

## RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DÉNOMINATION

EPREX 40 000 UI/1 ml , solution injectable en flacon

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon de 1,0 ml solution injectable contient :

Epoétine alfa (R-Hu EPO) : 336, 0 microgrammes quantité correspondant à 40 000 UI

Excipients : Cf 6.1

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable

### 4. DONNÉES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

EPREX peut être utilisé pour augmenter les dons de sang autologue chez des malades participant à un programme de transfusion autologue différée.

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 homologues chez les patients adultes, sans carence martiale, devant bénéficier d'une intervention chirurgicale orthopédique programmée, ayant un risque présumé important de complications transfusionnelles.

L'utilisation devra être réservée aux patients ayant une anémie modérée (par exemple Hb : 10-13g/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. 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 adultes en chirurgie participant à un programme de prélèvements autologues différés**

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 qui précèdent l'intervention chirurgicale (aux jours - 21, - 14, -7) et le jour même de l'intervention.

Dans le cas où la période d'intervention doit être, pour des raisons médicales, réduite 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 AMises en garde et précautions particulières d'emploi - Erythroblastopénie@ et AEffets 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 tout autre érythropoïétine (cf. Section AMises en garde et précautions particulières d'emploi - Erythroblastopénie@).

- Hypertension artérielle 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 subir une chirurgie 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 que le taux stable soit atteint, et périodiquement par la suite.

Chez tous les patients traités par époétine alfa, la tension artérielle doit être suivie étroitement et contrôlée de façon appropriée. Epoétine alfa doit être utilisée 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 utilisée avec précaution en présence d'épilepsie et d'insuffisance hépatique chronique.

Pour obtenir une réponse optimum au traitement par époétine alfa, il faut assurer de réserves en fer appropriées et exclure tout déficit en acide folique et en vitamine B12 avant le début du traitement. Dans la plupart des cas, le taux de ferritine sérique baisse parallèlement à l'augmentation de l'hématocrite.

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.

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 attendu du traitement 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, époétine alfa ne doit pas être utilisée chez les patients qui ont un taux d'hémoglobine initial supérieur à 13 g/dl.

Des cas d'érythroblastopénie 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-érythropoïétine et les autres érythropoïétines. Les autres causes d'érythroblastopénie doivent être exclues et un traitement approprié institué (cf. Sections APosologie et mode d'administration et AContre-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.

### **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 ou la prolifération hématologique des échantillons de biopsies tumorales *in vitro*.

#### **4.6 Utilisation pendant la grossesse et l'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, 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 ou à utiliser des machines**

Sans objet.

#### **4.8 Effets indésirables**

##### Généralités

Des éruptions cutanées non spécifiques ont été décrites 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 A Précautions particulières d'emploi).

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 A Mises en garde et précautions particulières d'emploi - Erythroblastopénie).

##### 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 subir 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 l'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 thromboemboliques post-opératoires ne peut être exclue.

#### 4.9 Surdosage

La marge thérapeutique d'époétine alfa est très large. Un surdosage d'époétine alpha 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 : B03 X A01 - AUTRES ANTI-ANEMIQUES/ERYTHROPOIETINE (B : sang et organes hématopoïétiques).

#### 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 Fe<sup>59</sup>.

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 <sup>3</sup>H-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.

Comme les autres facteurs de croissance hématopoïétiques, l'époétine alfa a montré *in vitro* des propriétés de stimulation sur des cellules endothéliales humaines. Après plus de 10 ans d'expérience, aucune conséquence clinique n'a été observée.

## 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.

### Par voie sous-cutanée

Après injection sous-cutanée, les taux sériques d'époétine alfa sont largement inférieurs aux taux obtenus après injection par voie 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.

### Etude de reproduction

Voir Section 4.6 "Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement".

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Phosphate monosodique dihydraté  
Phosphate disodique dihydraté  
Chlorure de sodium  
Glycine  
Polysorbate 80  
Eau pour préparations injectables

### **6.2 Incompatibilités**

Ne pas administrer par perfusion intraveineuse ni en mélange avec d'autres produits en solution.

### **6.3 Durée de conservation**

2 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température 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**

1 ml de solution injectable en flacon (verre) ; boîte de 1

1 ml de solution injectable en flacon (verre) ; boîte de 4

1 ml de solution injectable en flacon (verre) ; boîte de 6

### **6.6 Mode d'emploi. Instructions concernant la manipulation**

## **7. PRÉSENTATION ET NUMÉRO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE**

349 356-9 : 1 ml de solution injectable en flacon (verre) ; boîte de 1  
349 357-5 : 1 ml de solution injectable en flacon (verre) ; boîte de 4  
349 358-1 : 1 ml de solution injectable en flacon (verre) ; boîte de 6

## **8. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Liste I

Prescription initiale hospitalière valable un an.

## **9. TITULAIRE DE L'AMM**

JANSSEN-CILAG SA  
1, rue Camille Desmoulins  
TSA 91003  
92787 ISSY-LES-MOULINEAUX CEDEX 9

## **10. DATE DE RÉVISION DU TEXTE : 6 décembre 2002**