutamique, phénylalanine, pour préparations injectables, hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH), acide chlorhydrique (pour ajustement du pH).

Contient de la phénylalanine, voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 seringue préremplie de 1 ml de solution injectable
4 seringues préremplies de 1 ml de solution injectable

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse ou sous-cutanée.
Lire la notice avant utilisation.
Ne pas secouer.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.
Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS 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**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Allemagne

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

EU/1/07/432/019
EU/1/07/432/022

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Silapo 40 000 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**

ÉTIQUETTES DES SERINGUES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Silapo 40 000 UI solution injectable
Époétine zêta
Voie IV / SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

40 000 UI/1 ml

6. AUTRES

B. NOTICE

Notice : information de l'utilisateur

Silapo 1 000 UI/0,3 ml solution injectable en seringue préremplie
Silapo 2 000 UI/0,6 ml solution injectable en seringue préremplie
Silapo 3 000 UI/0,9 ml solution injectable en seringue préremplie
Silapo 4 000 UI/0,4 ml solution injectable en seringue préremplie
Silapo 5 000 UI/0,5 ml solution injectable en seringue préremplie
Silapo 6 000 UI/0,6 ml solution injectable en seringue préremplie
Silapo 8 000 UI/0,8 ml solution injectable en seringue préremplie
Silapo 10 000 UI/1 ml solution injectable en seringue préremplie
Silapo 20 000 UI/0,5 ml solution injectable en seringue préremplie
Silapo 30 000 UI/0,75 ml solution injectable en seringue préremplie
Silapo 40 000 UI/1 ml solution injectable en seringue préremplie

Epoétine zêta

Veillez lire attentivement 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, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. 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 Silapo et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Silapo
3. Comment utiliser Silapo
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Silapo
6. Contenu de l'emballage et autres informations

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

Silapo contient une protéine, appelée époétine zêta, qui stimule la moelle osseuse pour produire plus de globules rouges contenant l'hémoglobine (une substance qui transporte l'oxygène). L'époétine zêta est une copie de la protéine humaine érythropoïétine et elle agit de la même façon.

Silapo est utilisé dans le

- traitement de l'anémie (faible nombre de globules rouges) symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique (maladie rénale) chez les patients adultes, adolescents et pédiatriques sous hémodialyse.
- traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique (maladie rénale) chez les patients adultes sous dialyse péritonéale.
- traitement de l'anémie sévère d'origine rénale accompagnée de symptômes cliniques chez les patients adultes souffrant d'insuffisance rénale et non encore sous dialyse.
- traitement de l'anémie et réduction des besoins transfusionnels chez les patients adultes recevant une chimiothérapie pour des tumeurs solides, un lymphome malin (cancer du système lymphatique) ou un myélome multiple (cancer de la moelle osseuse), et à risque élevé de transfusion sanguine tel qu'évalué par l'état général du patient.
- traitement de l'anémie modérée chez les patients sur le point de subir une opération chirurgicale et qui, avant cela, doivent donner leur propre sang afin de le recevoir durant ou après l'opération chirurgicale (don autologue préalable).

- les adultes modérément anémiques devant avoir une intervention chirurgicale orthopédique majeure (par exemple en cas de chirurgie pour prothèse de hanche ou de genou), afin de diminuer le besoin éventuel de transfusions sanguines.
- traitement de l'anémie chez les patients adultes atteints de syndrome myélodysplasique, afin de réduire le besoin de réaliser des transfusions sanguines.

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

N'utilisez jamais Silapo

- si vous êtes allergique aux érythropoïétines ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous avez développé une érythroblastopénie (AEPA ; l'absence de très jeunes globules rouges) à la suite d'un traitement par érythropoïétine
- si vous souffrez d'hypertension, et qu'elle n'est pas bien contrôlée par des médicaments hypotenseurs
- si vous ne pouvez pas recevoir de médicaments visant à épaissir le sang
- si vous donnez votre propre sang avant l'intervention chirurgicale, et :
 - si vous avez souffert d'une crise cardiaque ou d'une attaque dans le mois précédant votre traitement
 - si vous souffrez d'une angine de poitrine instable – de douleurs thoraciques récentes ou accrues
 - si vous êtes à risque de caillots sanguins dans les veines (thrombose veineuse profonde) – par exemple, si vous avez déjà eu des caillots.
- si vous allez avoir une intervention chirurgicale orthopédique majeure (telle qu'une intervention du genou ou de la hanche), et que :
 - vous souffrez d'une maladie cardiaque grave
 - vous présentez des troubles sévères des veines ou des artères
 - vous avez récemment eu un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral
 - vous ne pouvez pas prendre de médicament pour fluidifier le sang.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser Silapo si vous savez que vous souffrez ou que vous avez souffert de l'une des conditions suivantes :

- crises d'épilepsie
- maladie hépatique
- cancer
- anémie d'autres origines
- maladie cardiaque (telle qu'angine)
- troubles de la circulation sanguine entraînant des picotements ou les mains ou les pieds froids ou des crampes musculaires dans les jambes
- caillots sanguins/problèmes de coagulation
- maladie rénale.

Précautions particulières

Pendant le traitement par Silapo

Votre médecin doit s'assurer que votre hémoglobine n'excède pas certains niveaux car un taux d'hémoglobine élevé présente un risque de problème cardiaque ou vasculaire et peut accroître le risque d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral et de décès.

Votre médecin doit tenter de maintenir votre taux d'hémoglobine entre 10 et 12 g/dl. Les valeurs d'hémoglobine ne doivent pas dépasser 12 g/dl.

Votre médecin surveillera votre pression artérielle régulièrement lorsque vous prendrez Silapo. Si vous souffrez de maux de tête, en particulier de maux de tête subits, de type migraineux, ou que vous ne vous sentez pas bien, signalez-le immédiatement à votre médecin ou au personnel infirmier. Ils peuvent indiquer une élévation soudaine de la pression artérielle et requièrent une prise en charge en urgence.

Il existe un risque de hausse du taux de plaquettes (cellules qui contribuent à la coagulation) pendant le traitement avec ce médicament. Ceci peut améliorer le cours du traitement. Il est conseillé de surveiller régulièrement le taux de plaquettes pendant les 8 premières semaines de traitement.

N'oubliez pas de signaler à votre médecin que vous prenez Silapo si vous devez vous rendre à l'hôpital ou chez votre médecin pour un autre traitement, y compris pour des analyses de sang, Silapo pouvant en affecter les résultats.

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 Silapo et contactez votre médecin ou demandez immédiatement un avis médical.

Faites attention avec les autres médicaments stimulant la production de globules rouges :

Silapo appartient à un groupe de médicaments qui stimulent la production de globules rouges de façon analogue à l'érythropoïétine humaine. Le produit exact que vous utilisez sera toujours enregistré par un professionnel de santé.

Patients souffrant de maladie rénale

Des cas rares d'érythroblastopénie (AEPA) ont été observés au bout de plusieurs mois ou années de traitement avec des produits contenant des érythropoïétines et ce risque n'est pas à exclure avec Silapo. L'AEPA indique l'absence de très jeunes globules rouges dans la moelle osseuse. Elle peut entraîner une anémie sévère se traduisant par une fatigue inhabituelle, des vertiges ou une respiration laborieuse. L'AEPA peut être causée par la production d'anticorps contre l'érythropoïétine et, par la suite, contre votre propre érythropoïétine.

Si vous ressentez ces symptômes, parlez-en immédiatement à votre médecin. En cas d'apparition d'AEPA – une affection rare – le traitement par Silapo sera arrêté et votre médecin déterminera des mesures à prendre pour traiter l'anémie. Bien qu'elle soit rare, vous devez savoir que si vous développez cette complication, vous devrez recevoir des transfusions sanguines régulières, probablement à vie, pour traiter votre anémie et le traitement par Silapo devra être arrêté. Si vous vous sentez fatigué(e) ou que vous souffrez d'étourdissements ou que vous avez du mal à respirer, signalez-le immédiatement à votre médecin. Votre médecin peut déterminer si Silapo n'agit pas correctement et arrêtera le traitement si besoin.

Les patients insuffisants rénaux chroniques sous érythropoïétine doivent se soumettre à des mesures régulières de leur taux d'hémoglobine jusqu'à obtention d'un taux stable, et régulièrement par la suite, pour minimiser le risque d'augmentation de la pression artérielle.

Si vous avez une insuffisance rénale chronique, et en particulier, si vous ne répondez pas de manière satisfaisante à Silapo, votre médecin vérifiera votre dose de Silapo car une augmentation répétée de la dose de Silapo alors que vous ne répondez pas au traitement, pourrait augmenter le risque de problèmes au niveau du cœur ou des vaisseaux sanguins, et pourrait augmenter le risque d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral et de décès.

Des cas isolés de hausses des concentrations sériques de potassium ont été observés. Chez les patients insuffisants rénaux chroniques, la correction de l'anémie peut augmenter l'appétit et l'apport en potassium et en protéines. Si vous êtes sous dialyse lorsque vous démarrez votre traitement par Silapo, votre régime de dialyse devra peut-être être ajusté pour maintenir les niveaux d'urée, de créatinine et de potassium dans l'intervalle souhaité. Votre médecin en décidera.

Les électrolytes sériques (substances dans votre sang) doivent être mesurés chez les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique. Si un taux sérique élevé (ou en hausse) de potassium est détecté, il convient de cesser l'administration d'érythropoïétine jusqu'à ce que le niveau soit corrigé.

Une augmentation de la dose d'héparine (anticoagulant) pendant l'hémodialyse est souvent nécessaire pendant le traitement par Silapo pour minimiser les chances de coagulation. L'occlusion du système de dialyse est possible si l'héparinisation n'est pas optimale.

Patients cancéreux

Les patients cancéreux sont plus susceptibles de souffrir de caillots de sang s'ils reçoivent des médicaments à base d'érythropoïétine comme Silapo (voir rubrique 4). Par conséquent, vous devez parler des bénéfices de Silapo avec votre médecin, en particulier si vous êtes obèse ou que vous avez des antécédents de caillots de sang/troubles de la coagulation.

Les patients cancéreux sous érythropoïétine doivent se soumettre à des dosages réguliers de leur hémoglobine (la partie du globule rouge qui transporte l'oxygène) jusqu'à obtention d'un taux stable, et régulièrement par la suite.

Si vous êtes atteint(e) d'un cancer, vous devez savoir que Silapo peut agir comme facteur de croissance cellulaire et dans certaines circonstances, avoir un impact négatif sur votre cancer. En fonction de votre situation personnelle, une transfusion sanguine peut s'avérer préférable. Vous devez en parler avec votre médecin.

Autres médicaments et Silapo

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

En particulier, si vous prenez un médicament de la ciclosporine comme substance active, visant à déprimer votre système immunitaire après une transplantation rénale, votre médecin peut vous prescrire des analyses sanguines spécifiques pour mesurer vos taux de ciclosporine pendant que vous prenez Silapo.

Les suppléments en fer et autres stimulants sanguins peuvent accroître l'efficacité de Silapo. Votre médecin décidera s'ils sont adaptés à votre cas.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou envisagez de l'être, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, Silapo doit être utilisé uniquement si le bénéfice potentiel l'emporte sur le risque potentiel pour le fœtus.

Demandez conseil à votre médecin avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Silapo n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Silapo contient de la phénylalanine

Ce médicament contient jusqu'à 0,5 mg de phénylalanine par dose. La phénylalanine peut être dangereuse pour les personnes atteintes de phénylcétonurie (PCU), une maladie génétique rare caractérisée par l'accumulation de phénylalanine ne pouvant être éliminée correctement.

Silapo contient du sodium

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

3. Comment utiliser Silapo

Le traitement par Silapo est généralement initié sous surveillance médicale. Les injections de Silapo peuvent être effectuées par un médecin, un/une infirmier/ère ou un autre professionnel de santé.

Si Silapo est injecté sous la peau (en sous-cutané), vous pouvez également vous injecter la solution vous-même une fois que vous l'avez appris. Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

Informations posologiques

La dose que vous recevez se base sur votre poids corporel en kilogrammes.

Votre médecin pratiquera les examens nécessaires, des analyses sanguines par exemple, pour déterminer si vous devez prendre Silapo. Il déterminera la dose adéquate de Silapo que vous devez utiliser, la durée du traitement et la voie d'administration du médicament. Ces décisions seront influencées par l'origine de votre anémie. Votre médecin utilisera la dose efficace la plus faible permettant de maîtriser les symptômes de votre anémie. Si vous ne répondez pas satisfaisamment à Silapo, votre médecin vérifiera votre dose de Silapo et vous indiquera si elle doit être modifiée.

Vous pourrez recevoir des suppléments en fer avant et pendant le traitement par Silapo, ce qui permet d'améliorer son efficacité.

Utilisation chez les patients souffrant de maladie rénale

Silapo doit être administré soit sous la peau (par voie sous-cutanée), soit par injection dans une veine ou par l'intermédiaire d'un tube placé dans la veine.

Utilisation chez les patients adultes sous hémodialyse

Votre médecin maintiendra votre taux d'hémoglobine entre 10 et 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l).

Silapo doit être administré pendant ou après votre séance de dialyse.

La dose d'attaque recommandée de Silapo est de 50 UI/kg (Unités internationales par kilogramme). Elle est administrée 3 fois par semaine. En cas d'administration de la solution dans une veine, l'injection durera de 1 à 5 minutes.

Selon la manière dont votre anémie réagit au traitement, la dose peut être ajustée environ toutes les 4 semaines jusqu'à ce que votre condition soit contrôlée.

Votre médecin vous prescrira des analyses sanguines régulières pour s'assurer que votre médecin continue d'agir correctement. Une fois votre condition contrôlée, vous recevrez des doses régulières de Silapo, 2 ou 3 fois par semaine. Il se peut que ces doses ne soient pas aussi élevées qu'au début du traitement.

Utilisation chez l'enfant et l'adolescent (≤ 18 ans) sous hémodialyse

Chez l'enfant, le médecin maintiendra le taux d'hémoglobine entre 9,5 et 11 g/dl.

Silapo doit être administré au patient après sa séance de dialyse.

La dose que reçoivent l'enfant et l'adolescent se base sur son poids corporel en kilogrammes. La dose d'attaque recommandée est de 50 UI/kg. Elle est administrée 3 fois par semaine par injection dans une veine (injection intraveineuse pendant 1-5 minutes).

Selon la manière dont l'anémie réagit au traitement, la dose peut être ajustée environ toutes les 4 semaines jusqu'à ce que la condition soit contrôlée. Votre médecin prescrira des analyses sanguines régulières pour vérifier que tel est le cas.

Utilisation chez les patients adultes sous dialyse péritonéale

Votre médecin maintiendra votre taux d'hémoglobine entre 10 et 12 g/dl.

La dose d'attaque recommandée est de 50 UI/kg. Elle est administrée deux fois par semaine.

Selon la manière dont votre anémie réagit au traitement, la dose peut être ajustée environ toutes les 4 semaines jusqu'à ce que votre condition soit contrôlée.

Votre médecin vous prescrira des analyses sanguines régulières pour s'assurer que votre médecin continue d'agir correctement.

Utilisation chez les patients adultes souffrant de maladie rénale mais non dialysés

La dose d'attaque recommandée est de 50 UI/kg. Elle est administrée 3 fois par semaine.

La dose d'attaque peut être ajustée par votre médecin jusqu'à ce que votre condition soit contrôlée. Une fois votre condition contrôlée, vous recevrez des doses régulières de Silapo, (3 fois par semaine ou si vous recevez vos injections sous la peau, il peut aussi être administré une fois par semaine ou une fois toutes les 2 semaines). La dose maximale ne doit pas dépasser 150 UI/kg 3 fois par semaine, 240 UI/kg (jusqu'à un maximum de 20 000 UI) une fois par semaine, ou 480 UI/kg (jusqu'à un maximum de 40 000 UI) une fois toutes les 2 semaines.

Votre médecin vous prescrira des analyses sanguines régulières pour s'assurer que votre médecin continue d'agir correctement.

Si vous avez un intervalle d'administration plus long (supérieur à une semaine), vous pouvez ne pas maintenir un taux d'hémoglobine approprié et vous pourriez avoir besoin d'une augmentation de la dose ou de la fréquence d'administration de Silapo.

Utilisation chez les patients adultes sous chimiothérapie

Votre médecin peut initier un traitement par Silapo si votre taux d'hémoglobine est inférieur ou égal à 10 g/dl.

Après initiation du traitement, votre médecin maintiendra votre taux d'hémoglobine entre 10 et 12 g/dl.

La dose d'attaque recommandée est de 150 UI/kg. Elle est administrée 3 fois par semaine par injection sous la peau. Sinon, votre médecin peut recommander une dose d'attaque de 450 UI/kg une fois par semaine. La dose d'attaque peut être ajustée par votre médecin selon la manière dont votre anémie réagit au traitement ; vous recevrez généralement Silapo jusqu'à 1 mois après la fin de la chimiothérapie.

Utilisation chez les patients adultes inclus dans un programme pré-transfusion autologue

La dose d'attaque recommandée est de 600 UI/kg. Elle est administrée 2 fois par semaine par injection dans une veine. Vous recevrez Silapo pendant 3 semaines avant votre intervention chirurgicale. Vous prendrez également des supplémentations en fer avant et pendant le traitement par Silapo pour accroître l'efficacité de Silapo.

Adultes devant avoir une intervention chirurgicale orthopédique majeure

- La posologie recommandée est de 600 UI par kilogramme de poids corporel une fois par semaine.
- Silapo est administré par une injection sous la peau chaque semaine pendant trois semaines avant l'intervention, ainsi que le jour de l'intervention.
- Si, pour des raisons médicales, la date de votre intervention doit être avancée, la dose quotidienne recommandée est de 300 UI/kg jusqu'à dix jours avant l'intervention, le jour de l'intervention et pendant les quatre premiers jours suivant l'intervention.
- Si des analyses de sang révèlent un taux d'hémoglobine trop élevé avant l'intervention, le traitement sera interrompu.
- Vous pourrez recevoir des suppléments en fer avant et pendant le traitement par Silapo, ce qui permet d'améliorer son efficacité.

Utilisation chez les patients adultes atteints de syndrome myélodysplasique

Votre médecin peut initier un traitement par Silapo si vous avez un taux d'hémoglobine de 10 g/dl ou moins. Le but du traitement est de maintenir votre taux d'hémoglobine entre 10 et 12 g/dl car un taux supérieur d'hémoglobine pourrait augmenter le risque de caillots sanguins et de décès.

Silapo est administré par injection sous la peau.

La dose d'attaque est de 450 UI par kilogramme de poids corporel, une fois par semaine.

Votre médecin vous prescrira des analyses de sang et pourra ajuster la dose en fonction de la réponse de votre anémie au traitement par Silapo.

Information sur le mode d'administration

La seringue préremplie de Silapo est prête à l'emploi. Chaque seringue doit être utilisée pour une seule injection uniquement. L'injection de Silapo ne doit pas être agitée ou mélangée à un autre liquide.

Si Silapo est injecté sous la peau, la quantité injectée dans n'importe quelle région ne doit généralement pas excéder 1 ml. Les sites d'injection les plus appropriés sont le haut des cuisses et le ventre (abdomen) mais loin du nombril. Changez de site d'injection chaque jour.

Suivez toujours ces instructions lorsque vous utilisez Silapo :

1. Prenez une seringue emballée dans le blister et laissez-la reposer quelques minutes jusqu'à ce qu'elle atteigne la température ambiante avant de l'utiliser. Ceci prend généralement entre 15 et 30 minutes.
2. Retirez la seringue du blister et vérifiez que la solution est transparente, incolore et presque exempte de particules visibles.
3. Retirez le capuchon protecteur de l'aiguille de la seringue et purgez l'air de la seringue et de l'aiguille en tenant la seringue verticalement et en poussant légèrement sur le piston.
4. Injectez la solution tel que votre médecin vous l'a indiqué. Si vous avez des doutes, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Ne prenez pas Silapo si :

- le scellage est cassé ou si le blister est endommagé de quelque façon que ce soit
- le liquide est coloré ou si vous pouvez voir des particules en suspension
- le liquide a coulé de la seringue préremplie ou si de la condensation est visible dans le blister scellé
- vous savez ou vous pensez que le produit a été accidentellement congelé

Passage de l'injection par voie intraveineuse à l'injection par voie sous-cutanée

Une fois votre condition contrôlée, vous recevrez des doses régulières de Silapo. Votre médecin peut décider qu'il est préférable que vous receviez Silapo par injection sous la peau (sous-cutanée) plutôt que dans une veine (intraveineuse).

La dose doit rester la même lors du changement. Par la suite, votre médecin vous prescrira des analyses sanguines pour voir si un ajustement de dose est nécessaire.

Auto-injection sous-cutanée de Silapo

Au début du traitement, Silapo peut être injecté par du personnel médical ou infirmier. Cependant, votre médecin peut juger nécessaire de vous apprendre à vous injecter vous-même Silapo sous la peau (en sous-cutanée). Vous serez formé(e) pour cela. Vous ne devez en aucun cas tenter de vous injecter Silapo vous-même si vous n'êtes pas habilité(e) à le faire.

Si vous avez utilisé plus de Silapo que vous n'auriez dû

Silapo est associé à une vaste marge de sécurité et les effets secondaires dus à un surdosage de Silapo sont peu probables. Si vous pensez avoir pris trop de Silapo, veuillez le signaler immédiatement à votre médecin ou votre infirmier/ère.

Si vous oubliez d'utiliser Silapo

N'utilisez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez d'utiliser Silapo

N'interrompez pas le traitement sans consulter votre médecin au préalable.

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

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves:

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 Silapo et contactez votre médecin ou demandez immédiatement un avis médical. Voir également rubrique 2.

Si vous ressentez des maux de tête, en particulier s'ils surviennent soudainement, des maux de tête violents de type migraineux ou une confusion mentale ou si vous avez des crises, veuillez informer immédiatement votre médecin. Ces symptômes peuvent être le signal d'alarme d'une soudaine augmentation de votre pression artérielle, et ceci nécessite un traitement urgent.

Prévenez votre médecin ou votre infirmier/ère immédiatement si vous ressentez l'un des effets mentionnés dans la liste suivante :

Autres effets indésirables:

Très fréquents : peuvent toucher plus d'1 personne sur 10.

- Diarrhées.
- Malaise gastrique.
- Vomissements.
- Fièvre.
- Congestion des voies respiratoires, telle que nez bouché et mal de gorge, a été rapportée chez des patients souffrant de maladie rénale et non encore dialysés.

Fréquents : peuvent toucher jusqu'à 1 sur 10.

- Augmentation de la pression artérielle. Une pression artérielle élevée peut nécessiter un traitement médical (ou un ajustement de la posologie de votre traitement antihypertenseur). Pendant le traitement par Silapo, votre médecin pourra surveiller régulièrement votre pression artérielle, en particulier en début de traitement.
- Caillots sanguins (incluant thrombose veineuse profonde et embolie) pouvant nécessiter un traitement urgent. Vous pourrez avoir comme symptômes une douleur thoracique, un essoufflement et un gonflement douloureux et une rougeur généralement au niveau des jambes.
- Toux
- Accident vasculaire cérébral (apport de sang insuffisant dans le cerveau pouvant conduire à une incapacité à bouger l'un ou les membres d'un côté du corps, incapacité à comprendre ou à parler, ou incapacité à voir un côté du champ visuel).
- Eruptions cutanées et gonflement autour des yeux (œdème) pouvant résulter d'une réaction allergique.
- Formation d'un caillot dans un rein artificiel.
- Douleur osseuse ou musculaire.
- Symptômes pseudo-grippaux, tels que maux de tête, gêne et douleur dans les articulations, sensation de faiblesse, frissons, fatigue et sensation de vertige. Ils peuvent être plus fréquents en début de traitement. Si vous avez ces symptômes lors d'une injection intraveineuse, une administration plus lente du produit pourra contribuer à les éviter par la suite.
- Rougeur, brûlure et douleur au point d'injection.
- Gonflement des chevilles, des pieds ou des doigts.
- Douleur des bras ou des jambes.

Peu fréquents : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100.

- Hémorragies cérébrales.
- Taux élevé de potassium dans le sang pouvant entraîner un rythme cardiaque anormal (il s'agit d'un effet indésirable très fréquent chez les patients dialysés).
- Crise uncinée (variété de crise d'épilepsie pouvant s'accompagner de signes tels que la perte de connaissance, une obnubilation, une exaltation et des hallucinations multisensorielles (visuelles, olfactives, gustatives, auditives) associés ou non à des convulsions).
- Congestion du nez ou des voies respiratoires.
- Réaction allergique.
- Urticaire.

Rares : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000.

- Symptômes d'érythroblastopénie (AEPA):

L'érythroblastopénie signifie que la moelle osseuse se trouve dans l'impossibilité de produire suffisamment de globules rouges. Une érythroblastopénie entraîne une anémie sévère et soudaine. Les symptômes sont :

- Fatigue inhabituelle,
- Sensation de vertige,
- Essoufflements.

Des cas d'érythroblastopénie ont été rapportés très rarement, principalement chez les patients ayant une maladie rénale, après plusieurs mois ou années de traitement par Silapo ou par d'autres produits qui stimulent la production de globules rouges.

- Une augmentation des petites cellules sanguines (appelées plaquettes), qui sont habituellement impliquées dans la formation du caillot sanguin, peut survenir en particulier en début de traitement. Votre médecin pourra vérifier cela.
- Réaction allergiques sévères pouvant inclure :
 - Un gonflement du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge,
 - Difficultés pour avaler ou respirer,
 - Eruption prurigineuse (urticaire).
- Problème au niveau du sang qui peut causer de la douleur, des urines de couleur foncée ou une sensibilité accrue de la peau à la lumière du soleil (porphyrie).

Si vous êtes hémodialysé :

- Des caillots sanguins (thrombose) peuvent se former dans votre fistule de dialyse. Cela est plus fréquent si vous avez une pression artérielle basse ou si votre fistule présente des complications.
- Des caillots sanguins peuvent également se former dans votre circuit d'hémodialyse. Votre médecin pourra décider d'augmenter votre dose d'héparine durant la dialyse.

Informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ière si vous ressentez un des effets mentionnés ou si vous remarquez d'autres effets pendant votre traitement par Silapo.

Autres effets indésirables

Patients en insuffisance rénale chronique

- Une augmentation de la pression artérielle peut nécessiter un traitement médicamenteux ou un ajustement de la posologie de votre traitement antihypertenseur. Pendant le traitement par Silapo, votre médecin pourra surveiller régulièrement votre pression artérielle, en particulier en début de traitement.
- Il existe un risque d'obstruction du passage entre l'artère et la veine (shunt artérioveineux), en particulier si vous avez une tension basse ou s'il existe des complications au niveau de votre fistule artérioveineuse. Votre médecin devra vérifier l'état de votre shunt et vous prescrire un médicament anti-thrombotique.

Patients atteints de cancer, y compris patients adultes atteints de syndrome myélodysplasique

- Caillots sanguins (thromboses vasculaires) (voir rubrique «Avertissements et précautions»)
- Augmentation de la pression artérielle. En conséquence, votre taux sanguin d'hémoglobine et votre pression artérielle devront être contrôlés.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. 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 Silapo

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et l'emballage après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.

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

La seringue peut être retirée du réfrigérateur et laissée à température ambiante pour une période unique d'un maximum de 3 jours (sans dépasser 25°C).

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Silapo

- La substance active est l'époétine zêta (produite par la technique de l'ADN recombinant dans une lignée cellulaire d'ovaire de hamster chinois (CHO)).

Silapo 1 000 UI/0,3 ml solution injectable en seringue préremplie

1 seringue préremplie de 0,3 ml de solution injectable contient 1 000 unités internationales (UI) d'époétine zêta (érythropoïétine humaine recombinante). La solution contient 3 333 UI d'époétine zêta par ml.

Silapo 2 000 UI/0,6 ml solution injectable en seringue préremplie

1 seringue préremplie de 0,6 ml de solution injectable contient 2 000 unités internationales (UI) d'époétine zêta (érythropoïétine humaine recombinante). La solution contient 3 333 UI d'époétine zêta par ml.

Silapo 3 000 UI/0,9 ml solution injectable en seringue préremplie

1 seringue préremplie de 0,9 ml de solution injectable contient 3 000 unités internationales (UI) d'époétine zêta (érythropoïétine humaine recombinante). La solution contient 3 333 UI d'époétine zêta par ml.

Silapo 4 000 UI/0,4 ml solution injectable en seringue préremplie

1 seringue préremplie de 0,4 ml de solution injectable contient 4 000 unités internationales (UI) d'époétine zêta (érythropoïétine humaine recombinante). La solution contient 10 000 UI d'époétine zêta par ml.

Silapo 5 000 UI/0,5 ml solution injectable en seringue préremplie

1 seringue préremplie de 0,5 ml de solution injectable contient 5 000 unités internationales (UI) d'époétine zêta (érythropoïétine humaine recombinante). La solution contient 10 000 UI d'époétine zêta par ml.

Silapo 6 000 UI/0,6 ml solution injectable en seringue préremplie

1 seringue préremplie de 0,6 ml de solution injectable contient 6 000 unités internationales (UI) d'époétine zêta (érythropoïétine humaine recombinante). La solution contient 10 000 UI d'époétine zêta par ml.

Silapo 8 000 UI/0,8 ml solution injectable en seringue préremplie

1 seringue préremplie de 0,8 ml de solution injectable contient 8 000 unités internationales (UI) d'époétine zêta (érythropoïétine humaine recombinante). La solution contient 10 000 UI d'époétine zêta par ml.

Silapo 10 000 UI/1 ml solution injectable en seringue préremplie

1 seringue préremplie de 1 ml de solution injectable contient 10 000 unités internationales (UI) d'époétine zêta (érythropoïétine humaine recombinante). La solution contient 10 000 UI d'époétine zêta par ml.

Silapo 20 000 UI/0,5 ml solution injectable en seringue préremplie

1 seringue préremplie de 0,5 ml de solution injectable contient 20 000 unités internationales (UI) d'époétine zêta (érythropoïétine humaine recombinante). La solution contient 40 000 UI d'époétine zêta par ml.

Silapo 30 000 UI/0,75 ml solution injectable en seringue préremplie

1 seringue préremplie de 0,75 ml de solution injectable contient 30 000 unités internationales (UI) d'époétine zêta (érythropoïétine humaine recombinante). La solution contient 40 000 UI d'époétine zêta par ml.

Silapo 40 000 UI/1 ml solution injectable en seringue préremplie

1 seringue préremplie de 1 ml de solution injectable contient 40 000 unités internationales (UI) d'époétine zêta (érythropoïétine humaine recombinante). La solution contient 40 000 UI d'époétine zêta par ml.

- Les autres composants sont phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dihydraté, chlorure de sodium, chlorure de calcium dihydraté, polysorbate 20, glycine, leucine, isoleucine, thréonine, acide glutamique, phénylalanine, eau pour préparations injectables, hydroxyde de sodium (ajusteur de pH), acide chlorhydrique (ajusteur de pH).

Comment se présente Silapo et contenu de l'emballage extérieur

Silapo se présente sous forme d'une solution injectable claire et incolore en seringue préremplie munie d'une aiguille d'injection fixe.

Les seringues préremplies contiennent entre 0,3 et 1 ml de solution, en fonction du contenu en époétine zêta (voir "Que contient Silapo").

Une boîte contient 1, 4 ou 6 seringues préremplies.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

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