

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION

EPREX 10 000 UI/ml, solution injectable en seringue préremplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE

Epoétine alfa (R-Hu EPO).....10 000 UI ou 84 microgrammes par ml

Une seringue préremplie de 0,5 ml contient :
époétine alfa (R-Hu EPO) : 42,0 microgrammes quantité correspondant à 5 000 UI

Une seringue préremplie de 0,6 ml contient :
époétine alfa (R-Hu EPO) : 50,4 microgrammes quantité correspondant à 6 000 UI

Une seringue préremplie de 0,7 ml contient :
époétine alfa (R-Hu EPO) : 58,8 microgrammes quantité correspondant à 7 000 UI

Une seringue préremplie de 0,8 ml contient :
époétine alfa (R-Hu EPO) : 67,2 microgrammes quantité correspondant à 8 000 UI

Une seringue préremplie de 0,9 ml contient :
époétine alfa (R-Hu EPO) : 75,6 microgrammes quantité correspondant à 9 000 UI

Une seringue préremplie de 1 ml contient :
époétine alfa (R-Hu EPO) : 84,0 microgrammes quantité correspondant à 10 000 UI

Excipients : Cf 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en seringue préremplie

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Traitement de l'anémie secondaire à une insuffisance rénale chronique chez les enfants et les patients adultes hémodialysés et les patients adultes en dialyse péritonéale.
- Traitement de l'anémie sévère d'origine rénale accompagnée de symptômes cliniques chez les patients adultes insuffisants rénaux non encore dialysés.
- Traitement de l'anémie et réduction des besoins transfusionnels chez les patients adultes traités par chimiothérapie pour des tumeurs solides, des lymphomes malins ou

des myélomes multiples et à risque de transfusion en raison de leur état général (par exemple état cardiovasculaire, anémie pré-existante au début de la chimiothérapie).

- EPREX peut être utilisé pour augmenter les dons de sang autologue chez des malades participant à un programme de transfusions autologues différées. L'utilisation dans cette indication doit tenir compte du risque accru d'accidents thromboemboliques.

Le traitement est indiqué chez les malades présentant une anémie modérée (Hb : 10-13 g/dl soit 6,21-8,07 mmol/l) et sans carence martiale, s'il n'existe pas ou peu de méthodes d'épargne du sang lorsqu'une intervention chirurgicale programmée importante nécessite de grandes quantités de sang (4 unités de sang ou plus chez les femmes et 5 unités de sang ou plus chez les hommes).

- EPREX peut être utilisé pour réduire l'exposition aux transfusions de sang homologue chez les patients adultes, sans carence martiale, devant subir une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée, ayant un risque présumé important de complications transfusionnelles. L'utilisation devra être réservée aux patients ayant une anémie modérée (par exemple Hb : 10-13 g/dl) qui n'ont pas accès à un programme de prélèvement autologue différé et chez lesquels on s'attend à des pertes de sang modérées (900 à 1800 ml).

Les bonnes pratiques de gestion du sang doivent toujours être appliquées dans le contexte chirurgical.

4.2 Posologie et mode d'administration

Mode d'emploi

Comme pour tout produit injectable, vérifier qu'il n'y a ni particules en suspension ni changement de coloration.

a) Injection par voie intraveineuse : en 1 à 5 minutes au moins, selon la dose totale. Chez les patients en hémodialyse, l'injection devra être faite à la suite de la dialyse dans l'aiguille à fistule, et suivie d'un rinçage par 10 ml de soluté isotonique afin d'assurer le passage correct du produit dans la circulation.

Une injection plus lente est préférable chez les patients qui auraient présenté des symptômes pseudo-grippaux.

Ne pas administrer en perfusion intraveineuse, ni en mélange avec d'autres médicaments.

b) Injection par voie sous-cutanée : on ne doit généralement pas excéder un volume maximal de 1 ml par site d'injection. En cas de volume plus important, utiliser plus d'un site d'injection.

Les injections se font au niveau des membres ou de la paroi abdominale antérieure.

Patients en insuffisance rénale chronique

Chez les patients en insuffisance rénale chronique, le produit doit être uniquement administré par voie intraveineuse (cf. Sections « Contre-indications » et « Mises en garde et précautions particulières d'emploi - Erythroblastopénie »).

Le taux d'hémoglobine cible est de 10 à 12 g/dl (6,2 - 7,5 mmol/l) sauf pour les enfants

pour lesquels le taux d'hémoglobine doit être compris entre 9,5 et 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l).

Chez les patients insuffisants rénaux chroniques et présentant des signes cliniques d'ischémie myocardique ou d'insuffisance cardiaque congestive, le taux d'hémoglobine durant la phase d'entretien ne doit pas dépasser la limite supérieure des intervalles cibles.

L'état des réserves en fer devra être évalué avant et pendant le traitement et une supplémentation en fer doit être administrée en cas de besoin. Par ailleurs, avant de commencer le traitement par époétine alfa, il faut éliminer d'autres causes d'anémies, telles qu'un déficit en B12 ou en folate. L'absence de réponse au traitement par époétine alfa doit faire rechercher les causes. Celles-ci peuvent être : déficits en fer, folate ou vitamine B12 ; intoxication par l'aluminium ; infections intercurrentes ; syndromes inflammatoires ou traumatismes ; saignements occultes ; hémolyse et fibrose médullaire de quelque origine qu'elles soient.

Patients Adultes en hémodialyse

Chez les patients adultes en hémodialyse, le produit doit être administré uniquement par voie intraveineuse (cf. Sections « Contre-indications » et « Mises en garde et précautions particulières d'emploi - Erythroblastopénie »).

Le traitement est divisé en deux phases :

- Phase correctrice

50 UI/kg 3 fois par semaine, par voie IV.

Si un ajustement des doses est nécessaire, il est recommandé de procéder par palier d'au moins 4 semaines. A chaque palier, l'augmentation ou la diminution de dose préconisée est de 25 UI/kg 3 fois par semaine.

- Phase d'entretien

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

Les données cliniques disponibles indiquent que les patients dont le taux d'hémoglobine de départ est très bas (inférieur à 6 g/dl ou 3,75 mmol/l) peuvent avoir besoin de doses d'entretien plus importantes que ceux dont l'anémie initiale est moins sévère (supérieure à 8 g/dl ou 5 mmol/l).

Enfants en hémodialyse

Chez les enfants en hémodialyse, le produit doit être administré uniquement par voie intraveineuse (cf. Sections « Contre-indications » et « Mises en garde et précautions particulières d'emploi - Erythroblastopénie »).

Le traitement est divisé en deux phases :

- Phase correctrice

50 UI/kg 3 fois par semaine par voie intraveineuse. Si un ajustement des doses est nécessaire, il est recommandé de procéder par palier de 25 UI/kg 3 fois par semaine en respectant un

intervalle d'au moins 4 semaines entre chaque ajustement, jusqu'à atteindre le but désiré.

- Phase d'entretien

Généralement les enfants de moins de 30 kg nécessitent des doses d'entretien plus importantes que ceux de plus de 30 kg et que les adultes. A titre d'exemple, les doses d'entretien suivantes ont été utilisées dans les essais cliniques, après 6 mois de traitement :

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

Les données cliniques disponibles suggèrent que les patients dont le taux d'hémoglobine initial est très bas (inférieur à 6,8 g/dl ou 4,25 mmol/l) peuvent avoir besoin de doses d'entretien plus importantes que ceux dont l'hémoglobine initiale est plus élevée (supérieure à 6,8 g/dl ou 4,25 mmol/l).

Patients adultes insuffisants rénaux non encore dialysés

EPREX doit être administré uniquement par voie intraveineuse (cf. Sections « Contre-indications » et « Mises en garde et précautions particulières d'emploi - Erythroblastopénie »).

Le traitement est divisé en deux phases :

- Phase correctrice

La posologie initiale est de 50 UI/kg 3 fois par semaine, suivie si nécessaire d'une augmentation des doses de 25 UI/kg (3 fois par semaine) jusqu'à atteindre le but désiré (par palier d'au moins 4 semaines).

- Phase d'entretien

La posologie est ajustée pour maintenir l'hémoglobine au taux désiré : hémoglobine entre 10 et 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l) (dose d'entretien entre 17 et 33 UI/kg 3 fois par semaine).

La posologie maximale ne devrait pas excéder 200 UI/kg 3 fois par semaine.

Patients adultes en dialyse péritonéale

EPREX doit être administré uniquement par voie intraveineuse (cf. Sections « Contre-indications » et « Mises en garde et précautions particulières d'emploi - Erythroblastopénie »).

Le traitement est divisé en deux phases :

- Phase correctrice

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

- Phase d'entretien

La posologie est ajustée pour maintenir l'hémoglobine au taux désiré : Hb entre 10-12 g/dl (6,2 -7,5 mmol/l) (dose d'entretien entre 25 et 50 UI/kg 2 fois par semaine en 2 injections identiques).

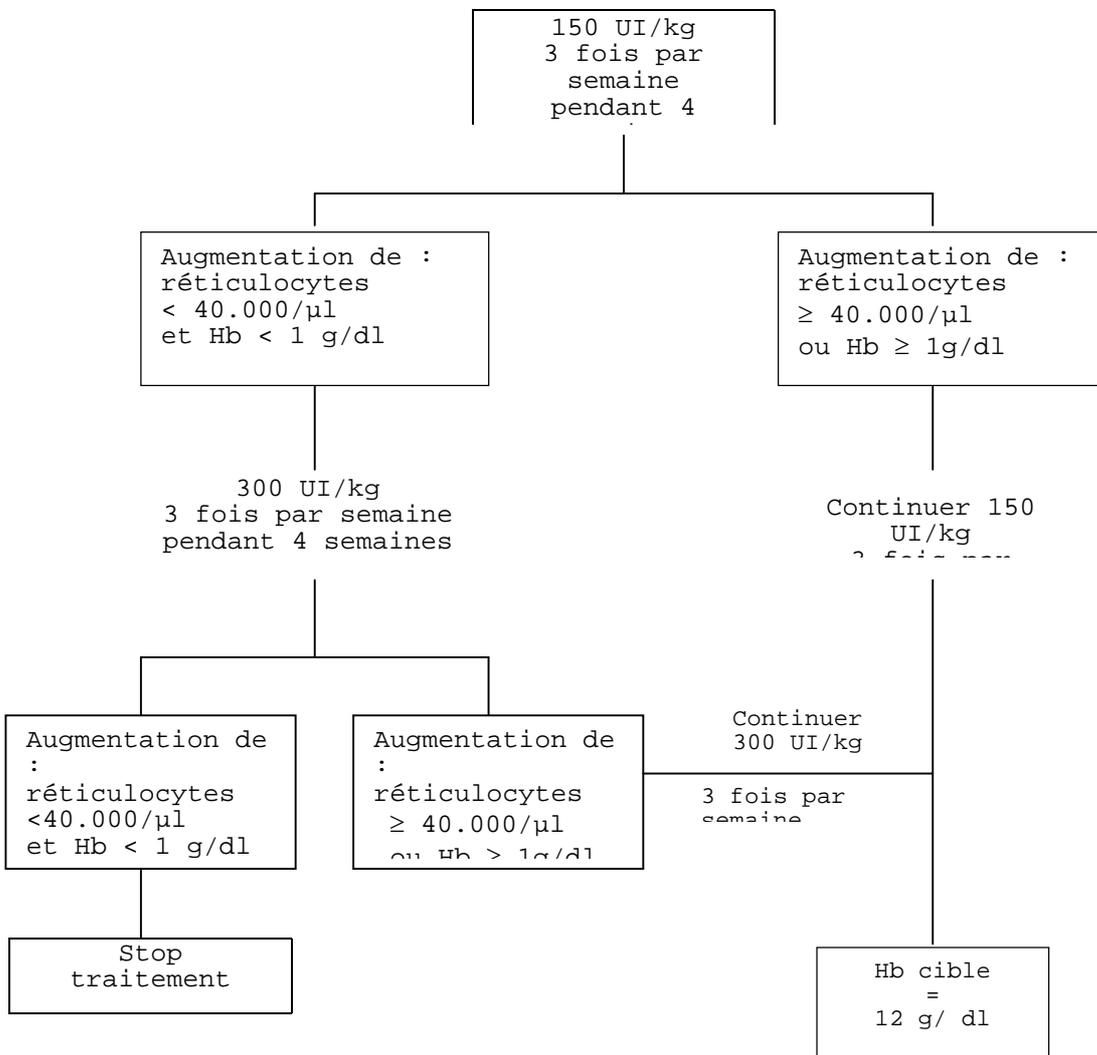
Patients cancéreux adultes recevant une chimiothérapie

La voie sous-cutanée doit être la voie utilisée.

Epoétine alfa doit être administrée à des patients ayant une anémie (hémoglobine inférieure à 10,5 g/dl ou 6,5 mmol/l à titre indicatif).

Le taux d'hémoglobine à atteindre est d'environ 12 g/dl (7,5 mmol/l).

La dose initiale est de 150 UI/kg administrée par voie sous-cutanée 3 fois par semaine. Si l'hémoglobine a augmenté d'au moins 1 g/dl (0,62 mmol/l), ou si les réticulocytes ont augmenté d'au moins 40.000/ μ l par rapport aux valeurs initiales après 4 semaines de traitement, la dose doit rester à 150 UI/kg. Si l'augmentation de l'hémoglobine est inférieure à 1 g/dl (inférieure à 0,62 mmol/l) et si les réticulocytes ont augmenté de moins de 40.000/ μ l par rapport aux valeurs initiales, augmenter la dose à 300 UI/kg. Si après 4 semaines supplémentaires de traitement à 300 UI/kg, l'hémoglobine a augmenté d'au moins 1 g/dl (au moins 0,62 mmol/l) ou les réticulocytes ont augmenté d'au moins 40.000/ μ l, la dose de 300 UI/kg doit être maintenue. Cependant, si l'hémoglobine a augmenté de moins de 1 g/dl (moins de 0,62 mmol/l) et les réticulocytes ont augmenté de moins de 40.000/ μ l par rapport aux valeurs initiales, la réponse est improbable et le traitement doit être arrêté. Le schéma thérapeutique proposé est décrit ci-après.



Adaptation des doses

Une augmentation de l'hémoglobine de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) par mois ou un taux d'hémoglobine supérieur à 14 g/dl (8,7 mmol/l) doivent être impérativement évités.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) par mois, réduire la dose d'époétine alfa d'environ 25 % - 50 % selon le niveau d'augmentation du taux d'hémoglobine.

Si le taux d'hémoglobine dépasse 14 g/dl (8,7 mmol/l) interrompre le traitement jusqu'à ce que le taux s'abaisse au-dessous de 12 g/dl (7,5 mmol/l) et reprendre le traitement par époétine alfa à une dose de 25 % inférieure à la dose précédente.

Epoétine alfa doit continuer à être administré pendant un mois après la fin de la chimiothérapie.

Patients adultes en chirurgie participant à un programme de prélèvement autologue différé

La voie intraveineuse doit être utilisée. Lors des prélèvements sanguins, époétine alfa doit être administrée après la fin du prélèvement de sang.

La posologie d'époétine alfa chez les patients ayant une anémie modérée (hématocrite entre 33 et 39 %) qui doivent donner au moins 4 unités de sang, est de 600 UI/kg 2 fois par semaine pendant 3 semaines avant l'intervention. En utilisant cette posologie, il a été possible d'obtenir au moins 4 unités de sang chez 81 % des patients traités par époétine alfa comparés à 37 % des patients du groupe placebo. Époétine alfa a réduit les risques d'exposition au sang homologue de 50 % par comparaison aux patients ne recevant pas époétine alfa.

Tous les patients traités par époétine alfa doivent recevoir une supplémentation en fer appropriée (par exemple 200 mg par jour de fer élément per os) pendant toute la durée du traitement par époétine alfa. La supplémentation en fer devra commencer le plus tôt possible, voire même plusieurs semaines avant le début du prélèvement autologue, afin d'atteindre des réserves en fer importantes avant de commencer le traitement par époétine alfa.

Patients adultes devant bénéficier d'une chirurgie orthopédique majeure programmée

La voie sous-cutanée doit être utilisée.

La dose recommandée est de 600 UI/kg d'époétine alfa, une fois par semaine pendant les 3 semaines (jours - 21, - 14, -7) précédant l'intervention chirurgicale et le jour de l'intervention. Dans le cas où la période d'intervention doit être réduite pour des raisons médicales à moins de 3 semaines, l'époétine alfa doit être administrée à la dose de 300 UI/kg tous les jours, pendant 10 jours consécutifs avant l'intervention, le jour de l'intervention et pendant les 4 jours suivant l'intervention. Lors du bilan biologique pré-opératoire, si le taux d'hémoglobine atteint 15 g/dl ou plus, l'administration d'époétine alfa doit être arrêtée et les doses ultérieures initialement prévues ne doivent pas être administrées.

Il faut s'assurer que les patients ne sont pas déficients en fer à l'instauration du traitement.

Tous les patients traités par époétine alfa doivent recevoir une supplémentation en fer appropriée (par exemple 200 mg de fer élément per os) pendant toute la durée du traitement par époétine alfa. Si possible, la supplémentation en fer devra être commencée avant le traitement par époétine alfa, pour constituer des réserves en fer suffisantes.

4.3 Contre-indications

La voie sous-cutanée n'est contre-indiquée que chez les patients en insuffisance rénale chronique (cf. Sections « Mises en garde et précautions particulières d'emploi - Erythroblastopénie » et « Effets indésirables »).

Les patients ayant développé une érythroblastopénie à la suite d'un traitement par une érythropoïétine ne doivent pas être traités par EPREX ou par toute autre érythropoïétine (cf. Sections « Mises en garde et précautions particulières d'emploi - Erythroblastopénie »).

- Hypertension non contrôlée.
- Toutes les contre-indications associées à un programme de prélèvement autologue différé doivent être respectées chez les patients qui reçoivent époétine alfa au cours d'un tel programme.
- Hypersensibilité connue à l'un des composants du produit.
- L'utilisation d'époétine alfa, chez les patients devant bénéficier d'une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée et ne participant pas à un programme de prélèvement autologue différé, est contre-indiquée chez les patients présentant une pathologie vasculaire sévère coronarienne, carotidienne, des artères périphériques ou cérébrales, y compris chez les patients présentant des antécédents récents d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral.
- Chez les patients qui, quelle qu'en soit la raison, ne peuvent pas recevoir une prophylaxie antithrombotique appropriée.

4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi

Les taux d'hémoglobine doivent être régulièrement mesurés chez les patients insuffisants rénaux chroniques ou cancéreux jusqu'à ce qu'un taux stable soit atteint, et périodiquement par la suite.

Chez les patients insuffisants rénaux chroniques, le taux d'hémoglobine doit augmenter d'environ 1 g/dl (0,62 mmol/l) par mois et ne pas dépasser 2 g/dl/mois (1,25 mmol/l) afin de minimiser les risques d'hypertension.

Des cas d'érythroblastopénies ont été rapportés chez des patients en insuffisance rénale chronique traités avec EPREX par voie sous-cutanée. Chez ces patients, EPREX doit être uniquement administré par voie intraveineuse. Chez la plupart de ces patients, des anticorps anti-érythropoïétines ont été observés. Chez les patients présentant une perte soudaine d'efficacité, les causes habituelles d'absence de réponse doivent être recherchées et éliminées (ex : déficience en fer, folate ou vitamine B12, intoxication à l'aluminium, infection, inflammation, perte sanguine et hémolyse). Si aucune cause n'est retrouvée, un myélogramme doit être envisagé. Si une érythroblastopénie est diagnostiquée, le traitement par EPREX doit être immédiatement arrêté et une recherche d'anticorps anti-érythropoïétines doit être envisagée. Les patients ne doivent pas être traités par une autre érythropoïétine compte tenu d'une réaction croisée entre les anticorps anti-érythropoïétines et les autres érythropoïétines. Les autres causes d'érythroblastopénie doivent être exclues et un traitement approprié institué (cf. Sections « Posologie et mode d'administration » et « Contre-indications »).

Chez les patients en insuffisance rénale chronique, il est recommandé d'effectuer régulièrement une numération des réticulocytes afin de détecter la survenue éventuelle d'une perte d'efficacité du traitement.

Chez tous les patients traités par époétine alfa, la tension artérielle doit être suivie étroitement et contrôlée de façon appropriée. Epoétine alfa doit être utilisé avec précaution en présence d'une hypertension non ou insuffisamment traitée ou difficilement contrôlable. Il peut être nécessaire d'instaurer ou d'augmenter le traitement anti-hypertenseur. Si la pression artérielle ne peut être contrôlée, le traitement par époétine alfa doit être interrompu.

Epoétine alfa doit également être utilisé avec précaution en présence d'épilepsie ou d'insuffisance hépatique chronique.

Une hyperkaliémie a été observée dans des cas isolés. Chez les patients insuffisants rénaux chroniques, la correction de l'anémie peut entraîner une augmentation de l'appétit et de l'apport en potassium et en protéines. Il peut s'avérer nécessaire d'ajuster périodiquement les modalités de prescription de la dialyse pour maintenir l'urée, la créatinine et le potassium aux taux désirés. Le ionogramme sanguin doit être suivi chez les patients insuffisants rénaux chroniques. En cas d'hyperkaliémie (ou d'augmentation de la kaliémie), l'arrêt d'époétine alfa jusqu'à correction de l'hyperkaliémie peut être envisagé.

Lors d'un traitement par époétine alfa, on peut également observer une augmentation modeste mais dose-dépendante du chiffre des plaquettes, dans les limites de la normale. Celle-ci régresse avec la poursuite du traitement. Il est conseillé de surveiller le chiffre des plaquettes à intervalles réguliers pendant les 8 premières semaines de traitement.

Lors d'un traitement par époétine alfa, l'augmentation de l'hématocrite rend souvent nécessaire d'augmenter les doses d'héparine pendant l'hémodialyse. La coagulation 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 époétine alfa, chez les patients insuffisants rénaux non encore dialysés, n'accélère pas l'évolution de l'insuffisance rénale.

Toutes les autres causes d'anémie (déficit en fer, hémolyse, pertes sanguines, déficit en vitamine B12 ou en folate) doivent être prises en compte et traitées avant d'initier le traitement par époétine alfa. Dans la plupart des cas, les taux de ferritine sérique chutent parallèlement à l'augmentation de l'hématocrite. Afin d'obtenir, une réponse optimale au traitement par époétine alfa, il faut s'assurer que les réserves en fer sont suffisantes :

- une supplémentation en fer est recommandée chez les patients insuffisants rénaux chroniques ayant des taux de ferritine sérique inférieurs à 100 ng/ml, sur la base de 200-300 mg/jour de fer per os (100-200 mg/jour pour l'enfant).
- un traitement substitutif en fer de 200 à 300 mg/jour par voie orale est recommandé chez tous les patients cancéreux dont le coefficient de saturation de transferrine est inférieur à 20 %.

Chez les patients cancéreux l'ensemble de ces autres facteurs d'anémie pré-cités doivent être aussi soigneusement examinés avant de décider de doubler la posologie d'époétine alfa.

Lorsque l'on évalue le caractère approprié d'un traitement par époétine alfa chez les patients cancéreux recevant une chimiothérapie (patient à risque d'être transfusé), il faut tenir compte du fait que l'apparition des globules rouges suit l'administration de l'érythropoïétine avec un délai de 2 à 3 semaines.

Chez les patients cancéreux recevant une chimiothérapie, dans le cas où l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2g/dl/mois ou dans le cas où le taux d'hémoglobine est supérieur à 14g/dl, l'adaptation de la posologie décrite dans la section « Posologie et mode d'administration » doit être minutieusement respectée afin de minimiser le risque de survenue d'événements thrombotiques. (cf. Section. « Posologie et mode d'administration - adaptation des doses »).

Toutes les mises en garde et précautions particulières d'emploi associées à un programme de prélèvement autologue différé doivent être respectées chez les patients recevant époétine alfa en particulier le remplacement en routine du volume prélevé.

Chez les patients devant bénéficier d'une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée, la cause de l'anémie doit être établie et traitée, si possible, avant l'instauration du traitement par époétine alfa.

Les événements thromboemboliques peuvent être un risque éventuel dans cette population et cette éventualité doit être soigneusement évaluée en fonction du bénéfice du traitement attendu chez ces patients.

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 chez ces patients, particulièrement chez ceux ayant une pathologie cardio-vasculaire sous-jacente.

De plus, des précautions particulières doivent être prises chez les patients à risque de développer des thromboses veineuses profondes.

Enfin, chez les patients ayant un taux initial d'hémoglobine supérieur à 13 g/dl, la possibilité que le traitement par époétine alfa soit associé à un risque accru d'événements thromboemboliques post-opératoires, ne peut être exclue. En conséquence, l'époétine alfa ne doit pas être utilisé chez les patients qui ont un taux d'hémoglobine initial supérieur à 13 g/dl.

Chez les patients insuffisants rénaux chroniques et présentant des signes cliniques d'ischémie myocardique ou d'insuffisance cardiaque congestive, le taux d'hémoglobine durant la phase d'entretien ne doit pas dépasser la limite supérieure des intervalles recommandés dans la section « Posologie et mode d'administration ».

Effet potentiel en tant que facteur de croissance

L'époétine alfa est un facteur de croissance qui stimule essentiellement la production de globules rouges. Cependant la possibilité qu'époétine alfa puisse agir comme facteur de croissance de tout type de tumeur, en particulier des tumeurs myéloïdes, ne peut pas être exclue.

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

Il n'existe aucune donnée qui indique une éventuelle interaction d'époétine alfa avec le métabolisme d'autres médicaments. Cependant, étant donné que la ciclosporine se lie aux hématies, une interaction demeure possible. Si l'époétine alfa est administrée en association avec la ciclosporine, les taux sanguins de ciclosporine doivent être surveillés et la dose de ciclosporine ajustée en fonction de l'augmentation de l'hématocrite.

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

4.6 Grossesse et allaitement

Chez l'animal, il a été démontré que l'époétine alfa, à une dose hebdomadaire d'environ 20 fois supérieure à la dose hebdomadaire conseillée chez l'homme, diminuait le poids foetal, retardait l'ossification et augmentait la mortalité foetale. Ces modifications seraient secondaires à la diminution de la prise de poids chez la mère. Il n'existe aucune étude spécifique et contrôlée chez la femme enceinte. En conséquence :

- Chez l'insuffisant rénal chronique, l'époétine alfa ne doit être utilisé en cas de grossesse que si le bénéfice escompté justifie le risque potentiel pour le foetus.
- L'utilisation d'époétine alfa n'est pas recommandée chez les patientes enceintes ou allaitant, participant à un programme de prélèvement autologue différé avant chirurgie.

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

Sans objet.

4.8 Effets indésirables

- Généralités

Des rashes cutanés non spécifiques ont été décrits lors de l'utilisation d'époétine alfa.

Des symptômes grippaux tels que céphalées, douleurs articulaires, sensation de faiblesse, vertiges et asthénie peuvent survenir, en particulier en début de traitement.

L'apparition d'une thrombocytose est rare (cf. Section « Mises en garde et précautions particulières d'emploi »).

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

L'effet secondaire le plus fréquent lors du traitement par époétine alfa est une augmentation dose-dépendante de la pression artérielle ou l'aggravation d'une hypertension pré-existante. Cette augmentation de la pression artérielle peut être traitée médicalement. Par ailleurs, une surveillance de la pression artérielle est conseillée en particulier en début de traitement.

Les réactions suivantes peuvent également survenir chez certains patients normaux ou hypotensifs : crise hypertensive avec symptômes à type d'encéphalopathie (c'est-à-dire céphalée et confusion mentale) et crises tonico-cloniques généralisées, nécessitant un traitement médical immédiat et la prise en charge en soins intensifs. Des céphalées à type de migraines violentes et à début brutal peuvent être un signal d'alarme.

La fistule peut se thromboser, en particulier chez les patients ayant tendance à l'hypotension ou présentant des complications au niveau de leur fistule artérioveineuse (c'est-à-dire sténoses, anévrismes, etc.). La révision précoce de la fistule avec une

prophylaxie antithrombotique par administration d'acide acétylsalicylique, par exemple, est conseillée chez de tels patients.

De rares cas d'érythroblastopénie ont été rapportés chez des patients atteints d'insuffisance rénale chronique traités par EPREX ou d'autres érythropoïétines pendant plusieurs mois ou plusieurs années. Chez la plupart de ces patients, des anticorps anti-érythropoïétines ont été observés. (cf. Sections « Contre-indications et « Mises en garde et précautions particulières d'emploi - Erythroblastopénie »).

- Patients cancéreux adultes anémiques traités par chimiothérapie

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

- Patients participant à un programme de prélèvement autologue différé avant chirurgie

Indépendamment du traitement par époétine alfa, des accidents thrombo-vasculaires peuvent survenir du fait des prélèvements sanguins itératifs chez des patients présentant une maladie cardio-vasculaire sous-jacente et subissant une intervention chirurgicale. Pour cette raison, il est conseillé, chez ces patients, de compenser systématiquement le volume prélevé.

- Patients devant bénéficier d'une chirurgie orthopédique majeure programmée

Chez les patients devant bénéficier d'une chirurgie orthopédique majeure programmée et ayant un taux initial d'hémoglobine de 10 à 13 g/dl, l'incidence des événements thromboemboliques (dont la plupart étaient des thromboses veineuses profondes), dans l'ensemble des essais cliniques, s'est avéré être similaire dans les différents groupes traités par époétine alfa et dans le groupe placebo. Néanmoins, l'expérience clinique est limitée.

De plus, chez les patients ayant une hémoglobine initiale supérieure à 13 g/dl, la possibilité que le traitement par époétine alfa puisse être associé à une augmentation du risque d'événements thrombo-emboliques post-opératoires n'est pas exclue.

4.9 Surdosage

La marge thérapeutique d'époétine alfa est très large. Un surdosage d'époétine alfa peut entraîner une exacerbation des effets pharmacologiques de l'hormone. Une saignée peut être pratiquée si un taux excessif d'hémoglobine est atteint. Tout autre traitement médical nécessaire doit être mis en place.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Classification ATC : BO3 X A01.

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

L'érythropoïétine est une glycoprotéine qui stimule la formation d'hématies à partir des cellules souches de la moelle osseuse ; elle agit à ce niveau en tant qu'hormone de différenciation et facteur stimulant les mitoses.

Le poids moléculaire apparent de l'érythropoïétine se situe entre 32.000 et 40.000 daltons. La fraction protéique représente environ 58 % de la molécule et est constituée de 165 acides aminés. Les quatre chaînes glucidiques sont attachées à la protéine par trois liaisons N-glycosidique et une liaison O-glycosidique. L'époétine alfa obtenue par génie génétique, est glycosylée. Sa composition en aminoacides et hydrates de carbone est identique à l'érythropoïétine endogène humaine isolée des urines de patients anémiques. L'époétine alfa est hautement purifiée selon les méthodes de pointe actuelles. En particulier, aux concentrations de principe actif utilisées chez l'homme, on ne peut détecter aucun résidu de la lignée cellulaire utilisée dans sa production.

L'efficacité biologique d'époétine alfa a été démontrée grâce aux différents modèles *in vivo* chez l'animal (rats normaux et anémiques, souris ayant une polyglobulie). Après administration d'époétine alfa, la numération érythrocytaire, le taux d'hémoglobine et le chiffre des réticulocytes augmentent, de même que le taux d'incorporation de ⁵⁹Fe.

Après incubation de cellules nucléées érythroïdes spléniques *in vitro* avec époétine alfa (culture cellulaire de cellules spléniques de souris), il a été observé une augmentation de l'incorporation de ³H - thymidine.

Grâce à des cellules de moelle osseuse humaine en culture, il a pu être démontré que l'époétine alfa stimule spécifiquement l'érythropoïèse sans avoir d'effets sur la leucopoïèse. Aucune action cytotoxique d'époétine alfa sur les cellules de moelle osseuse humaine n'a été détectée.

721 patients cancéreux recevant une chimiothérapie sans platine ont été inclus dans 3 études contrôlées versus placebo. 389 patients présentaient des hémopathies malignes (221 myélomes multiples et 144 lymphomes non hodgkiniens) et 332 patients présentaient des tumeurs solides (172 cancers du sein, 64 cancers gynécologiques, 23 cancers du poumon, 22 cancers de la prostate, 21 cancers gastro-intestinaux et 30 autres types de cancer). Dans 2 larges études en ouvert, 2697 patients cancéreux recevant une chimiothérapie sans platine ont été inclus ; 1895 patients présentaient des tumeurs solides (683 cancers du sein, 260 cancers du poumon, 174 cancers gynécologiques, 300 cancers gastro-intestinaux et 478 autres types de cancer) et 802 présentaient des hémopathies malignes.

Dans une étude prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, conduite chez 375 patients anémiés 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 (par exemple : fatigue, baisse d'énergie et réduction de l'activité) mesurées par les instruments et échelles suivantes : Echelle générale d'évaluation fonctionnelle du traitement de l'anémie du cancer FACT-an, échelle de fatigue FACT-an, et échelle analogue linéaire du cancer (CLAS). Deux autres études, randomisées, contrôlées versus 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.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Par voie intraveineuse

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

Chez l'enfant, la demi-vie est d'environ 6 heures.

Par voie sous-cutanée

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

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

La demi-vie est difficile à évaluer pour la voie sous-cutanée mais elle est estimée à environ 24 heures.

La biodisponibilité de l'époétine alfa injectable par voie sous-cutanée est très inférieure à celle du produit par voie veineuse : environ 20 %.

5.3 Données de sécurité pré-cliniques

Toxicité chronique

Lors de certaines études précliniques de toxicologie chez le chien et le rat, mais pas chez le singe, le traitement par époétine alfa a été associé à une fibrose infra-clinique de la moelle osseuse.

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

Carcinogénicité

Les études de carcinogénicité n'ont pas été réalisées.

Mutagénicité

L'époétine alfa n'a pas entraîné de modifications dans le test d'Ames ni dans le test du Micronucleus.

Etudes de reproduction

Cf. Section 4.6 « Grossesse et l'allaitement ».

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Excipients

Phosphate monosodique dihydraté
Phosphate disodique dihydraté
Chlorure de sodium
Polysorbate 80

Glycine
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de Conservation

18 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température comprise entre +2°C et +8°C (au réfrigérateur) et à l'abri de la lumière. La chaîne du froid doit être strictement respectée jusqu'à l'utilisation du produit.

Ne pas congeler.

Ne pas agiter.

6.5 Nature et contenance du récipient

0,5 ml (5000 UI) de solution en seringue préremplie (verre type I) avec joint de piston recouvert de téflon et aiguille - boîte de 6.

0,6 ml (6000 UI) de solution en seringue préremplie (verre type I) avec joint de piston recouvert de téflon et aiguille - boîte de 6.

0,7 ml (7000 UI) de solution en seringue préremplie (verre type I) avec joint de piston recouvert de téflon et aiguille - boîte de 6.

0,8 ml (8000 UI) de solution en seringue préremplie (verre type I) avec joint de piston recouvert de téflon et aiguille - boîte de 6.

0,9 ml (9000 UI) de solution en seringue préremplie (verre type I) avec joint de piston recouvert de téflon et aiguille - boîte de 6.

1,0 ml (10 000 UI) de solution en seringue préremplie (verre type I) avec joint de piston recouvert de téflon et aiguille - boîte de 6.

6.6 Mode d'emploi. Instructions concernant la manipulation

7. PRÉSENTATION ET NUMÉRO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

354 970-3 : 0,5 ml (5000 UI) de solution en seringue préremplie (verre type I) avec joint de piston recouvert de téflon et aiguille - boîte de 6.

354 972-6 : 0,6 ml (6000 UI) de solution en seringue préremplie (verre type I) avec joint de piston recouvert de téflon et aiguille - boîte de 6.

354 973-2 : 0,7 ml (7000 UI) de solution en seringue préremplie (verre type I) avec joint de piston recouvert de téflon et aiguille - boîte de 6.

354 974-9 : 0,8 ml (8000 UI) de solution en seringue préremplie (verre type I) avec joint de piston recouvert de téflon et aiguille - boîte de 6.

354 975-5 : 0,9 ml (9000 UI) de solution en seringue préremplie (verre type I) avec joint de piston recouvert de téflon et aiguille - boîte de 6.

349 312-1 : 1,0 ml (10 000 UI) de solution en seringue préremplie (verre type I) avec joint de piston recouvert de téflon et aiguille - boîte de 6.

8. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Liste I

Prescription initiale hospitalière d'une durée de un an.

La prescription initiale par un médecin exerçant dans un service de dialyse à domicile est également autorisée.

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

JANSSEN-CILAG SA

1, rue Camille Desmoulins

TSA 91003

92787 ISSY-LES-MOULINEAUX CEDEX 9

10. DATE DE REVISION DU TEXTE : 6 décembre 2002