

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 (injection).
Solution claire et incolore.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Silapo est indiqué dans le traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) :

- chez les adultes et les enfants âgés de 1 à 18 ans hémodialysés et chez les patients adultes en dialyse péritonéale (voir rubrique 4.4).
- chez les adultes insuffisants rénaux non encore dialysés pour le traitement de l'anémie sévère d'origine rénale accompagnée de symptômes cliniques chez les patients (voir rubrique 4.4).

Silapo est indiqué 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) pour le traitement de l'anémie et la réduction des besoins transfusionnels.

Silapo est indiqué chez les adultes inclus dans un programme pré-transfusion pour augmenter la production de sang autologue. Le traitement ne doit être administré qu'aux patients souffrant d'anémie modérée (intervalle des concentrations en hémoglobine [Hb] compris entre 10 et 13 g/dl [entre 6,2 et 8,1 mmol/l], 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 et présentant un risque présumé important de complications transfusionnelles pour réduire l'exposition aux transfusions de sang homologue. L'utilisation devra être réservée aux patients ayant une anémie modérée (par exemple, intervalle des concentrations en hémoglobine compris entre 10 et 13 g/dl ou entre 6,2 et 8,1 mmol/l) qui n'ont pas bénéficié d'une programmation de de prélèvement autologue différées et chez lesquels on s'attend à des pertes de sang modérées (900 à 1 800 ml).

Silapo est indiqué 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

Toutes les autres causes d'anémie (carence en fer, en acide folique ou en vitamine B₁₂, intoxication à l'aluminium, infection ou inflammation, hémorragie, hémolyse et fibrose médullaire de quelque origine qu'elle soit) doivent être examinées et traitées avant d'initier le traitement par Silapo et au moment de décider d'augmenter la dose. Afin d'assurer une réponse optimale au traitement par Silapo, il convient de s'assurer que les réserves en fer sont suffisantes et un apport complémentaire en fer doit être administré si besoin (voir rubrique 4.4).

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

Les symptômes et séquelles de l'anémie peuvent varier selon l'âge, le sexe les comorbidités ; une évaluation par le médecin de l'état de santé et de l'évolution clinique de chaque patient est nécessaire.

L'intervalle recommandé des concentrations en hémoglobine souhaitées est compris entre 10 g/dl et 12 g/dl (entre 6,2 et 7,5 mmol/l). Silapo doit être administré afin que le taux d'hémoglobine n'augmente pas au-delà de 12 g/dl (7,5 mmol/l). Toute élévation de la concentration en hémoglobine de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines doit être évitée. Si une telle élévation se produit, un ajustement posologique approprié devra être effectué comme indiqué.

En raison de la variabilité intra-patient, il peut arriver occasionnellement que des concentrations en hémoglobine supérieures ou inférieures à l'intervalle des concentrations souhaitées soient observées. Cette variabilité du taux d'hémoglobine doit être gérée en ajustant la dose de façon à le maintenir dans un intervalle des concentrations compris entre 10 g/dl (6,2 mmol/l) et 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. Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) par mois, ou si le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl (7,5 mmol/l) sur une période prolongée, il convient de réduire la dose de Silapo de 25 %. Si le taux d'hémoglobine dépasse 13 g/dl (8,1 mmol/l), le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que ce taux redescende en dessous de 12 g/dl (7,5 mmol/l), après quoi le traitement par Silapo pourra être réinstauré à une dose 25 % inférieure à la dose précédente.

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 de l'anémie et des symptômes de l'anémie en maintenant le taux d'hémoglobine inférieur ou égal à 12 g/dl (7,5 mmol/l).

La prudence s'impose en cas d'augmentation des doses d'un agent stimulant l'érythropoïèse (ASE) chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique. Chez les patients ayant une réponse faible aux ASE en matière d'hémoglobine d'autres facteurs expliquant la faible réponse devront être considérées (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Le traitement par Silapo se divise en deux phases : une phase de correction et une phase d'entretien.

Patients adultes sous hémodialyse

Chez les patients sous hémodialyse chez qui l'accès intraveineux est facilement disponible, l'administration par voie intraveineuse est préférable.

Phase de correction

La posologie initiale est de 50 UI/kg, 3 fois par semaine.

Si nécessaire, la dose doit être augmentée ou diminuée de 25 UI/kg (3 fois par semaine) jusqu'à ce que la concentration en hémoglobine souhaitée soit comprise dans l'intervalle de 10 g/dl à 12 g/dl (6,2 à 7,5 mmol/l) (cet ajustement de la dose doit être effectué par paliers d'au moins quatre semaines).

Phase d'entretien

La dose hebdomadaire totale recommandée est comprise entre 75 UI/kg et 300 UI/kg.

Un ajustement approprié de la posologie doit être effectué de façon à maintenir les valeurs d'hémoglobine dans l'intervalle des concentrations souhaitées compris entre 10 g/dl et 12 g/dl (entre 6,2 et 7,5 mmol/l).

Les patients ayant un taux d'hémoglobine initial très faible (< 6 g/dl ou < 3,75 mmol/l) peuvent nécessiter des doses d'entretien plus élevées que les patients ayant une anémie initiale moins sévère (> 8 g/dl ou > 5 mmol/l).

Patients adultes insuffisants rénaux non encore dialysés

Lorsque l'accès intraveineux n'est pas facilement disponible, Silapo peut être administré par voie sous-cutanée.

Phase de correction

La posologie initiale est de 50 UI/kg, 3 fois par semaine, suivie si nécessaire d'une augmentation de la posologie par paliers de 25 UI/kg (3 fois par semaine) jusqu'à atteindre le but souhaité (par palier d'au moins quatre semaines).

Phase d'entretien

Au cours de la phase d'entretien, Silapo peut être administré soit 3 fois par semaine, soit, dans le cas d'une administration sous-cutanée, une fois par semaine ou une fois toutes les 2 semaines.

Un ajustement approprié de la dose et des intervalles entre les doses doit être effectué de façon à maintenir l'hémoglobine à la concentration souhaitée : hémoglobine comprise entre 10 g/dl et 12 g/dl (entre 6,2 et 7,5 mmol/l). En cas d'allongement de l'intervalle entre les doses, une augmentation de la dose peut être nécessaire.

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.

Patients adultes en dialyse péritonéale

Lorsque l'accès intraveineux n'est pas facilement disponible, Silapo peut être administré par voie sous-cutanée.

Phase de correction

La posologie initiale est de 50 UI/kg, 2 fois par semaine.

Phase d'entretien

La dose d'entretien recommandée est comprise entre 25 UI/kg et 50 UI/kg, 2 fois par semaine à raison de 2 injections égales.

Un ajustement approprié de la dose doit être effectué de façon à maintenir les concentrations en hémoglobine au niveau souhaité, entre 10 g/dl et 12 g/dl (entre 6,2 et 7,5 mmol/l).

Traitemet des patients adultes présentant une anémie induite par la chimiothérapie

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 aux patients atteints d'anémie (p. ex., concentration en hémoglobine \leq 10 g/dl [6,2 mmol/l]).

La posologie initiale est de 150 UI/kg, par voie sous-cutanée, 3 fois par semaine.

Il est également possible d'administrer Silapo à une posologie initiale de 450 UI/kg, par voie sous-cutanée, une fois par semaine.

Un ajustement approprié de la dose doit être effectué de façon à maintenir les concentrations en hémoglobine dans l'intervalle des concentrations souhaitées compris entre 10 g/dl et 12 g/dl (entre 6,2 et 7,5 mmol/l).

En raison de la variabilité intra-patient, il peut arriver occasionnellement que des concentrations en hémoglobine supérieures ou inférieures à l'intervalle des concentrations souhaitées soient observées. Cette variabilité du taux d'hémoglobine doit être gérée en ajustant la dose de façon à le maintenir dans un intervalle des concentrations souhaitées compris entre 10 g/dl (6,2 mmol/l) et 12 g/dl (7,5 mmol/l). Une concentration en hémoglobine supérieure à 12 g/dl (7,5 mmol/l) doit être évitée sur une période prolongée ; les recommandations relatives à l'adaptation posologique appropriée lorsque les concentrations en hémoglobine sont supérieures à 12 g/dl (7,5 mmol/l) sont décrites ci-dessous.

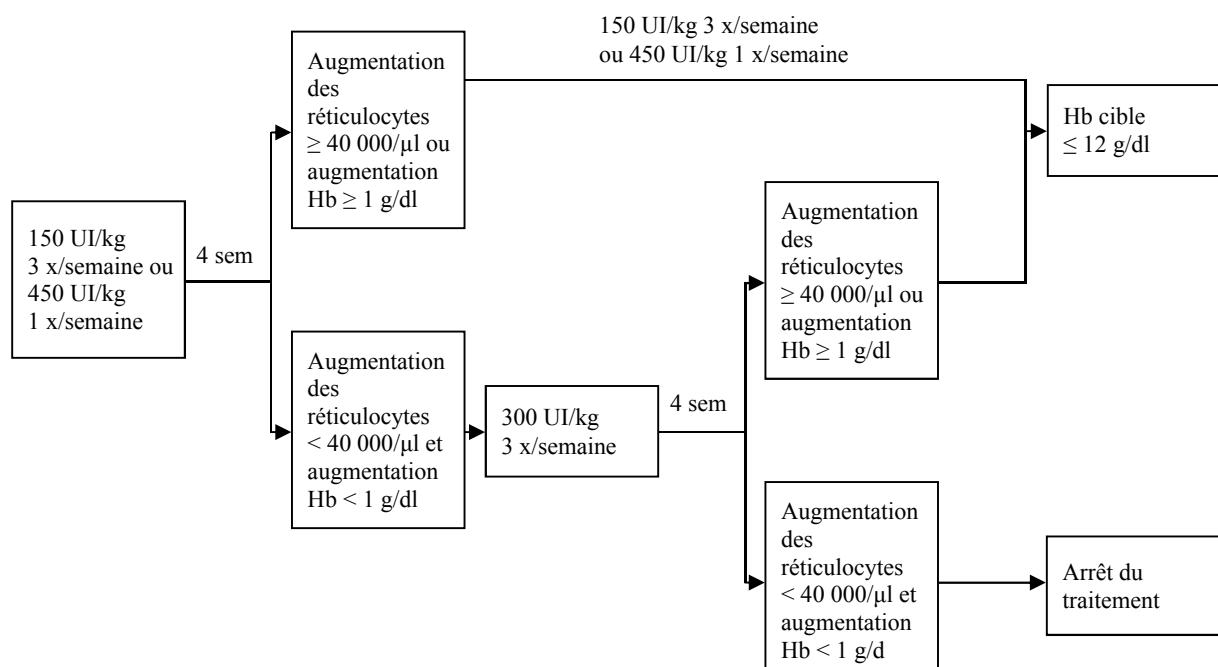
- Si la concentration en hémoglobine a augmenté d'au moins 1 g/dl (0,62 mmol/l) ou que le taux de réticulocytes a augmenté à $\geq 40\ 000$ cellules/ μl au-dessus des valeurs initiales au bout de 4 semaines de traitement, la dose doit rester de 150 UI/kg 3 fois par semaine ou de 450 UI/kg une fois par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

Ajustement posologique pour maintenir la concentration en hémoglobine entre 10 g/dl et 12 g/dl (entre 6,2 et 7,5 mmol/l)

Si la concentration en hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) par mois ou si la concentration en hémoglobine dépasse 12 g/dl (7,5 mmol/l), réduire la dose de Silapo d'environ 25 à 50 %.

Si la concentration en hémoglobine dépasse 13 g/dl (8,1 mmol/l), le traitement doit être arrêté jusqu'à ce que cette concentration redescende en dessous de 12 g/dl (7,5 mmol/l) après quoi le traitement par Silapo pourra être réinstauré à une dose 25 % inférieure à la dose précédente.

Le schéma posologique recommandé est décrit ci-après*.



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

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour s'assurer que la plus faible dose d'ASE est utilisée afin de permettre le contrôle de façon adéquate des symptômes de l'anémie.

Le traitement par Silapo doit être poursuivi pendant encore un mois après la fin de la chimiothérapie.

Traitemen*t des patients adultes devant subir une intervention chirurgicale inclus dans des programmes de transfusion autologue*

Les patients légèrement anémiques (hématocrite de 33 à 39 %) nécessitant un pré-dépôt de ≥ 4 unités de sang doivent être traités par Silapo à la dose de 600 UI/kg par voie intraveineuse, 2 fois par semaine pendant 3 semaines avant l'intervention. Silapo doit être administré une fois la procédure de don sanguin terminée.

Traitemen*t des patients adultes devant subir une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée*

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

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

Si le taux d'hémoglobine atteint 15 g/dl (9,38 mmol/l) ou plus pendant la période préopératoire, l'administration de Silapo doit être interrompue et les doses ultérieures initialement prévues ne doivent pas être administrées.

Traitemen*t des patients adultes atteints d'un SMD de risque faible ou intermédiaire 1*

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 est de 450 UI/kg de Silapo (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.

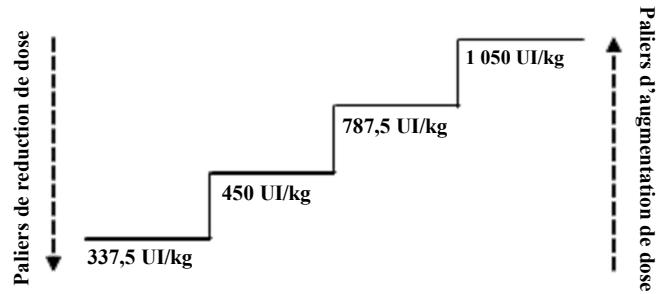
Augmentation de dose

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.

Population pédiatrique

Traitement de l'anémie symptomatique chez les patients en insuffisance rénale chronique hémodialysés

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.

Chez les patients pédiatriques, les concentrations en hémoglobine recommandées sont comprises dans un intervalle allant de 9,5 g/dl à 11 g/dl (5,9 à 6,8 mmol/l). Silapo doit être administré en vue d'augmenter la concentration en hémoglobine jusqu'à un maximum de 11 g/dl (6,8 mmol/l). Toute élévation de la concentration en hémoglobine de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines doit être évitée. Si une telle élévation se produit, un ajustement posologique approprié devra être effectué comme indiqué.

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

Le traitement par Silapo se divise en deux phases : une phase de correction et une phase d'entretien.

Chez les patients pédiatriques sous hémodialyse chez qui l'accès intraveineux est facilement disponible, l'administration par voie intraveineuse est préférable.

Phase de correction

La posologie initiale est de 50 UI/kg par voie intraveineuse, 3 fois par semaine.

Si nécessaire, la dose doit être augmentée ou diminuée de 25 UI/kg (3 fois par semaine) jusqu'à atteindre la concentration en hémoglobine souhaitée dans l'intervalle allant de 9,5 g/dl à 11 g/dl (5,9 à 6,8 mmol/l) (il est recommandé de procéder par paliers d'au moins quatre semaines).

Phase d'entretien

Un ajustement approprié de la posologie doit être effectué de façon à maintenir les concentrations en hémoglobine dans l'intervalle des concentrations souhaitées comprises entre 9,5 g/dl et 11 g/dl (entre 5,9 et 6,8 mmol/l).

Généralement, les enfants de moins de 30 kg nécessitent des doses d'entretien plus importantes que les enfants de plus de 30 kg et que les adultes. Les doses d'entretien suivantes ont été observées au cours d'essais cliniques après 6 mois de traitement.

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

Les patients pédiatriques dont la concentration en hémoglobine initiale est très faible (< 6,8 g/dl ou < 4,25 mmol/l) peuvent avoir besoin de doses d'entretien plus importantes que les patients dont la concentration en hémoglobine initiale est plus élevée (> 6,8 g/dl ou > 4,25 mmol/l).

Anémie chez les patients en insuffisance rénale chronique non encore dialysés ou en dialyse péritonéale

La sécurité et l'efficacité de Silapo chez les patients en insuffisance rénale chronique atteints d'anémie non encore dialysés ou en dialyse péritonéale n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sur l'administration par voie sous-cutanée de l'époétine alfa dans ces populations sont décrites à la rubrique 5.1 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Traitemen t des patients pédiatriques présentant une anémie induite par la chimiothérapie

La sécurité et l'efficacité de Silapo chez les patients pédiatriques recevant une chimiothérapie n'ont pas été établies (voir rubrique 5.1).

Traitemen t des patients pédiatriques devant subir une intervention chirurgicale inclus dans un programme de transfusion autologue programmée

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

Traitemen t des patients pédiatriques devant subir une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée

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

Mode d'administration

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament.

Avant utilisation, laisser reposer la seringue de Silapo jusqu'à ce qu'elle atteigne la température ambiante. Cela prend habituellement 15 à 30 minutes.

Traitemen t de l'anémie symptomatique chez l'adulte en insuffisance rénale chronique

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique chez qui l'accès intraveineux est couramment disponible (patients sous hémodialyse), l'administration de Silapo par voie intraveineuse est préférable.

Lorsque l'accès intraveineux n'est pas facilement disponible (patients non encore dialysés et patients en dialyse péritonéale), Silapo peut être administré par injection sous-cutanée.

Traitemen t des patients adultes présentant une anémie induite par la chimiothérapie

Silapo doit être administré par injection sous-cutanée.

Traitemen t des patients adultes devant subir une intervention chirurgicale inclus dans un programme de transfusion autologue

Silapo doit être administré par voie intraveineuse.

Traitemen t des patients adultes devant subir une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée

Silapo doit être administré par injection sous-cutanée.

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

Silapo doit être administré par injection sous-cutanée.

Traitement de l'anémie symptomatique chez les patients pédiatriques en insuffisance rénale chronique hémodialysés

Chez les patients pédiatriques en insuffisance rénale chronique chez lesquels l'accès intraveineux est couramment disponible (patients sous hémodialyse), l'administration de Silapo par voie intraveineuse est préférable.

Administration par voie intraveineuse

Administrer en 1 à 5 minutes au moins, selon la dose totale. Chez les patients sous hémodialyse, l'injection d'un bolus peut être pratiquée pendant la séance de dialyse via un port veineux adapté sur la ligne de dialyse. Sinon, l'injection peut être pratiquée à l'issue de la séance de dialyse via la tubulure d'une aiguille à fistule, suivie de 10 mL de soluté isotonique pour rincer la tubulure et garantir l'injection satisfaisante du produit dans le flux sanguin (voir Posologie, **Patients adultes sous hémodialyse**).

Une administration plus lente est préférable chez les patients qui réagissent au traitement par des symptômes pseudo-grippaux (voir rubrique 4.8).

Ne pas administrer Silapo par perfusion intraveineuse ou concomitamment à d'autres solutions médicamenteuses (veuillez vous reporter à la rubrique 6.6 pour plus d'informations).

Administration par voie sous-cutanée

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

Les injections doivent être administrées au niveau des membres ou de la paroi abdominale antérieure.

Dans les cas où le médecin estime qu'un patient ou son aidant peut administrer lui-même Silapo par voie sous-cutanée en toute sécurité et avec efficacité, des instructions sur la posologie et l'administration appropriées doivent être fournies.

Comme avec tout autre produit injectable, vérifier que la solution ne contient pas de particules et n'a pas changé de couleur.

Les « instructions pour pratiquer soi-même les injections de Silapo » se trouvent à la rubrique 3 de la notice.

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 – *Érythroblastopénies (aplasie érythrocytaire pure acquise, AEPA)*)

Hypertension non contrôlée

Toutes les contre-indications associées aux programmes de transfusion autologue programmée doivent être respectées chez les patients recevant une supplémentation par Silapo.

Chez les patients devant avoir une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée et ne participant pas à un programme de transfusion autologue différée, l'utilisation de Silapo est contre-indiquée chez les patients présentant une pathologie vasculaire sévère coronarienne, des artères périphériques, carotidiennes, ou cérébrales, y compris chez les patients présentant des antécédents récents d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral.

Les patients en chirurgie 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

Chez tous les patients recevant de Silapo, la tension artérielle doit être étroitement surveillée et contrôlée au besoin. Silapo doit être utilisée avec précaution en présence d'une hypertension non traitée, insuffisamment traitée ou difficilement contrôlable. Il peut être nécessaire d'ajouter ou d'augmenter le traitement anti-hypertenseur. Si la pression artérielle ne peut être contrôlée, le traitement par Silapo doit être arrêté.

Des crises hypertensives avec encéphalopathie et convulsions, nécessitant un traitement médical immédiat et une prise en charge en soins intensifs, sont également survenues pendant le traitement par l'époétine alfa chez des patients dont la pression artérielle était précédemment normale ou basse. Une attention particulière doit être accordée aux céphalées violentes pseudo-migraineuses d'apparition brutale, comme un possible signal d'alarme (voir rubrique 4.8).

Silapo doit être utilisé avec prudence chez les patients épileptiques ayant des antécédents de convulsions ou ayant des pathologies associées à une prédisposition aux convulsions, comme les infections du SNC et les métastases cérébrales.

Silapo doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique chronique. La sécurité de l'époétine zéta n'a pas été établie chez les patients ayant un dysfonctionnement hépatique.

Une augmentation de l'incidence des événements vasculaires thrombotiques (EVT) a été observée chez les patients recevant des ASE (voir rubrique 4.8). Ces événements incluent les thromboses veineuses et artérielles et les embolies (dont certaines d'issue fatale), telles que thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, thrombose rétinienne et infarctus du myocarde. Par ailleurs, des accidents vasculaires cérébraux (incluant infarctus cérébral, hémorragie cérébrale et accidents ischémiques transitoires) ont été rapportés.

Le risque rapporté d'EVT doit être soigneusement évalué au regard du bénéfice du traitement par Silapo, en particulier chez les patients ayant des facteurs de risque préexistants d'EVT, incluant obésité et antécédents d'EVT (p. ex., thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire et accident vasculaire cérébral).

Les taux d'hémoglobine doivent être étroitement surveillés chez l'ensemble des patients en raison du risque potentiellement accru d'événements thromboemboliques et d'issue fatale lorsque le traitement est administré en présence de taux d'hémoglobine supérieurs à l'intervalle de concentration correspondant à l'indication utilisée.

Une hausse modérée du taux de plaquettes, dépendante de la dose, au-delà des limites normales peut être observée pendant le traitement par Silapo. Celle-ci régresse pendant le cours du traitement. En outre, une thrombocytémie supérieure aux limites de la normale a été rapportée. 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, en acide folique ou en vitamine B₁₂, intoxication à l'aluminium, infection ou inflammation, hémorragie, hémolyse et fibrose médullaire de quelque origine qu'elle soit) doivent être examinées et traitées avant l'initiation du traitement par Silapo et lors de la décision d'augmenter la posologie. 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 Silapo, des réserves en fer adéquates doivent être assurées et une supplémentation en fer doit être administrée si besoin (voir rubrique 4.2) :

- Pour les patients ayant une insuffisance rénale chronique, une supplémentation en fer (200 à 300 mg/jour de fer élémentaire par voie orale chez les adultes et 100 à 200 mg/jour par voie orale chez les enfants) est recommandée si les valeurs de ferritine sont inférieures à 100 ng/ml.
- Pour les patients atteints d'un cancer, une supplémentation en fer (200 à 300 mg/jour de fer élémentaire par voie orale) est recommandée si la saturation en transferrine est inférieure à 20 %.
- Pour les patients participant à un programme de transfusion autologue programmée, une supplémentation en fer (200 mg/jour de fer élémentaire par voie orale) doit être administrée plusieurs semaines en amont de l'instauration du prélèvement autologue afin de constituer des réserves en fer élevées avant d'instaurer le traitement par Silapo, et pendant toute la durée du traitement par Silapo.
- Pour les patients devant avoir une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée, une supplémentation en fer (200 mg/jour de fer élémentaire par voie orale) doit être administrée pendant toute la durée du traitement par Silapo. Si possible, la supplémentation en fer doit être instaurée avant le début du traitement par Silapo afin de constituer des réserves en fer suffisantes.

Dans de très rares cas, l'apparition ou l'exacerbation d'une porphyrie a été observée chez des patients traités par époétine alfa. Silapo doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints de porphyrie.

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.

Dans le but de renforcer la traçabilité des ASE, le nom de marque et le numéro du lot de l'ASE administré doit être clairement documenté (ou indiqué) dans le dossier patient.

Un changement d'ASE chez un patient doit être effectué exclusivement sous surveillance appropriée.

Érythroblastopénies (aplasie érythrocytaire pure acquise, AEPA)

Des érythroblastopénies médiées par des anticorps ont été rapportées après plusieurs mois ou années de traitement par époétine. Des cas ont également été rapportés chez des patients atteints d'hépatite C traités par interféron et ribavirine lors de l'utilisation concomitante d'ASE. Silapo n'a pas été approuvé dans le cadre de la prise en charge de l'anémie associée à l'hépatite C.

Chez les patients présentant une perte soudaine de l'efficacité définie par une baisse de l'hémoglobine (de 1 à 2 g/dl par mois) avec augmentation des besoins transfusionnels, une numération des réticulocytes devra être réalisée et les causes habituelles de non-réponse (p. ex., carence en fer, en acide folique ou en vitamine B₁₂, intoxication à l'aluminium, infection ou inflammation, hémorragie, hémolyse et fibrose médullaire quelle qu'en soit l'origine) devront être recherchées.

L'apparition d'une diminution paradoxale de la concentration en hémoglobine et d'une anémie sévère associée à de faibles numérations des réticulocytes impose l'interruption du traitement par Silapo et la recherche d'anticorps anti-érythropoïétine. Un examen de la moelle osseuse devra également être envisagé pour le diagnostic d'une éventuelle érythroblastopénie.

Aucun autre traitement par ASE ne doit être initié en raison du risque de réaction croisée.

Traitemen^tt de l'anémie symptomatique chez les patients adultes et pédiatriques présentant une insuffisance rénale chronique

Chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique traités par Silapo, les taux d'hémoglobine doivent être mesurés régulièrement jusqu'à ce qu'une concentration stable soit atteinte, et de façon périodique par la suite.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique, le taux d'hémoglobine doit augmenter d'environ 1 g/dl (0,62 mmol/l) par mois et ne pas dépasser 2 g/dl (1,25 mmol/l) par mois afin de minorer les risques d'aggravation d'une hypertension.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique, la concentration en hémoglobine à la dose d'entretien ne doit pas dépasser la limite supérieure de l'intervalle des concentrations en hémoglobine recommandé dans la rubrique 4.2. Lors des essais cliniques, un risque accru de décès et d'événements cardiovasculaires graves a été observé lorsque des ASE ont été administrés en vue d'atteindre une concentration en hémoglobine supérieure 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 la concentration en hémoglobine dépassait le niveau nécessaire au contrôle des symptômes de l'anémie et pour éviter une transfusion sanguine.

La prudence s'impose en cas d'escalade de doses de Silapo chez les patients présentant 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 époétines en matière d'hémoglobine, d'autres facteurs expliquant cette faible réponse devront être considérés (voir rubriques 4.2 et 5.1).

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 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 (voir rubrique 4.8).

Certains patients ayant un intervalle d'administration de Silapo 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 de Silapo. Les taux d'hémoglobine doivent être surveillés régulièrement.

Des thromboses du shunt se sont produites chez des patients sous hémodialyse, en particulier chez les patients ayant tendance à l'hypotension ou présentant des complications au niveau de leur fistule artéioveineuse (p. ex., sténoses, anévrismes, etc.). Une révision anticipée du shunt et une prophylaxie anti-thrombotique par administration d'acide acétylsalicylique, par exemple, est conseillée chez ces patients.

Une hyperkaliémie a été observée dans des cas isolés, bien que le lien de causalité n'ait pas été établi. La mesure des électrolytes sériques doit être réalisée chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique. En cas d'hyperkaliémie ou d'augmentation de la kaliémie, en plus du traitement approprié de l'hyperkaliémie, l'arrêt de l'administration de Silapo doit être envisagé jusqu'à correction de l'hyperkaliémie.

Lors d'un traitement par Silapo, l'augmentation de l'hématocrite rend souvent nécessaire d'augmenter les doses d'héparine pendant l'hémodialyse. Une obstruction du système de dialyse peut survenir si l'héparinisation n'est pas optimale.

D'après les données disponibles à ce jour, la correction de l'anémie par Silapo chez les patients insuffisants rénaux non encore dialysés n'accélère pas l'évolution de l'insuffisance rénale.

Traitement des patients présentant une anémie induite par la chimiothérapie

Chez les patients atteints d'un cancer traités par Silapo, les taux d'hémoglobine doivent être mesurés régulièrement jusqu'à ce qu'ils se stabilisent, et de façon périodique par la suite.

Les époétines sont des facteurs de croissance qui stimulent essentiellement la production de globules rouges. Des récepteurs à l'érythropoïétine peuvent être exprimés à la surface de diverses cellules tumorales. Comme pour tout facteur de croissance, il n'est pas exclu que les époétines puissent stimuler la croissance des tumeurs.

Le rôle des ASE sur la progression tumorale ou sur la réduction de la survie sans progression ne peut être exclu. Lors des essais cliniques contrôlés, l'utilisation d'époétine alfa et d'autres ASE a été associée à une réduction du contrôle locorégional de la tumeur ou à un raccourcissement de la durée de survie globale :

- réduction du contrôle locorégional chez des patients atteints d'un cancer de la tête et du cou traités par radiothérapie lorsque l'administration visait une concentration en hémoglobine supérieure 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 d'un cancer du sein métastatique traités par chimiothérapie lorsque l'administration visait un intervalle de concentrations en hémoglobine entre 12 et 14 g/dl (7,5 à 8,7 mmol/ml) ;
- augmentation du risque de décès lorsque l'administration visait une concentration en 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 ASE n'est pas indiquée chez cette population de patients ;
- observation d'une augmentation de 9 % du risque de progression de la maladie ou de décès dans le groupe époétine alfa plus traitement de référence lors d'une analyse primaire et augmentation de 15 % du risque ne pouvant être écartée statistiquement chez des patients atteints d'un cancer du sein métastatique traités par chimiothérapie lorsque l'administration visait un intervalle de concentrations en hémoglobine entre 10 et 12 g/dl (6,2 à 7,5 mmol/l).

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

Lors de l'évaluation du caractère approprié d'un traitement par Silapo chez les patients atteints d'un cancer traités par chimiothérapie (patients à risque d'être transfusés), il faut tenir compte du fait que l'apparition des globules rouges induits par l'érythropoïétine suit l'administration de l'ASE avec un délai de 2 à 3 semaines.

Transfusions autologues programmées chez les patients devant subir une intervention chirurgicale
Toutes les mises en garde et précautions d'emploi particulières associées aux transfusions autologues programmées, en particulier celles liées au remplissage vasculaire de routine, doivent être respectées.

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 thromboemboliques peuvent survenir en chirurgie, particulièrement chez ceux présentant une pathologie cardio-vasculaire sous-jacente. En outre, des précautions particulières doivent être prises chez les patients à risque de développer des thromboses veineuses profondes (TVP). De plus, chez les patients dont le taux d'hémoglobine initial est > 13 g/dl (> 8,1 mmol/l), la possibilité que le traitement par Silapo puisse être associé à un risque accru d'événements thromboemboliques post-opératoires ne peut être exclue. En

conséquence, Silapo ne doit pas être utilisé chez les patients qui ont un taux d'hémoglobine initial est > 13 g/dl (> 8,1 mmol/l).

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

Il n'existe aucune preuve indiquant que le traitement par érythropoïétine altère le métabolisme d'autres médicaments.

Les médicaments qui réduisent l'érythropoïèse peuvent entraîner une diminution de la réponse à Silapo.

Comme la ciclosporine se lie aux globules rouges, il existe un potentiel d'interactions médicamenteuses. Si Silapo est administré 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 Silapo en ce qui concerne la différentiation ou la prolifération hématologique des échantillons de biopsies tumorales *in vitro*.

Chez les patientes adultes atteintes d'un cancer du sein métastatique, l'administration concomitante de 40 000 UI/ml d'époétine alfa par voie sous-cutanée et de 6 mg/kg de trastuzumab n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique du trastuzumab.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation d'époétine zéta chez la femme enceinte. Des études chez l'animal ont indiqué une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Par conséquent, Silapo doit être utilisé pendant la grossesse uniquement si le bénéfice potentiel l'emporte sur le risque potentiel pour le fœtus. L'utilisation de Silapo n'est pas recommandée en cas de grossesse chez des patientes devant subir une intervention chirurgicale avec transfusion autologue programmée.

Allaitement

On ne sait pas si l'époétine zéta exogène est excrétée dans le lait maternel. Silapo doit être utilisé avec précaution chez les femmes qui allaitent. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement par Silapo en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

L'utilisation de Silapo n'est pas recommandée en cas d'allaitement chez des patientes devant subir une intervention chirurgicale avec un programme de transfusion autologue programmée.

Fertilité

Aucune étude n'a évalué l'effet potentiel de Silapo sur la fertilité masculine ou féminine.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

L'effet indésirable le plus fréquent pendant le traitement par l'époétine alfa est une élévation de la pression artérielle en fonction de la dose ou une aggravation d'une hypertension pré-existante. La pression artérielle doit être surveillée, en particulier en début de traitement (voir rubrique 4.4).

Les effets indésirables les plus fréquents ayant été observés dans les essais cliniques de l'époétine alfa ont été des diarrhées, des nausées, des vomissements, des pyrexies et des céphalées. Des symptômes pseudo-grippaux peuvent apparaître en particulier en début de traitement.

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.

Une augmentation de l'incidence des événements vasculaires thrombotiques (EVT) a été observée chez les patients recevant des ASE (voir rubrique 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 périchirurgicale et 102 sujets exposés dans 2 études pour l'indication SMD. Les effets indésirables rapportés par ≥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
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	Erythroblastopénie ³ Thrombocytémie	Rare
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Hyperkaliémie ¹	Peu fréquent
<i>Affection du système immunitaire</i>	Hypersensibilité ³ Réaction anaphylactique ³	Peu fréquent Rare
<i>Affection du système nerveux</i>	Céphalées Convulsions	Fréquent Peu fréquent
<i>Affections vasculaires</i>	Hypertension, Thromboses veineuses et artérielles ² Crise d'hypertension ³	Fréquent Fréquence indéterminée
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	Toux Congestion des voies respiratoires	Fréquent Peu fréquent
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Diarrhées, Nausées, Vomissements	Très fréquent
<i>Affections de la peau et du tissu conjonctif</i>	Rash Urticaire ³ Œdème angioneurotique ³	Fréquent Peu fréquent Fréquence indéterminée

Classification de systèmes d'organes MedDRA	Effet indésirable	Fréquence
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, Oedèmes 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 des effets indésirables sélectionnées

Des réactions d'hypersensibilité, notamment des cas de rash (y compris urticaire), de réactions anaphylactiques et d'oedèmes angioneurotiques, ont été rapportées (voir rubrique 4.4).

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

Des crises hypertensives avec encéphalopathie et convulsions, nécessitant un traitement médical immédiat et la prise en charge en soins intensifs, sont également survenues pendant le traitement par époétine zéta chez des patients dont la pression artérielle était précédemment normale ou basse. Une attention particulière devra être accordée aux céphalées violentes pseudo-migraineuses d'apparition brutale, comme possible signal d'alarme (voir rubrique 4.4).

Des érythroblastopénies médiées par des anticorps ont été très rarement rapportées dans moins d'un cas pour 10 000 patient-année après des mois ou années de traitement par époétine (voir rubrique 4.4). Plus de cas ont été rapportés avec la voie d'administration sous-cutanée (SC) qu'avec la voie IV.

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 survenu 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).

Population pédiatrique atteinte d'insuffisance rénale chronique sous hémodialyse

L'exposition des patients pédiatriques présentant une insuffisance rénale chronique et sous hémodialyse dans les essais cliniques et après la commercialisation du médicament est limitée. Aucun effet indésirable spécifique de la population pédiatrique non mentionné précédemment dans le tableau ci-dessus ou non cohérent avec la pathologie sous-jacente n'a été rapporté dans cette population.

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>.

Mécanisme d'action

L'érythropoïétine (EPO), une hormone glycoprotéique qui est principalement produite par les reins en réponse à une hypoxie est le principal régulateur de la production des globules rouges (GR). L'EPO intervient à tous les stades du développement érythroïde et exerce son effet principal au niveau des précurseurs érythroïdes. Une fois l'EPO liée à son récepteur présent à la surface des cellules, elle active les voies de transduction du signal qui interfèrent avec l'apoptose et stimule la prolifération des cellules érythroïdes. L'EPO humaine recombinante (époétine zéta), produite dans les cellules d'ovaires de hamster chinois, est constituée de 165 acides aminés dont la séquence est identique à celle de l'EPO humaine retrouvée dans les urines ; les 2 molécules ne peuvent pas être différencieres à partir de tests fonctionnels. Le poids moléculaire apparent de l'érythropoïétine se situe entre 32 000 et 40 000 daltons.

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

Effets pharmacodynamiques

Volontaires sains

Après l'administration de doses uniques (20 000 à 160 000 UI par voie sous-cutanée) d'époétine alfa, une réponse dose-dépendante a été observée pour les marqueurs pharmacodynamiques étudiés, parmi lesquels : les réticulocytes, les globules rouges et l'hémoglobine. Une courbe des concentrations en fonction du temps bien définie, avec un pic et un retour aux valeurs initiales, a été observée pour les variations du pourcentage de réticulocytes. Une courbe moins bien définie a été observée pour les globules rouges et l'hémoglobine. De manière générale, tous les marqueurs pharmacodynamiques ont augmenté de manière linéaire, la réponse atteinte étant maximale aux niveaux des doses les plus élevées.

D'autres études pharmacodynamiques ont comparé l'administration de 40 000 UI une fois par semaine à l'administration de 150 UI/kg 3 fois par semaine. Malgré des différences en ce qui concerne les courbes de concentration en fonction du temps, la réponse pharmacodynamique (telle que mesurée par les variations du pourcentage de réticulocytes, d'hémoglobine et du nombre total de globules rouges) a été similaire entre ces schémas posologiques. Des études supplémentaires ont comparé le schéma posologique de 40 000 UI d'époétine alfa une fois par semaine à l'administration par voie sous-cutanée de doses allant de 80 000 à 120 000 UI toutes les deux semaines. Globalement, d'après les

résultats de ces études pharmacodynamiques menées chez des sujets sains, le schéma posologique de 40 000 UI une fois par semaine semble être plus efficace en ce qui concerne la production de globules rouges que les schémas d'administration toutes les deux semaines, bien qu'avec les schémas d'administration une fois par semaine et toutes les deux semaines, la production de réticulocytes observée ait été similaire.

Insuffisance rénale chronique (IRC)

Il a été démontré que l'époétine alfa stimule l'érythropoïèse chez les patients en IRC anémiques, y compris chez les patients en dialyse ou non encore dialysés. Le premier signe d'une réponse à l'époétine alfa est une augmentation de la numération des réticulocytes dans les 10 jours, suivie d'une augmentation de la numération des globules rouges, de l'hémoglobine et de l'hématocrite, habituellement dans les 2 à 6 semaines. La réponse, en ce qui concerne l'hémoglobine, est variable selon les patients et peut être influencée par les réserves en fer et la présence de problèmes médicaux concomitants.

Anémie induite par la chimiothérapie

Il a été démontré que l'époétine alfa administrée 3 fois par semaine ou une fois par semaine augmente la concentration en hémoglobine et diminue les besoins transfusionnels après le premier mois de traitement chez les patients anémiques atteints d'un cancer sous chimiothérapie.

Dans une étude comparant les schémas posologiques 150 UI/kg 3 fois par semaine et 40 000 UI une fois par semaine chez des sujets sains et des sujets anémiques atteints d'un cancer, les profils de variations en fonction du temps du pourcentage de réticulocytes, d'hémoglobine et du nombre total de globules rouges ont été similaires entre les deux schémas posologiques chez les sujets sains comme chez les sujets anémiques atteints d'un cancer. Les ASC de chacun des paramètres pharmacodynamiques ont été similaires entre les schémas posologiques 150 UI/kg 3 fois par semaine et 40 000 UI une fois par semaine chez les sujets sains, et également chez les sujets anémiques atteints d'un cancer.

Patients adultes devant subir une intervention chirurgicale inclus dans un programme de transfusion autologue programmée

Il a été démontré que l'époétine alfa stimule la production de globules rouges afin d'accroître le recueil de sang autologue et de limiter la baisse de l'hémoglobine chez les patients adultes devant subir une intervention chirurgicale majeure programmée pour lesquels on pense que le prélèvement de sang préalable ne sera pas suffisant pour satisfaire l'ensemble de leurs besoins périopératoires en sang. Les effets les plus importants sont observés chez les patients dont la concentration en hémoglobine est faible ($\leq 13 \text{ g/dl} ; 8,1 \text{ mmol/l}$).

Traitemennt de patients adultes devant subir une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée

Chez les patients devant subir une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée qui présentent une concentration en hémoglobine pré-traitement $> 10 \text{ g/dl}$ et $\leq 13 \text{ g/dl}$, il a été démontré que l'époétine alfa diminue le risque de recevoir des transfusions homologues et accélère la reconstitution érythroïde (augmentation des taux d'hémoglobine, des taux d'hématocrite et du nombre de réticulocytes).

Efficacité et sécurité cliniques

Insuffisance rénale chronique

L'époétine alfa a été étudiée dans des essais cliniques menés chez des patients adultes anémiques en IRC, y compris des patients sous hémodialyse et non encore dialysés, pour traiter l'anémie et maintenir l'hématocrite dans un intervalle de concentrations cibles allant de 30 à 36 %.

Dans les essais cliniques, avec des posologies initiales allant de 50 à 150 UI/kg, trois fois par semaine, environ 95 % de l'ensemble des patients ont répondu au traitement avec une augmentation de l'hématocrite cliniquement significative. Après deux mois de traitement environ, pratiquement tous les patients n'étaient plus dépendants de transfusions. Une fois que l'hématocrite cible a été atteint, la dose d'entretien a été déterminée individuellement pour chaque patient.

Dans les trois essais cliniques les plus importants menés chez des patients adultes en dialyse, la dose d'entretien médiane nécessaire pour maintenir l'hématocrite entre 30 et 36 % a été approximativement de 75 UI/kg administrée 3 fois par semaine.

Dans une étude multicentrique sur la qualité de vie, contrôlée contre placebo et menée en double aveugle chez des patients en IRC sous hémodialyse, une amélioration cliniquement et statistiquement significative a été observée chez les patients traités par époétine alfa, par rapport au groupe ayant reçu le placebo, lors des mesures de la fatigue, des symptômes physiques, des relations sociales et de la dépression (questionnaire KDQ [*Kidney Disease Questionnaire*]) après six mois de traitement. Les patients du groupe traité par époétine alfa ont également été recrutés dans une étude d'extension en ouvert qui a mis en évidence que l'amélioration de leur qualité de vie était maintenue pendant 12 mois supplémentaires.

Patients adultes insuffisants rénaux non encore dialysés

Dans les essais cliniques menés chez des patients atteints d'IRC non encore dialysés traités par époétine alfa, la durée moyenne du traitement a été de près de cinq mois. Ces patients ont répondu au traitement par époétine alfa de manière similaire à ce qui a été observé chez les patients en dialyse. Les patients atteints d'IRC non encore dialysés ont présenté une augmentation dose-dépendante et durable de l'hématocrite lorsque l'époétine alfa a été administrée par voie intraveineuse ou par voie sous-cutanée. Une augmentation de l'hématocrite à des niveaux similaires a été observée lorsque l'époétine alfa a été administrée par l'une ou l'autre des deux voies. De plus, il a été montré que des doses d'époétine alfa allant de 75 à 150 UI/kg par semaine maintenaient l'hématocrite entre 36 et 38 % pendant une durée pouvant aller jusqu'à six mois.

Dans 2 études avec un intervalle prolongé entre les doses d'époétine alfa (3 fois par semaine, une fois par semaine, une fois toutes les 2 semaines et une fois toutes les 4 semaines), certains patients chez lesquels l'intervalle entre les doses était plus long n'ont pas maintenu des taux d'hémoglobine suffisants et ont fini par répondre aux critères de retrait de l'étude définis par le protocole (0 % dans le groupe traité une fois par semaine, 3,7 % dans le groupe traité une fois toutes les 2 semaines et 3,3 % dans le groupe traité une fois toutes les 4 semaines).

Un essai prospectif randomisé (CHOIR) a évalué 1 432 patients insuffisants rénaux chroniques anémiques non dialysés. Les patients ont été assignés à un traitement par époétine alfa visant à maintenir une concentration en hémoglobine de 13,5 g/dl (supérieure à la concentration en hémoglobine recommandée) ou de 11,3 g/dl. Un événement cardiovasculaire majeur (décès, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou hospitalisation pour une insuffisance cardiaque congestive) est survenu chez 125 (18 %) des 715 patients du groupe visant la concentration en hémoglobine plus élevée, contre 97 (14 %) des 717 patients du groupe visant la concentration en hémoglobine plus basse (hazard ratio [HR] : 1,3 ; IC à 95 % : 1,0–1,7 ; $p = 0,03$).

Des analyses post-hoc groupées des études cliniques sur les ASE ont été réalisées chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique (dialysés, non dialysés, diabétiques et non diabétiques). Une tendance à une augmentation des estimations du risque de mortalité toutes causes confondues et d'événements cardiovasculaires et cérébrovasculaires associés à des doses cumulées d'ASE plus élevées, indépendamment du statut vis-à-vis du diabète ou de la dialyse, a été observée (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Traitement des patients présentant une anémie induite par la chimiothérapie

L'époétine alfa a été étudiée dans des essais cliniques menés chez des patients adultes atteints d'un cancer et anémiques présentant des tumeurs lymphoïdes et solides, et chez des patients recevant divers protocoles de chimiothérapie, dont des protocoles contenant ou non du platine. Dans ces essais, il a été montré que l'époétine alfa administrée 3 fois par semaine et une fois par semaine augmentait le taux d'hémoglobine et diminuait les besoins transfusionnels après le premier mois de traitement chez les patients anémiques atteints d'un cancer. Dans certaines études, la phase en double aveugle a été suivie d'une phase en ouvert durant laquelle tous les patients ont reçu l'époétine alfa et une persistance de l'effet a été observée.

Les données disponibles semblent indiquer que les patients atteints d'hémopathies malignes et de tumeurs solides répondent de manière équivalente au traitement par époétine alfa, et que les patients avec ou sans infiltration tumorale de la moelle osseuse répondent de manière équivalente au traitement par époétine alfa. Dans les essais portant sur la chimiothérapie, deux paramètres ont permis de démontrer que l'intensité de la chimiothérapie était comparable entre les groupes traités par époétine alfa et les groupes sous placebo : l'aire sous la courbe de la numération des neutrophiles en fonction du temps a été similaire chez les patients traités par époétine alfa et chez les patients sous placebo et la proportion de patients dont la numération absolue des neutrophiles est tombée en dessous de 1 000 et de 500 cellules/ μ l a également été similaire dans les groupes traités par époétine alfa et sous placebo.

Dans un essai prospectif, randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo, mené chez 375 patients anémiques recevant une chimiothérapie sans platine pour diverses hémopathies malignes de type non myéloïde, il a été observé une diminution significative des conséquences de l'anémie (p. ex., fatigue, baisse d'énergie et réduction de l'activité) mesurées par les instruments et échelles suivantes : échelle générale d'évaluation fonctionnelle pour les thérapies du cancer – anémie (FACT-An), échelle FACT-An pour la fatigue et échelle analogique linéaire du cancer (CLAS). Deux autres essais randomisés, contrôlés contre placebo, d'effectifs plus réduits, n'ont pas permis de montrer une amélioration significative des paramètres de qualité de vie sur les échelles EORTC-QLQ-C30 et CLAS, respectivement.

La survie et la progression tumorale ont été étudiées dans le cadre de cinq vastes études cliniques contrôlées portant au total sur 2 833 patients, dont quatre études en double aveugle, contrôlées contre placebo et une étude en ouvert. Les études ont recruté soit des patients traités par chimiothérapie (deux études) soit des patients issus de populations chez lesquelles l'utilisation d'ASE n'est pas indiquée : anémie chez des patients atteints d'un cancer non traités par chimiothérapie et patients atteints de cancers de la tête et du cou traités par radiothérapie. Dans deux des études, la concentration en hémoglobine souhaitée était de > 13 g/dl (8,1 mmol/l) ; dans les trois autres études, elle était de 12 à 14 g/dl (7,5 à 8,7 mmol/l). Dans l'étude en ouvert, aucune différence dans la survie globale n'a été observée entre les patients traités par l'érythropoïétine humaine recombinante et les sujets témoins. Dans les quatre études contrôlées contre placebo, les hazard ratios 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 un surplus statistiquement significatif et inexplicable 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 des 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 analyse des données individuelles a également été réalisée sur plus de 13 900 patients atteints d'un cancer (sous chimiothérapie, radiothérapie, chimioradiothérapie ou non traités) participant à 53 essais cliniques contrôlés portant sur plusieurs époétines. La méta-analyse des données de survie globale a donné un hazard ratio 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 atteints d'un cancer sous chimiothérapie, le hazard ratio de la survie globale était de 1,04 (IC à 95 % : 0,97–1,11 ; 38 essais et 10 441 patients). Les méta-analyses indiquent également de façon cohérente un risque relatif significativement accru d'événements thromboemboliques chez les patients atteints d'un cancer recevant une érythropoïétine humaine recombinante (voir rubrique 4.4).

Une étude randomisée, en ouvert, multicentrique a été menée chez 2 098 femmes anémiques atteintes d'un cancer du sein métastatique, qui recevaient une chimiothérapie de première ou de deuxième intention. Cette étude de non-infériorité visait à écarter une augmentation de 15 % du risque de progression tumorale ou de décès dans le groupe époétine alfa plus traitement de référence par comparaison avec le traitement de référence seul. Au moment du gel des données cliniques, la survie sans progression (SSP) médiane évaluée par l'investigateur était de 7,4 mois dans chaque groupe (HR : 1,09, IC à 95 % : 0,99–1,20). L'objectif de l'étude n'a donc pas été atteint. Un nombre significativement moindre de patientes avaient reçu des transfusions d'hématies dans le groupe époétine alfa plus traitement de référence (5,8 % contre 11,4 %). Toutefois, un nombre

significativement plus élevé de patientes avaient connu des événements vasculaires thrombotiques dans le groupe époétine alfa plus traitement de référence (2,8 % contre 1,4 %). Au moment de l'analyse finale, 1 653 décès avaient été signalés. La survie globale médiane dans le groupe époétine alfa plus traitement de référence était de 17,8 mois, contre 18,0 mois dans le groupe recevant uniquement le traitement de référence (HR : 1,07, IC à 95 % : 0,97–1,18). Le délai médian jusqu'à progression de la maladie (DPM) basé sur la maladie évolutive (ME) déterminée par l'investigateur était de 7,5 mois dans le groupe époétine alfa plus traitement de référence et de 7,5 mois dans le groupe recevant le traitement de référence (HR : 1,099, IC à 95 % : 0,998–1,210). Le DPM médian basé sur la ME déterminée par le CEI était de 8,0 mois dans le groupe époétine alfa plus traitement de référence et de 8,3 mois dans le groupe recevant le traitement de référence (HR : 1,033, IC à 95 % : 0,924–1,156).

Programme de transfusion autologue programmée

L'effet de l'époétine alfa pour faciliter le don de sang autologue chez des patients présentant un hématocrite bas ($\leq 39\%$ et sans anémie sous-jacente due à une carence en fer) et devant subir une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée a été évalué dans une étude en double aveugle, contrôlée contre placebo chez 204 patients et dans une étude en simple aveugle, contrôlée contre placebo chez 55 patients.

Dans l'étude en double aveugle, les patients ont été traités par 600 UI/kg d'époétine alfa ou par placebo, par voie intraveineuse, en une administration par jour, tous les 3 à 4 jours sur une période de 3 semaines (6 doses au total). En moyenne, il a été possible d'effectuer un prélèvement préalable de significativement plus d'unités de sang chez les patients traités par époétine alfa (4,5 unités) que chez les patients traités par placebo (3,0 unités).

Dans l'étude en simple aveugle, les patients ont été traités par 300 UI/kg ou 600 UI/kg d'époétine alfa, ou par placebo, par voie intraveineuse, en une administration par jour, tous les 3 à 4 jours sur une période de 3 semaines (6 doses au total). Il a également été possible d'effectuer un prélèvement préalable de significativement plus d'unités de sang chez les patients traités par époétine alfa (300 UI/kg d'époétine alfa = 4,4 unités ; 600 UI/kg d'époétine alfa = 4,7 unités) que chez les patients traités par placebo (2,9 unités).

Le traitement par l'époétine alfa a réduit le risque d'exposition au sang allogénique de 50 % par comparaison avec les patients n'ayant pas reçu d'époétine alfa.

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 allogénique a été évalué dans un essai clinique en double aveugle, contrôlé contre placebo, mené chez des patients adultes sans carencés en fer devant subir 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, le jour de l'intervention et pendant 4 jours après l'intervention. Les patients ont été classés en fonction de leur concentration en hémoglobine initiale ($\leq 10\text{ g/dl}$, $> 10\text{ à } \leq 13\text{ g/dl}$ et $> 13\text{ g/dl}$).

L'époétine alfa à 300 UI/kg a significativement réduit le risque de transfusions allogénique chez les patients dont la concentration en hémoglobine pré-traitement entre > 10 et $\leq 13\text{ g/dl}$. 16 % des patients traités par 300 UI/kg d'époétine alfa, 23 % des patients traités par 100 UI/kg d'époétine alfa et 45 % des patients traités par placebo ont eu besoin de transfusion.

Un essai en ouvert mené sur des groupes parallèles chez des sujets adultes sans carencés en fer présentant une concentration en hémoglobine pré-traitement entre ≥ 10 et $\leq 13\text{ g/dl}$ et devant subir une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée de la hanche ou du genou a comparé l'administration de 300 UI/kg par jour d'époétine alfa par voie sous-cutanée pendant 10 jours avant l'intervention, le jour de l'intervention et pendant quatre jours après l'intervention, à l'administration de 600 UI/kg d'époétine alfa par voie sous-cutanée une fois par semaine pendant les 3 semaines précédant l'intervention et le jour de l'intervention.

Entre les périodes pré-traitement et pré-intervention, l'augmentation moyenne de l'hémoglobine dans le groupe traité par 600 UI/kg par semaine (1,44 g/dl) a été deux fois plus importante que celle observée dans le groupe traité par 300 UI/kg par jour (0,73 g/dl). Les concentrations moyennes en hémoglobine ont été similaires dans les deux groupes de traitement pendant toute la période postopératoire.

La réponse érythropoïétique observée dans les deux groupes de traitement a entraîné des taux de transfusion similaires (16 % dans le groupe traité par 600 UI/kg par semaine et 20 % dans le groupe traité par 300 UI/kg par jour).

Traitements 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 absolu, 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 absolu, 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.

Population pédiatrique

Insuffisance rénale chronique

L'époétine alfa a été évaluée dans une étude clinique en ouvert, non randomisée, avec un intervalle de dose flexible, sur 52 semaines, chez des patients pédiatriques en IRC hémodialysés. L'âge médian des patients recrutés dans l'étude était de 11,6 ans (intervalle : 0,5 à 20,1 ans).

L'époétine alfa a été administrée à la dose de 75 UI/kg/semaine par voie intraveineuse, en 2 ou 3 doses distinctes après la dialyse, avec un ajustement de la dose par paliers de 75 UI/kg/semaine toutes les 4 semaines (jusqu'à un maximum de 300 UI/kg/semaine), de manière à atteindre une augmentation de l'hémoglobine de 1 g/dl/mois. L'intervalle des concentrations en hémoglobine souhaitées était compris entre 9,6 et 11,2 g/dl. La concentration en hémoglobine visée a été atteinte chez 81 % des patients. Le délai médian d'obtention de la concentration cible a été de 11 semaines et la dose médiane au moment de l'obtention de la concentration cible était de 150 UI/kg/semaine. Chez 90 % des patients ayant atteint la concentration cible, le schéma posologique reçu à ce moment était de 3 administrations par semaine.

Après 52 semaines, 57 % des patients étaient restés dans l'étude, recevant une dose médiane de 200 UI/kg/semaine.

Il existe des données cliniques limitées concernant l'administration sous-cutanée chez les enfants. Dans 5 études non contrôlées, en ouvert, de petite taille (nombre de patients compris entre 9 et 22, total N = 72), l'époétine alfa a été administrée par voie sous-cutanée à des enfants à des doses initiales comprises entre 100 UI/kg/semaine et 150 UI/kg/semaine, avec la possibilité d'augmenter la dose jusqu'à 300 UI/kg/semaine. Lors de ces études, la plupart des patients n'avaient pas encore été dialysés (N = 44), 27 patients étaient en dialyse péritonéale et 2 étaient hémodialysés. Les patients étaient âgés de 4 mois à 17 ans. Dans l'ensemble, ces études présentaient des limites méthodologiques, mais le traitement a été associé à une tendance positive vers une augmentation des concentrations en hémoglobine. Aucun événement indésirable inattendu n'a été signalé (voir rubrique 4.2).

Anémie induite par la chimiothérapie

L'époétine alfa à 600 UI/kg (administrée par voie intraveineuse ou sous-cutanée une fois par semaine) a été évaluée dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, de 16 semaines et dans une étude randomisée, contrôlée, en ouvert, de 20 semaines chez des patients pédiatriques anémiques recevant une chimiothérapie myélosuppressive pour le traitement de diverses hémopathies malignes pédiatriques de type non myéloïde.

Dans l'étude de 16 semaines (n = 222), aucun effet statistiquement significatif sur les scores aux questionnaires de qualité de vie pédiatrique (PedsQL) ou au module d'évaluation du cancer (*Cancer Module*) remplis par le patient ou par les parents n'a été noté chez les patients traités par époétine alfa par rapport aux patients recevant le placebo (critère d'efficacité principal). Par ailleurs, aucune différence statistiquement significative n'a été observée au niveau de la proportion de patients nécessitant des transfusions de concentrés de globules rouges entre le groupe époétine alfa et le groupe placebo.

Dans l'étude de 20 semaines (n = 225), aucune différence significative n'a été observée concernant le critère d'efficacité principal, à savoir la proportion de patients nécessitant une transfusion d'hématies après le jour 28 (62 % des patients recevant l'époétine alfa contre 69 % des patients recevant le traitement de référence).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après injection sous-cutanée, les taux sériques d'érythropoïétine atteignent leur valeur maximale entre 12 et 18 heures après administration.

Il n'y a pas eu d'accumulation du produit après administration répétée de 600 UI/kg par semaine par voie sous-cutanée.

La biodisponibilité absolue de l'érythropoïétine injectable par voie sous-cutanée est d'environ 20 % chez les sujets saints.

Distribution

Le volume de distribution moyen a été de 49,3 ml/kg après l'administration intraveineuse de doses de 50 et 100 UI/kg chez des sujets sains. Après administration intraveineuse d'érythropoïétine chez des sujets atteints d'insuffisance rénale chronique, le volume de distribution a été compris respectivement entre 57 et 107 ml/kg après administration unique (12 UI/kg) et entre 42 et 64 ml/kg après administration répétée (48 à 192 UI/kg). Par conséquent, le volume de distribution est légèrement plus important que le compartiment plasmatique.

Élimination

La demi-vie de l'érythropoïétine après administration intraveineuse répétée est de 4 heures environ chez les sujets sains. La demi-vie pour la voie sous-cutanée est estimée à environ 24 heures chez les sujets sains.

La CL/F moyenne pour les schémas posologiques de 150 UI/kg 3 fois par semaine et 40 000 UI une fois par semaine chez les sujets sains a été respectivement de 31,2 et 12,6 ml/h/kg. La CL/F moyenne pour les schémas posologiques de 150 UI/kg 3 fois par semaine et 40 000 UI une fois par semaine chez les sujets anémiques atteints d'un cancer a été respectivement de 45,8 et 11,3 ml/h/kg. Chez la plupart des sujets anémiques atteints d'un cancer recevant une chimiothérapie cyclique, la CL/F après l'administration sous-cutanée de doses de 40 000 UI une fois par semaine et de 150 UI/kg 3 fois par semaine a été inférieure aux valeurs obtenues chez les sujets sains.

Linéarité/non-linéarité

Chez les sujets sains, une augmentation proportionnelle à la dose des concentrations sériques d'érythropoïétine a été observée après l'administration intraveineuse de 150 et 300 UI/kg 3 fois par semaine. L'administration de doses uniques de 300 à 2 400 UI/kg d'érythropoïétine par voie sous-cutanée a abouti à un rapport linéaire entre la C_{max} moyenne et la dose et entre l'ASC moyenne et la dose. Un rapport inverse entre la clairance apparente et la dose a été constaté chez les sujets sains.

Dans les études menées pour examiner la prolongation de l'intervalle entre les doses (40 000 UI une fois par semaine et 80 000, 100 000 et 120 000 UI toutes les 2 semaines), une relation linéaire mais non proportionnelle à la dose a été observée entre la C_{max} moyenne et la dose et entre l'ASC moyenne et la dose à l'état d'équilibre.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

L'érythropoïétine présente un effet lié à la dose sur les paramètres hématologiques, indépendamment de la voie d'administration.

Population pédiatrique

Une demi-vie d'environ 6,2 à 8,7 heures a été rapportée chez les sujets pédiatriques atteints d'insuffisance rénale chronique après administration intraveineuse répétée d'érythropoïétine. Le profil pharmacocinétique de l'érythropoïétine chez les enfants et les adolescents semble être similaire à celui des adultes.

Les données pharmacocinétiques sont limitées chez les nouveau-nés.

Une étude menée chez 7 nouveau-nés prématurés présentant un très faible poids à la naissance et 10 adultes en bonne santé recevant de l'érythropoïétine par voie IV laisse penser que le volume de distribution est environ 1,5 à 2 fois plus élevé chez les nouveau-nés prématurés que chez les adultes en bonne santé et que la clairance est environ 3 fois plus élevée chez les nouveau-nés prématurés que chez les adultes en bonne santé.

Insuffisance rénale

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique, la demi-vie de l'érythropoïétine administrée par voie intraveineuse est légèrement prolongée, atteignant environ 5 heures, par rapport aux sujets sains.

5.3 Données de sécurité précliniques

Lors d'études de toxicologie en administration répétée 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 l'époétine alfa).

L'époétine alfa n'induit pas de mutations dans les gènes chez les bactéries (test d'Ames), d'aberrations chromosomiques dans des cellules de mammifères, de micronoyaux chez la souris, ni de mutations génétiques au locus HGPRT.

Les études de cancérogénicité à long terme n'ont pas été réalisées. Des rapports contradictoires dans la littérature, fondés sur des observations *in vitro* portant sur des échantillons de tumeurs humaines, semblent indiquer que les érythropoïétines pourraient jouer un rôle dans la prolifération tumorale. Leur pertinence en pratique clinique est incertaine.

Dans les cultures de cellules de moelle osseuse humaine, l'époétine alfa stimule spécifiquement l'érythropoïèse sans avoir d'effets sur la leucopoïèse. Les actions cytotoxiques de l'époétine alfa sur les cellules de moelle osseuse humaine n'ont pas pu être détectées.

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 fœtale. Ces modifications seraient secondaires à la diminution de la prise de poids chez la mère et leur pertinence chez l'homme n'est pas connue aux doses thérapeutiques administrées.

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

Thrénanine

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). Cet intervalle de températures doit être expressément maintenu jusqu'à ce que le médicament soit administré au patient.

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

Pour l'usage en ambulatoire, le médicament peut être sorti du réfrigérateur, sans y être remis, pendant une période maximale de 3 jours à une température ne dépassant pas 25 °C. Si le médicament n'a pas été utilisé dans ce laps de temps, il doit être éliminé.

Ne pas congeler ni agiter.

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) comportant ou non un dispositif de sécurité de l'aiguille.

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) comportant ou non un dispositif de sécurité de l'aiguille.

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) comportant ou non un dispositif de sécurité de l'aiguille.

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) comportant ou non un dispositif de sécurité de l'aiguille.

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) comportant ou non un dispositif de sécurité de l'aiguille.

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) comportant ou non un dispositif de sécurité de l'aiguille.

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) comportant ou non un dispositif de sécurité de l'aiguille.

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) comportant ou non un dispositif de sécurité de l'aiguille.

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) comportant ou non un dispositif de sécurité de l'aiguille.

Chaque boîte contient 1, 4 ou 6 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) comportant ou non un dispositif de sécurité de l'aiguille.

Chaque boîte contient 1, 4 ou 6 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) comportant ou non un dispositif de sécurité de l'aiguille.

Chaque boîte contient 1, 4 ou 6 seringue(s) préremplie(s).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Silapo ne doit pas être utilisé et doit être éliminé :

- si le scellage est cassé,
- si le liquide est coloré ou vous pouvez voir des particules en suspension,
- si le liquide a coulé de la seringue préremplie ou si de la condensation est visible dans le blister scellé,
- si vous savez qu'il a été, ou pensez qu'il pourrait avoir été accidentellement congelé, ou
- si le réfrigérateur a subi une panne.

Le médicament est à usage unique exclusivement. Ne prélevez qu'une seule dose de Silapo dans chaque seringue.

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 [1 seringue préremplie]
EU/1/07/432/002 [6 seringues préremplies]
EU/1/07/432/023 [1 seringue préremplie avec dispositif de sécurité de l'aiguille]
EU/1/07/432/024 [6 seringues préremplies avec dispositif de sécurité de l'aiguille]

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

EU/1/07/432/003 [1 seringue préremplie]
EU/1/07/432/004 [6 seringues préremplies]
EU/1/07/432/025 [1 seringue préremplie avec dispositif de sécurité de l'aiguille]
EU/1/07/432/026 [6 seringues préremplies avec dispositif de sécurité de l'aiguille]

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

EU/1/07/432/005 [1 seringue préremplie]
EU/1/07/432/006 [6 seringues préremplies]
EU/1/07/432/027 [1 seringue préremplie avec dispositif de sécurité de l'aiguille]
EU/1/07/432/028 [6 seringues préremplies avec dispositif de sécurité de l'aiguille]

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

EU/1/07/432/007 [1 seringue préremplie]
EU/1/07/432/008 [6 seringues préremplies]
EU/1/07/432/029 [1 seringue préremplie avec dispositif de sécurité de l'aiguille]
EU/1/07/432/030 [6 seringues préremplies avec dispositif de sécurité de l'aiguille]

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

EU/1/07/432/009 [1 seringue préremplie]
EU/1/07/432/010 [6 seringues préremplies]
EU/1/07/432/031 [1 seringue préremplie avec dispositif de sécurité de l'aiguille]
EU/1/07/432/032 [6 seringues préremplies avec dispositif de sécurité de l'aiguille]

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

EU/1/07/432/011 [1 seringue préremplie]
EU/1/07/432/012 [6 seringues préremplies]
EU/1/07/432/033 [1 seringue préremplie avec dispositif de sécurité de l'aiguille]
EU/1/07/432/034 [6 seringues préremplies avec dispositif de sécurité de l'aiguille]

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

EU/1/07/432/013 [1 seringue préremplie]
EU/1/07/432/014 [6 seringues préremplies]
EU/1/07/432/035 [1 seringue préremplie avec dispositif de sécurité de l'aiguille]
EU/1/07/432/036 [6 seringues préremplies avec dispositif de sécurité de l'aiguille]

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

EU/1/07/432/015 [1 seringue préremplie]
EU/1/07/432/016 [6 seringues préremplies]
EU/1/07/432/037 [1 seringue préremplie avec dispositif de sécurité de l'aiguille]
EU/1/07/432/038 [6 seringues préremplies avec dispositif de sécurité de l'aiguille]

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

EU/1/07/432/017 [1 seringue préremplie]

EU/1/07/432/020 [4 seringues préremplies]

EU/1/07/432/039 [1 seringue préremplie avec dispositif de sécurité de l'aiguille]

EU/1/07/432/040 [4 seringues préremplies avec dispositif de sécurité de l'aiguille]

EU/1/07/432/045 [6 seringues préremplies avec dispositif de sécurité de l'aiguille]

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

EU/1/07/432/018 [1 seringue préremplie]

EU/1/07/432/021 [4 seringues préremplies]

EU/1/07/432/041 [1 seringue préremplie avec dispositif de sécurité de l'aiguille]

EU/1/07/432/042 [4 seringues préremplies avec dispositif de sécurité de l'aiguille]

EU/1/07/432/046 [6 seringues préremplies avec dispositif de sécurité de l'aiguille]

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

EU/1/07/432/019 [1 seringue préremplie]

EU/1/07/432/022 [4 seringues préremplies]

EU/1/07/432/043 [1 seringue préremplie avec dispositif de sécurité de l'aiguille]

EU/1/07/432/044 [4 seringues préremplies avec dispositif de sécurité de l'aiguille]

EU/1/07/432/047 [6 seringues préremplies avec dispositif de sécurité de l'aiguille]

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT 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 (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs 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

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

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 zéta

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

1 seringue préremplie contient 1 000 UI d'époétine zéta

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

Solution injectable en seringue préremplie

1 seringue préremplie de 0,3 ml de solution injectable, sans dispositif de sécurité de l'aiguille

6 seringues préremplies de 0,3 ml de solution injectable, sans dispositif de sécurité de l'aiguille

1 seringue préremplie de 0,3 ml de solution injectable, avec dispositif de sécurité de l'aiguille

6 seringues préremplies de 0,3 ml de solution injectable, avec dispositif de sécurité de l'aiguille

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 [1 seringue préremplie]
EU/1/07/432/002 [6 seringues préremplies]
EU/1/07/432/023 [1 seringue préremplie avec dispositif de sécurité de l'aiguille]
EU/1/07/432/024 [6 seringues préremplies avec dispositif de sécurité de l'aiguille]

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 PRIMAIRE

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 zéta

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

1 seringue préremplie contient 2 000 UI d'époétine zéta

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

Solution injectable en seringue préremplie

1 seringue préremplie de 0,6 ml de solution injectable, sans dispositif de sécurité de l'aiguille

6 seringues préremplies de 0,6 ml de solution injectable, sans dispositif de sécurité de l'aiguille

1 seringue préremplie de 0,6 ml de solution injectable, avec dispositif de sécurité de l'aiguille

6 seringues préremplies de 0,6 ml de solution injectable, avec dispositif de sécurité de l'aiguille

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 [1 seringue préremplie]
EU/1/07/432/004 [6 seringues préremplies]
EU/1/07/432/025 [1 seringue préremplie avec dispositif de sécurité de l'aiguille]
EU/1/07/432/026 [6 seringues préremplies avec dispositif de sécurité de l'aiguille]

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 zéta

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

1 seringue préremplie contient 3 000 UI d'époétine zéta

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

Solution injectable en seringue préremplie

1 seringue préremplie de 0,9 ml de solution injectable, sans dispositif de sécurité de l'aiguille

6 seringues préremplies de 0,9 ml de solution injectable, sans dispositif de sécurité de l'aiguille

1 seringue préremplie de 0,9 ml de solution injectable, avec dispositif de sécurité de l'aiguille

6 seringues préremplies de 0,9 ml de solution injectable, avec dispositif de sécurité de l'aiguille

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 [1 seringue préremplie]
EU/1/07/432/006 [6 seringues préremplies]
EU/1/07/432/027 [1 seringue préremplie avec dispositif de sécurité de l'aiguille]
EU/1/07/432/028 [6 seringues préremplies avec dispositif de sécurité de l'aiguille]

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 zéta

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

1 seringue préremplie contient 4 000 UI d'époétine zéta

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

Solution injectable en seringue préremplie

1 seringue préremplie de 0,4 ml de solution injectable, sans dispositif de sécurité de l'aiguille

6 seringues préremplies de 0,4 ml de solution injectable, sans dispositif de sécurité de l'aiguille

1 seringue préremplie de 0,4 ml de solution injectable, avec dispositif de sécurité de l'aiguille

6 seringues préremplies de 0,4 ml de solution injectable, avec dispositif de sécurité de l'aiguille

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 [1 seringue préremplie]
EU/1/07/432/008 [6 seringues préremplies]
EU/1/07/432/029 [1 seringue préremplie avec dispositif de sécurité de l'aiguille]
EU/1/07/432/030 [6 seringues préremplies avec dispositif de sécurité de l'aiguille]

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 zéta

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

1 seringue préremplie contient 5 000 UI d'époétine zéta

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

Solution injectable en seringue préremplie

1 seringue préremplie de 0,5 ml de solution injectable, sans dispositif de sécurité de l'aiguille

6 seringues préremplies de 0,5 ml de solution injectable, sans dispositif de sécurité de l'aiguille

1 seringue préremplie de 0,5 ml de solution injectable, avec dispositif de sécurité de l'aiguille

6 seringues préremplies de 0,5 ml de solution injectable, avec dispositif de sécurité de l'aiguille

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 [1 seringue préremplie]
EU/1/07/432/010 [6 seringues préremplies]
EU/1/07/432/031 [1 seringue préremplie avec dispositif de sécurité de l'aiguille]
EU/1/07/432/032 [6 seringues préremplies avec dispositif de sécurité de l'aiguille]

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 zéta

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

1 seringue préremplie contient 6 000 UI d'époétine zéta

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

Solution injectable en seringue préremplie

1 seringue préremplie de 0,6 ml de solution injectable, sans dispositif de sécurité de l'aiguille

6 seringues préremplies de 0,6 ml de solution injectable, sans dispositif de sécurité de l'aiguille

1 seringue préremplie de 0,6 ml de solution injectable, avec dispositif de sécurité de l'aiguille

6 seringues préremplies de 0,6 ml de solution injectable, avec dispositif de sécurité de l'aiguille

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/1/07/432/011 [1 seringue préremplie]
EU/1/07/432/012 [6 seringues préremplies]
EU/1/07/432/033 [1 seringue préremplie avec dispositif de sécurité de l'aiguille]
EU/1/07/432/034 [6 seringues préremplies avec dispositif de sécurité de l'aiguille]

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 zéta

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

1 seringue préremplie contient 8 000 UI d'époétine zéta

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

Solution injectable en seringue préremplie

1 seringue préremplie de 0,8 ml de solution injectable, sans dispositif de sécurité de l'aiguille

6 seringues préremplies de 0,8 ml de solution injectable, sans dispositif de sécurité de l'aiguille

1 seringue préremplie de 0,8 ml de solution injectable, avec dispositif de sécurité de l'aiguille

6 seringues préremplies de 0,8 ml de solution injectable, avec dispositif de sécurité de l'aiguille

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 [1 seringue préremplie]
EU/1/07/432/014 [6 seringues préremplies]
EU/1/07/432/035 [1 seringue préremplie avec dispositif de sécurité de l'aiguille]
EU/1/07/432/036 [6 seringues préremplies avec dispositif de sécurité de l'aiguille]

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 zéta

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

1 seringue préremplie contient 10 000 UI d'époétine zéta

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

Solution injectable en seringue préremplie

1 seringue préremplie de 1 ml de solution injectable, sans dispositif de sécurité de l'aiguille

6 seringues préremplies de 1 ml de solution injectable, sans dispositif de sécurité de l'aiguille

1 seringue préremplie de 1 ml de solution injectable, avec dispositif de sécurité de l'aiguille

6 seringues préremplies de 1 ml de solution injectable, avec dispositif de sécurité de l'aiguille

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 [1 seringue préremplie]
EU/1/07/432/016 [6 seringues préremplies]
EU/1/07/432/037 [1 seringue préremplie avec dispositif de sécurité de l'aiguille]
EU/1/07/432/038 [6 seringues préremplies avec dispositif de sécurité de l'aiguille]

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 zéta

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

1 seringue préremplie contient 20 000 UI d'époétine zéta

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

Solution injectable en seringue préremplie

1 seringue préremplie de 0,5 ml de solution injectable, sans dispositif de sécurité de l'aiguille
4 seringues préremplies de 0,5 ml de solution injectable, sans dispositif de sécurité de l'aiguille
1 seringue préremplie de 0,5 ml de solution injectable, avec dispositif de sécurité de l'aiguille
4 seringues préremplies de 0,5 ml de solution injectable, avec dispositif de sécurité de l'aiguille
6 seringues préremplies de 0,5 ml de solution injectable, avec dispositif de sécurité de l'aiguille

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 [1 seringue préremplie]
EU/1/07/432/020 [4 seringues préremplies]
EU/1/07/432/039 [1 seringue préremplie avec dispositif de sécurité de l'aiguille]
EU/1/07/432/040 [4 seringues préremplies avec dispositif de sécurité de l'aiguille]
EU/1/07/432/045 [6 seringues préremplies avec dispositif de sécurité de l'aiguille]

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 PRIMAIRE

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 zéta

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

1 seringue préremplie contient 30 000 UI d'époétine zéta

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

Solution injectable en seringue préremplie

1 seringue préremplie de 0,75 ml de solution injectable, sans dispositif de sécurité de l'aiguille
4 seringues préremplies de 0,75 ml de solution injectable, sans dispositif de sécurité de l'aiguille
1 seringue préremplie de 0,75 ml de solution injectable, avec dispositif de sécurité de l'aiguille
4 seringues préremplies de 0,75 ml de solution injectable, avec dispositif de sécurité de l'aiguille
6 seringues préremplies de 0,75 ml de solution injectable, avec dispositif de sécurité de l'aiguille

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 [1 seringue préremplie]
EU/1/07/432/021 [4 seringues préremplies]
EU/1/07/432/041 [1 seringue préremplie avec dispositif de sécurité de l'aiguille]
EU/1/07/432/042 [4 seringues préremplies avec dispositif de sécurité de l'aiguille]
EU/1/07/432/046 [6 seringues préremplies avec dispositif de sécurité de l'aiguille]

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 zéta

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

1 seringue préremplie contient 40 000 UI d'époétine zéta

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

Solution injectable en seringue préremplie

1 seringue préremplie de 1 ml de solution injectable, sans dispositif de sécurité de l'aiguille
4 seringues préremplies de 1 ml de solution injectable, sans dispositif de sécurité de l'aiguille
1 seringue préremplie de 1 ml de solution injectable, avec dispositif de sécurité de l'aiguille
4 seringues préremplies de 1 ml de solution injectable, avec dispositif de sécurité de l'aiguille
6 seringues préremplies de 1 ml de solution injectable, avec dispositif de sécurité de l'aiguille

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 [1 seringue préremplie]
EU/1/07/432/022 [4 seringues préremplies]
EU/1/07/432/043 [1 seringue préremplie avec dispositif de sécurité de l'aiguille]
EU/1/07/432/044 [4 seringues préremplies avec dispositif de sécurité de l'aiguille]
EU/1/07/432/047 [4 seringues préremplies avec dispositif de sécurité de l'aiguille]

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

époétine zéta

Veuillez 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, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- 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 la substance active époétine zéta, une protéine qui stimule la moelle osseuse pour produire plus de globules rouges contenant l'hémoglobine (une substance qui transporte l'oxygène). L'époétine zéta est une copie de la protéine humaine érythropoïétine (é-ri-tro-po-yé-tine) et elle agit de la même façon.

- **Silapo est utilisé pour traiter l'anémie symptomatique provoquée par une maladie des reins :**
 - chez les enfants hémodialyse.
 - chez les adultes sous hémodialyse ou sous dialyse péritonéale.
 - chez les adultes atteints d'anémie sévère et non encore dialysés.

Si vous avez une maladie des reins, vous pouvez manquer de globules rouges si vos reins ne produisent pas suffisamment d'érythropoïétine (nécessaire à la production des globules rouges). Silapo prescrit pour stimuler votre moelle osseuse afin qu'elle produise plus de globules rouges.

- **Silapo est utilisé pour traiter l'anémie chez les adultes recevant une chimiothérapie pour des tumeurs solides**, un lymphome malin ou un myélome multiple (cancer de la moelle

osseuse), qui pourraient avoir besoin de transfusions sanguines. Silapo peut réduire les besoins en transfusions sanguines chez ces patients.

- **Silapo est utilisé chez les adultes atteints d'anémie modérée qui donnent de leur sang avant une opération chirurgicale**, afin que celui-ci puisse leur être réinjecté durant ou après l'opération. Silapo stimulant la production de globules rouges, ceci permet aux médecins de prélever plus de sang chez ces personnes.
- **Silapo est utilisé chez les adultes atteints d'anémie modérée anémiques qui sont sur le point de subir une intervention chirurgicale orthopédique majeure** (par exemple en cas de chirurgie pour prothèse de hanche ou de genou), afin de diminuer les besoins éventuels en transfusions sanguines.
- **Silapo est utilisé pour traiter l'anémie chez les adultes atteints d'un trouble de la moelle osseuse qui entraîne une perturbation importante de la création des cellules sanguines (syndromes myélodysplasiques)**. Silapo peut 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** à l'époétine zêta ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- **Si une érythroblastopénie vous a été diagnostiquée** (incapacité de la moelle osseuse à produire suffisamment de globules rouges) à la suite d'un traitement antérieur par tout produit stimulant la production de globules rouges (y compris Silapo). Voir rubrique 4.
- **Si vous présentez une hypertension** qui n'est pas bien contrôlée par des médicaments
- Pour stimuler la production de vos globules rouges (afin que les médecins puissent vous prélever plus de sang) **si vous ne pouvez pas recevoir de transfusions de votre propre sang** pendant ou après une intervention chirurgicale.
- **Si vous devez subir une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée** (telle qu'une intervention du genou ou de la hanche), et que vous :
 - souffrez d'une maladie cardiaque grave ;
 - présentez des troubles veineux et artériels graves ;
 - avez récemment eu un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral ;
 - ne pouvez pas prendre de médicaments visant à fluidifier le sang.

Silapo n'est peut-être pas adapté dans votre cas. Veuillez en discuter avec votre médecin. Pendant le traitement par Silapo, certaines personnes ont besoin de prendre des médicaments pour réduire le risque de caillots sanguins. **Si vous ne pouvez pas prendre de médicaments visant à prévenir la formation de caillots sanguins, vous ne devez pas recevoir Silapo.**

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser Silapo.

Silapo et d'autres produits stimulant la production de globules rouges peuvent augmenter le risque de formation de caillots sanguins chez tous les patients. Ce risque peut être plus élevé si vous avez d'autres facteurs de risque de formation de caillots sanguins (par exemple, si vous avez déjà eu un caillot sanguin par le passé, ou si vous êtes en surpoids, avez du diabète, avez une maladie du cœur ou en cas d'alimentation prolongée en raison d'une chirurgie ou d'une maladie). Veuillez prévenir votre médecin si l'une de ces situations vous concerne. Votre médecin vous aidera à déterminer si Silapo est adapté dans votre cas.

Prévenez votre médecin si vous êtes dans l'un des cas suivants. Vous pourriez utiliser quand même Silapo mais vous devez d'abord en discuter avec votre médecin :

- **Si vous savez que vous souffrez** ou avez souffert de :
 - **hypertension** ;
 - **crises d'épilepsie ou crises convulsives** ;
 - **maladie hépatique** ;
 - **anémie d'autres origines** ;
 - **porphyrie (une maladie rare du sang)**.
- **Si vous présentez 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 le fait d'augmenter votre dose de Silapo de manière répétée alors que vous ne répondez pas au traitement peut augmenter le risque d'avoir un problème au niveau du cœur ou des vaisseaux sanguins et pourrait augmenter le risque d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral et de décès.
- **Si vous êtes atteint(e) d'un cancer**, vous devez savoir que les produits stimulant la production des globules rouges (comme Silapo) peuvent agir comme des facteurs de croissance et donc, en théorie, avoir un effet sur la progression de votre cancer. **Selon votre situation personnelle, une transfusion sanguine pourra être préférable. Veuillez en discuter avec votre médecin.**
- **Si vous êtes atteint(e) d'un cancer**, vous devez savoir que l'utilisation de Silapo peut être associée à une survie plus courte et à une mortalité plus élevée chez les patients atteints d'un cancer de la tête et du cou et d'un cancer du sein métastatique recevant une chimiothérapie.
- **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.

Si un médicament de ce groupe autre que Silapo vous est donné pendant votre traitement, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien avant de l'utiliser.

Autres médicaments et Silapo

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

Si vous prenez un médicament appelé ciclosporine (utilisé, par exemple après des transplantations rénales), votre médecin peut vous prescrire des analyses sanguines pour contrôler le taux de cyclosporine pendant que vous prenez Silapo.

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

Si vous vous rendez à l'hôpital, dans une clinique ou chez votre médecin traitant, informez le personnel médical que vous suivez un traitement par Silapo, car celui-ci peut avoir un effet sur les autres traitements ou les résultats d'analyses.

Grossesse, allaitement et fertilité

Il est important de prévenir votre médecin si vous êtes dans l'un des cas suivants. Vous pourriez utiliser quand même Silpao mais vous devez d'abord en discuter avec votre médecin :

- **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.

Il n'existe aucune donnée sur les effets de Silapo sur la fertilité.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

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

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

Votre médecin a effectué des analyses de sang et a jugé que vous aviez besoin de Silapo.

Silapo peut être administré en injection :

- **soit** dans une veine ou un tube inséré dans une veine (voie intraveineuse),
- **soit** sous la peau (voie sous-cutanée).

Votre médecin décidera de la façon dont Silapo vous sera injecté. Les injections sont habituellement effectuées par un médecin, un(e) infirmier/ère ou un autre professionnel de santé. Certaines personnes, selon la raison pour laquelle elles ont besoin du traitement par Silapo, pourront ensuite apprendre à pratiquer elles-mêmes les injections sous la peau : voir « *Instructions pour pratiquer soi-même les injections de Silapo* ».

Silapo ne doit pas être utilisé :

- après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et sur l'emballage extérieur,
- si vous savez que le médicament a été, ou pensez qu'il pourrait avoir été accidentellement congelé, ou
- si le réfrigérateur a subi une panne.

La dose de Silapo que vous recevez dépend de votre poids, exprimé en kilogrammes. La cause de votre anémie est également un facteur pris en compte par votre médecin pour décider de la dose appropriée.

Votre médecin contrôlera régulièrement votre pression artérielle pendant votre traitement par Silapo.

Personnes atteintes d'une maladie rénale

- Votre médecin maintiendra votre taux d'hémoglobine entre 10 et 12 g/dl car un taux d'hémoglobine élevé peut augmenter le risque de caillots sanguins et de décès. Chez les enfants, le taux d'hémoglobine doit être maintenu entre 9,5 et 11 g/dl.
- La dose initiale recommandée de Silapo chez les adultes et les enfants est de 50 unités internationales (UI) par kilogramme (kg) de poids corporel, administrée 3 fois par semaine.
- Chez les patients sous dialyse péritonéale, Silapo peut être administré deux fois par semaine.
- Chez les adultes et les enfants, Silapo est administré soit par injection dans une veine (voie intraveineuse), soit dans un tube inséré dans une veine. Si cet accès (la veine ou le cathéter) n'est pas facilement disponible, votre médecin pourra décider que Silapo soit administré par injection sous la peau (voie sous-cutanée). Cela concerne les patients en dialyse et les patients non encore dialysés.
- Votre médecin vous prescrira des analyses sanguines régulières pour vérifier comment votre anémie répond au traitement et la dose de votre traitement pourra être ajustée, habituellement pas plus souvent que toutes les quatre semaines. Toute élévation du taux d'hémoglobine de plus de 2 g/dl sur une période de quatre semaines doit être évitée..
- Une fois votre anémie corrigée, votre médecin continuera de contrôler votre sang régulièrement. Votre dose de Silapo et la fréquence d'administration pourront être à nouveau ajustées afin de maintenir votre réponse au traitement. Votre médecin utilisera la dose efficace la plus faible possible pour contrôler les symptômes de votre anémie.
- Si vous ne répondez pas de façon satisfaisante à Silapo, votre médecin vérifiera votre dose de Silapo et vous indiquera si vous devez la modifier.
- Si vos doses de Silapo sont plus espacées (plus d'une semaine entre chaque dose), il est possible que votre taux d'hémoglobine ne se maintienne pas à un niveau adéquat, auquel cas il pourra être nécessaire d'augmenter la dose de Silapo ou la fréquence d'administration.
- Des compléments en fer pourront vous être donnés avant et pendant le traitement par Silapo afin d'en augmenter l'efficacité.
- Si vous êtes sous dialyse lorsque vous commencez le traitement par Silapo, il pourra être nécessaire d'ajuster le rythme de vos dialyses. Votre médecin déterminera si cela est nécessaire.

Adultes sous chimiothérapie

- Votre médecin peut initier un traitement par Silapo si votre taux d'hémoglobine est inférieur ou égal à 10 g/dl.
- Votre médecin maintiendra votre taux d'hémoglobine entre 10 et 12 g/dl car un taux d'hémoglobine élevé peut augmenter le risque de caillots sanguins et de décès.
- La dose initiale recommandée est **soit** de 150 UI par kilogramme de poids corporel, trois fois par semaine, **soit** de 450 UI par kilogramme de poids corporel, une fois par semaine.
- Silapo est administré par injection sous la peau.
- Votre médecin demandera des analyses de sang et pourra ajuster la dose en fonction de la façon dont votre anémie réagit au traitement par Silapo.
- Des compléments en fer pourront vous être donnés avant et pendant le traitement par Silapo afin d'en augmenter l'efficacité.
- Habituellement, votre traitement par Silapo sera poursuivi pendant un mois après la fin de la chimiothérapie.

Adultes donnant leur propre sang

- La dose recommandée est de 600 UI par kilogramme de poids corporel deux fois par semaine.
- Silapo est administré par une injection dans une veine juste après avoir donné votre sang pendant les 3 semaines précédant votre intervention chirurgicale.
- Des compléments en fer pourront vous être donnés avant et pendant le traitement par Silapo afin d'en augmenter l'efficacité.

Adultes devant subir 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 les trois semaines précédant l'intervention, ainsi que le jour de l'intervention.
- Si, pour des raisons médicales, la délai avant votre intervention chirurgicale doit être raccourci, vous recevrez une dose quotidienne de 300 UI/kg pendant les dix jours maximum précédent l'intervention, le jour de l'intervention et pendant les quatre jours suivant l'intervention.
- Si des analyses de sang révèlent que votre hémoglobine est trop élevée avant l'intervention, le traitement sera arrêté.
- Des compléments en fer pourront vous être donnés avant et pendant le traitement par Silapo, afin d'en augmenter l'efficacité.

Adultes atteints d'une 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.

Instructions pour pratiquer soi-même les injections de Silapo

Au début du traitement, Silapo est en général injecté par du personnel médical ou infirmier. Par la suite, votre médecin peut suggérer que vous ou votre aidant appreniez comment injecter Silapo sous la peau (*par voie sous-cutanée*).

- **Ne tentez pas de procéder à une auto-injection sans avoir reçu au préalable une formation de la part de votre médecin ou infirmier/ère.**
- **Veillez à toujours utiliser Silapo en suivant exactement les indications de votre médecin ou infirmier/ère.**
- **N'utilisez Silapo que si le médicament a été correctement conservé – voir rubrique 5, *Comment conserver Silapo*.**
- **Avant utilisation, laissez la seringue de Silapo reposer jusqu'à ce qu'elle atteigne la température ambiante. Cela prend habituellement 15 à 30 minutes.**

Ne prélevez qu'une seule dose de Silapo dans chaque seringue.

Si Silapo est injecté sous la peau (par voie sous-cutanée), la quantité injectée n'est habituellement pas supérieure à un millilitre (1 ml) pour une seule injection.

Silapo est administré seul, non mélangé à d'autres liquides à injecter.

N'agitez pas les seringues de Silapo. Une agitation vigoureuse et prolongée peut détériorer le produit. Si le produit a été vigoureusement agité, ne l'utilisez pas.

Comment vous auto-injecter le produit en utilisant une seringue préremplie ?

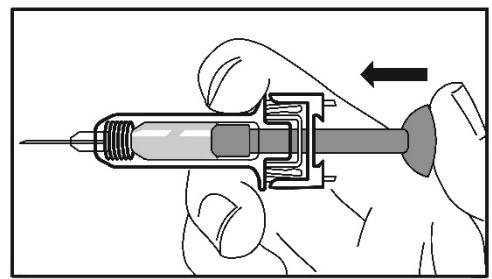
- Sortez une seringue du réfrigérateur. Le liquide doit revenir à température ambiante. Ne retirez pas le capuchon de l'aiguille tant que le produit n'a pas atteint la température ambiante.
- Vérifiez la seringue afin de vous assurer que la dose est la bonne, que la date de péremption n'est pas dépassée, que la seringue n'est pas abîmée et que le liquide est limpide et non congelé.
- Choisissez un site d'injection. Les sites d'injection appropriés se situent en haut de la cuisse et sur le ventre (abdomen), mais loin du nombril. Changez de site d'un jour à l'autre.
- Lavez-vous les mains. Désinfectez le site d'injection avec une compresse imbibée d'antiseptique.
- Tenez la seringue préremplie par le corps de la seringue avec l'aiguille recouverte du capuchon dirigée vers le haut.

- Ne tenez pas la seringue par le piston ni par le capuchon de l'aiguille.
- Ne manipulez pas le piston, à aucun moment.
- Ne retirez pas le capuchon de l'aiguille de la seringue préremplie tant que vous n'êtes pas prêt à injecter Silapo.
- Enlevez le capuchon de l'aiguille en tenant la seringue, tout en tirant le capuchon de l'aiguille avec précaution sans le tourner. Ne poussez pas le piston, ne touchez pas l'aiguille et ne secouez pas la seringue.
- Pincez la peau entre votre pouce et votre index afin de créer un pli, sans l'écraser.
- Piquez l'aiguille complètement. Votre médecin ou votre infirmier/ère vous a montré comment procéder.
- Poussez le piston avec votre pouce aussi loin que possible afin d'injecter la totalité du liquide. Poussez-le lentement et régulièrement, en conservant le pli de peau entre le pouce et l'index.
- Lorsque le piston est en bout de course, sortez l'aiguille et relâchez la peau.
- Au moment où vous ressortez l'aiguille, il se peut qu'il y ait un léger saignement au point d'injection. C'est normal. Vous pouvez appuyer sur le point d'injection avec une compresse imbibée d'antiseptique pendant quelques secondes après l'injection.
- Jetez votre seringue usagée dans un conteneur conçu à cet effet. N'essayez pas de remettre le capuchon protecteur de l'aiguille.
- Ne jetez jamais vos seringues usagées à la poubelle.

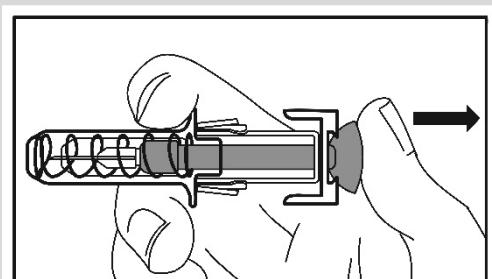
Comment vous auto-injecter le produit en utilisant une seringue préremplie ?

Votre seringue préremplie est équipée d'un dispositif de sécurité de l'aiguille attaché à la seringue afin de se protéger des piqûres :

- Sortez une seringue du réfrigérateur. Le liquide doit revenir à température ambiante. Ne retirez pas le capuchon de l'aiguille tant que le produit n'a pas atteint la température ambiante.
- Vérifiez la seringue afin de vous assurer que la dose est la bonne, que la date de péremption n'est pas dépassée, que la seringue n'est pas abîmée et que le liquide est limpide et non congelé.
- Choisissez un site d'injection. Les sites d'injection appropriés se situent en haut de la cuisse et sur le ventre (abdomen), mais loin du nombril. Changez de site d'un jour à l'autre.
- Lavez-vous les mains. Désinfectez le site d'injection avec une compresse imbibée d'antiseptique.
- Tenez la seringue préremplie par le corps de la seringue avec l'aiguille recouverte du capuchon dirigée vers le haut.
- Ne tenez pas la seringue par le piston ni par le capuchon de l'aiguille.
- Ne manipulez pas le piston, à aucun moment.
- Ne retirez pas le capuchon de l'aiguille de la seringue préremplie tant que vous n'êtes pas prêt à injecter Silapo.
- Enlevez le capuchon de l'aiguille en tenant la seringue, tout en tirant le capuchon de l'aiguille avec précaution sans le tourner. Ne poussez pas le piston, ne touchez pas l'aiguille et ne secouez pas la seringue.
- Pincez la peau entre votre pouce et votre index afin de créer un pli, sans l'écraser.
- Piquez l'aiguille complètement. Votre médecin ou votre infirmier/ère vous a montré comment procéder.
- Appuyez sur le piston, en tenant la collerette entre vos doigts, jusqu'à ce que toute la dose soit injectée. Le dispositif de sécurité de l'aiguille NE s'activera PAS tant que TOUTE la dose n'aura pas été injectée.



- Retirez l'aiguille de votre peau, puis relâchez le piston et laissez remonter la seringue jusqu'à ce que l'aiguille soit entièrement protégée.
- La seringue se bloque dans cette position.



- Quand l'aiguille est retirée de votre peau, il se peut que vous saigniez. Ceci est normal. Vous pourrez alors presser dessus un coton imbibé d'antiseptique pendant quelques secondes.
- Jetez votre seringue usagée dans un conteneur conçu à cet effet. N'essayez pas de remettre le capuchon protecteur de l'aiguille.
- Ne jetez jamais vos seringues usagées à la poubelle.

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

Si vous pensez avoir pris trop de Silapo, prévenez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère. Il est peu probable qu'un surdosage de Silapo entraîne des effets indésirables.

Si vous oubliez d'utiliser Silapo

Effectuez l'injection suivante dès que vous vous en souvenez. Si vous êtes à moins d'un jour de votre prochaine injection, ne faites pas l'injection oubliée et continuez le traitement selon le calendrier normal. Ne doublez pas les injections pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous êtes atteint(e) d'hépatite C et si vous recevez un traitement par interféron et ribavirine

Vous devez en parler avec votre médecin car l'association de Silapo avec un interféron et la ribavirine a entraîné, dans de rares cas, une perte des effets médicamenteux et l'apparition d'une maladie appelée érythroblastopénie, une forme sévère d'anémie. Silapo n'est pas approuvé dans la prise en charge de l'anémie associée à l'hépatite C.

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

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.

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

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.

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. Les maux de tête**, en particulier les maux de tête violents et soudains de type migraineux, **la confusion mentale ou les crises convulsives** peuvent être les signes d'une soudaine augmentation de votre pression artérielle. Cela nécessite un traitement urgent. Une pression artérielle élevée peut nécessiter un traitement médical (ou un ajustement de la posologie de votre traitement antihypertenseur).
- **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**
- **Eruptions cutanées pouvant résulter d'une réaction allergique.**
- **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.

- **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).
- **Crises convulsives.**
- **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.

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 la boîte et sur l'étiquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Vous pouvez sortir Silapo du réfrigérateur et le maintenir à température ambiante (sans dépasser 25 °C) pendant 3 jours au maximum. Une fois que la seringue a été sortie du réfrigérateur et a atteint la température ambiante (jusqu'à 25 °C), elle doit être utilisée dans les 3 jours ou être éliminée.

Ne pas congeler ni agiter.

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

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que le scellage est cassé ou si le liquide est coloré ou si vous pouvez voir des particules en suspension. Si vous observez l'un de ces cas, éliminez le médicament.

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 zéta (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 zéta (érythropoïétine humaine recombinante). La solution contient 3 333 UI d'époétine zéta 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 zéta (érythropoïétine humaine recombinante). La solution contient 3 333 UI d'époétine zéta 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 zéta (érythropoïétine humaine recombinante). La solution contient 3 333 UI d'époétine zéta 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 zéta (érythropoïétine humaine recombinante). La solution contient 10 000 UI d'époétine zéta 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 zéta (érythropoïétine humaine recombinante). La solution contient 10 000 UI d'époétine zéta 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 zéta (érythropoïétine humaine recombinante). La solution contient 10 000 UI d'époétine zéta 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 zéta (érythropoïétine humaine recombinante). La solution contient 10 000 UI d'époétine zéta 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 zéta (érythropoïétine humaine recombinante). La solution contient 10 000 UI d'époétine zéta 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 zéta (érythropoïétine humaine recombinante). La solution contient 40 000 UI d'époétine zéta 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 zéta (érythropoïétine humaine recombinante). La solution contient 40 000 UI d'époétine zéta 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 zéta (érythropoïétine humaine recombinante). La solution contient 40 000 UI d'époétine zéta 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 zéta (voir "Que contient Silapo").

Une boîte contient 1, 4 ou 6 seringues préremplies, avec ou sans dispositif de sécurité de l'aiguille.

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>.