RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

EPREX 1.000 UI/0,5 ml solution injectable en seringue préremplie
EPREX 2.000 UI/0,5 ml solution injectable en seringue préremplie
EPREX 3.000 UI/0,3 ml solution injectable en seringue préremplie
EPREX 4.000 UI/0,4 ml solution injectable en seringue préremplie
EPREX 5.000 UI/0,5 ml solution injectable en seringue préremplie
EPREX 6.000 UI/0,6 ml solution injectable en seringue préremplie
EPREX 8.000 UI/0,8 ml solution injectable en seringue préremplie
EPREX 10.000 UI/1,0 ml solution injectable en seringue préremplie
EPREX 20.000 UI/0,5 ml solution injectable en seringue préremplie
EPREX 30.000 UI/0,75 ml solution injectable en seringue préremplie
EPREX 40.000 UI/1,0 ml solution injectable en seringue préremplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

EPREX 1.000 UI/0,5 ml solution injectable en seringue préremplie
Epoétine alfa 2.000 UI/ml (16,8 microgrammes par ml), produite sur cellules ovariennes de hamster chinois au moyen de la technologie de l'ADN recombinant.

Une seringue préremplie de 0,5 ml contient 1.000 UI (8,4 microgrammes) d'époétine alfa

EPREX 2.000 UI/0,5 ml solution injectable en seringue préremplie
Epoétine alfa 4.000 UI/ml (33,6 microgrammes par ml), produite sur cellules ovariennes de hamster chinois au moyen de la technologie de l'ADN recombinant.

Une seringue préremplie de 0,5 ml contient 2.000 UI (16,8 microgrammes) d'époétine alfa

EPREX 3.000 UI/0,3 ml ; 4.000 UI/0,4 ml ; 5.000 UI/0,5 ml ; 6.000 UI/0,6 ml ; 8.000 UI/0,8 ml ; 10.000 UI/1,0 ml solution injectable en seringue préremplie
Epoétine alfa 10.000 UI/ml (84,0 microgrammes par ml), produite sur cellules ovariennes de hamster chinois au moyen de la technologie de l'ADN recombinant.

Une seringue préremplie de 0,3 ml contient 3.000 UI (25,2 microgrammes) d'époétine alfa
Une seringue préremplie de 0,4 ml contient 4.000 UI (33,6 microgrammes) d'époétine alfa
Une seringue préremplie de 0,5 ml contient 5.000 UI (42,0 microgrammes) d'époétine alfa
Une seringue préremplie de 0,6 ml contient 6.000 UI (50,4 microgrammes) d'époétine alfa
Une seringue préremplie de 0,8 ml contient 8.000 UI (67,2 microgrammes) d'époétine alfa
Une seringue préremplie de 1,0 ml contient 10.000 UI (84,0 microgrammes) d'époétine alfa

EPREX 20.000 UI/0,5 ml ; 30.000 UI/0,75 ml ; 40.000 UI/1,0 ml solution injectable en seringue préremplie

Epoétine alfa 40.000 UI/ml (336,0 microgrammes par ml), produite sur cellules ovariennes de hamster chinois au moyen de la technologie de l'ADN recombinant.

Une seringue préremplie de 0,5 ml contient 20.000 UI (168,0 microgrammes) d'époétine alfa
Une seringue préremplie de 0,75 ml contient 30.000 UI (252,0 microgrammes) d'époétine alfa
Une seringue préremplie de 1,0 ml contient 40.000 UI (336,0 microgrammes) d'époétine alfa

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en seringue préremplie
Solution limpide, incolore

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

- chez les adultes et les patients pédiatriques âgés de 1 à 18 ans hémodialysés et chez les patients adultes traités par dialyse péritonéale.
- chez les adultes insuffisants rénaux non encore dialysés pour le traitement de l'anémie sévère d'origine rénale accompagnée de symptômes cliniques.

EPREX est indiqué chez les adultes traités par chimiothérapie pour des tumeurs solides, un lymphome malin ou un myélome multiple, et présentant un risque de transfusion selon l'évaluation de leur état général (p.ex. situation cardio-vasculaire ou anémie préexistante au début de la chimiothérapie) pour le traitement de l'anémie et la réduction des besoins transfusionnels.

EPREX est indiqué chez les adultes participant à un programme de transfusions autologues différées pour augmenter le rendement du don de sang autologue. Le traitement doit seulement être administré aux patients présentant une anémie modérée (concentrations d'hémoglobine compris entre 10 et 13 g/dl [soit 6,2 à 8,1 mmol/l], sans carence martiale) si on ne dispose pas de méthodes d'épargne du sang ou si celles-ci sont insuffisantes lorsqu'une intervention chirurgicale majeure programmée 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 est indiqué chez les adultes, sans carence martiale, devant subir une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée, ayant un risque présumé important de complications transfusionnelles pour réduire l'exposition aux transfusions de sang homologues. L'utilisation devra être réservée aux patients ayant une anémie modérée (p. ex. concentration d'hémoglobine comprise entre 10 et 13 g/dl) qui n'ont pas accès à un programme de transfusions autologues différées et chez lesquels on s'attend à des pertes de sang modérées (900 à 1800 ml).

EPREX est indiqué pour 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 bas (<200 milli-unités par ml).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Avant d'instaurer un traitement par époétine alfa, et de décider d'augmenter la posologie, toutes les autres causes d'anémie (carences en fer, folate ou vitamine B_{12}, intoxication à l'aluminium, infection ou inflammation, pertes sanguines, hémolyse et fibrose médullaire quelle qu'en soit l'origine) doivent être évaluées et traitées. Pour garantir une réponse optimale à l'époétine alfa, des réserves en fer suffisantes doivent être assurées et une supplémentation en fer doit être administrée si besoin (voir rubrique 4.4).

Traitement de l'anémie symptomatique chez des patients adultes souffrant d'insuffisance rénale chronique

Les symptômes et séquelles de l'anémie peuvent varier avec l'âge, le sexe et les états médicaux comorbides ; il est dès lors nécessaire de faire évaluer individuellement l'évolution clinique et l'état du patient par un médecin.

L'intervalle recommandé pour la concentration d'hémoglobine désirée est compris entre 10 g/dl et 12 g/dl (6,2 à 7,5 mmol/l).
EPREX doit être administré dans le but d'augmenter le taux d'hémoglobine jusqu'à une valeur ne dépassant pas 12 g/dl (7,5 mmol/l). Une augmentation de l'hémoglobine de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines doit être évitée. Si cela se produit, une adaptation posologique appropriée doit être effectuée comme indiqué.

En raison d'une variabilité intra-patient, il est possible d'observer chez un patient des valeurs d'hémoglobine individuelles occasionnellement supérieures et inférieures à l'intervalle de concentrations d'hémoglobine souhaité. La variabilité de l'hémoglobine doit être remédiée par le biais d'une bonne gestion de la posologie, en tenant compte de l'intervalle de la concentration d'hémoglobine variant de 10 g/dl (6,2 mmol/l) à 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Un taux d'hémoglobine prolongé supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) doit être évité. Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) par mois ou si le taux d'hémoglobine prolongé dépasse 12 g/dl (7,5 mmol/l), la dose d'EPREX doit être réduite de 25%. Si l'hémoglobine dépasse 13 g/dl (8,1 mmol/l), le traitement doit être arrêté jusqu'à ce qu'elle redescende au-dessous de 12 g/dl (7,5 mmol/l) et ensuite le traitement par EPREX doit être repris à une dose inférieure de 25% à la dose précédente.

Les patients doivent être étroitement surveillés pour veiller à ce qu'ils reçoivent la plus faible dose efficace d'EPREX approuvée pour obtenir un contrôle adéquat de l'anémie et de ses symptômes, en maintenant l'hémoglobine à une concentration inférieure ou égale à 12 g/dl (7,5 mmol/l).
La prudence est de rigueur lors de l'augmentation des doses des agents stimulant l'érythropoïèse (ASE) chez des patients présentant une insuffisance rénale chronique. Chez les patients présentant une mauvaise réponse de l'hémoglobine aux ASE, il faut prendre en considération d'autres explications possibles à la mauvaise réponse (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Le traitement par EPREX est divisé en deux phases - la phase correctrice et la phase d'entretien.

Patients adultes en hémodialyse

Chez les patients en hémodialyse chez qui la voie d'administration intraveineuse est disponible rapidement, l'administration par la voie intraveineuse est préférable.

Phase correctrice

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

Si nécessaire, augmenter ou diminuer la dose de 25 UI/kg (3 fois par semaine) jusqu'à atteindre l'intervalle de concentrations d'hémoglobine désiré entre 10 g/dl et 12 g/dl (6,2 à 7,5 mmol/l) (ceci doit être réalisé par paliers d'au moins 4 semaines).

Phase d'entretien

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

Une adaptation appropriée de la dose doit être réalisée pour maintenir les valeurs d'hémoglobine dans l'intervalle de concentrations désiré, compris entre 10 g/dl et 12 g/dl (6,2 à 7,5 mmol/l).

Les patients avec un taux d'hémoglobine initial très bas (< 6 g/dl ou < 3,75 mmol/l) peuvent avoir besoin de doses d'entretien plus élevées que les patients dont l'anémie initiale est moins sévère (> 8 g/dl ou > 5 mmol/l).

Patients adultes insuffisants rénaux non encore traités par dialyse

Lorsque la voie d'administration intraveineuse n'est pas disponible rapidement, EPREX peut être administré par voie sous-cutanée.

Phase correctrice

La posologie initiale est de 50 UI/kg 3 fois par semaine, suivie si nécessaire d'une augmentation de dose de 25 UI/kg (3 fois par semaine) jusqu'à l'obtention du résultat visé (ceci doit être réalisé par paliers d'au moins 4 semaines).

Phase d'entretien

Pendant la phase d'entretien, EPREX peut être administré ou bien 3 fois par semaine, et dans le cas de l'administration sous-cutanée, une fois par semaine ou une fois toutes les 2 semaines.

Une adaptation appropriée de la dose et des intervalles posologiques doit être réalisée pour maintenir les valeurs d'hémoglobine au taux désiré : hémoglobine entre 10 g/dl et 12 g/dl (6,2 à 7,5 mmol/l). Le fait d'allonger les intervalles posologiques peut exiger une augmentation de la dose.

La posologie maximale ne doit pas excéder 150 UI/kg 3 fois par semaine, 240 UI/kg (jusqu'à un maximum de 20.000 UI) une fois par semaine, ou 480 UI/kg (jusqu'à un maximum de 40.000 UI) une fois toutes les 2 semaines.

Patients adultes en dialyse péritonéale

Lorsque la voie d'administration intraveineuse n'est pas disponible rapidement, EPREX peut être administré par voie sous-cutanée.

Phase correctrice

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 en 2 injections identiques.

Une adaptation appropriée de la dose doit être réalisée pour maintenir les valeurs de l'hémoglobine au niveau désiré entre 10 g/dl et 12 g/dl (6,2 à 7,5 mmol/l).

Traitement des patients adultes souffrant d'anémie induite par la chimiothérapie

Les symptômes et séquelles de l'anémie peuvent varier avec l'âge, le sexe et la charge globale de la maladie ; il est dès lors nécessaire de faire évaluer individuellement l'évolution clinique et l'état du patient par un médecin.

EPREX doit être administré par voie sous-cutanée aux patients ayant une anémie (p.ex. une concentration d'hémoglobine ≤10 g/dl (6,2 mmol/l)).

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

Une autre possibilité consiste à administrer EPREX à raison d'une dose initiale de 450 UI/kg par voie sous-cutanée, une fois par semaine.

Une adaptation appropriée de la dose doit être réalisée pour maintenir les valeurs de l'hémoglobine dans l'intervalle de concentrations désiré entre 10 g/dl et 12 g/dl (6,2 à 7,5 mmol/l).

En raison d'une variabilité intra-patient, il est possible d'observer chez un patient des concentrations d'hémoglobine individuelles occasionnellement supérieures et inférieures à l'intervalle de concentrations d'hémoglobine désiré. La variabilité de l'hémoglobine doit être remédiée par le biais d'une bonne gestion de la posologie, en tenant compte de l'intervalle de concentrations d'hémoglobine désiré entre 10 g/dl (6,2 mmol/l) et 12 g/dl (7,5 mmol/l).
Une concentration d'hémoglobine prolongée supérieure à 12 g/dl (7,5 mmol/l) doit être évitée ; des recommandations sur une adaptation posologique appropriée lorsque les concentrations d'hémoglobine dépassent 12 g/dl (7,5 mmol/l) sont décrites ci-dessous.

Si après 4 semaines de traitement, la concentration d'hémoglobine a augmenté d'au moins 1 g/dl (0,62 mmol/l), ou si le nombre de réticulocytes a augmenté d'au moins 40.000 cellules/µl par rapport aux valeurs initiales, la dose doit être maintenue à 150 UI/kg 3 fois par semaine ou 450 UI/kg, une fois par semaine.

Si l'augmentation de la concentration d'hémoglobine est inférieure à 1 g/dl (0,62 mmol/l) et si le nombre de réticulocytes a augmenté de moins de 40.000 cellules/µl par rapport aux valeurs initiales, il faut augmenter la dose à 300 UI/kg 3 fois par semaine. Si après 4 semaines supplémentaires de traitement à 300 UI/kg 3 fois par semaine, la concentration d'hémoglobine a augmenté d'au moins 1 g/dl (0,62 mmol/l) ou si le nombre de réticulocytes a augmenté d'au moins 40.000 cellules/µl, la dose de 300 UI/kg 3 fois par semaine doit être maintenue.

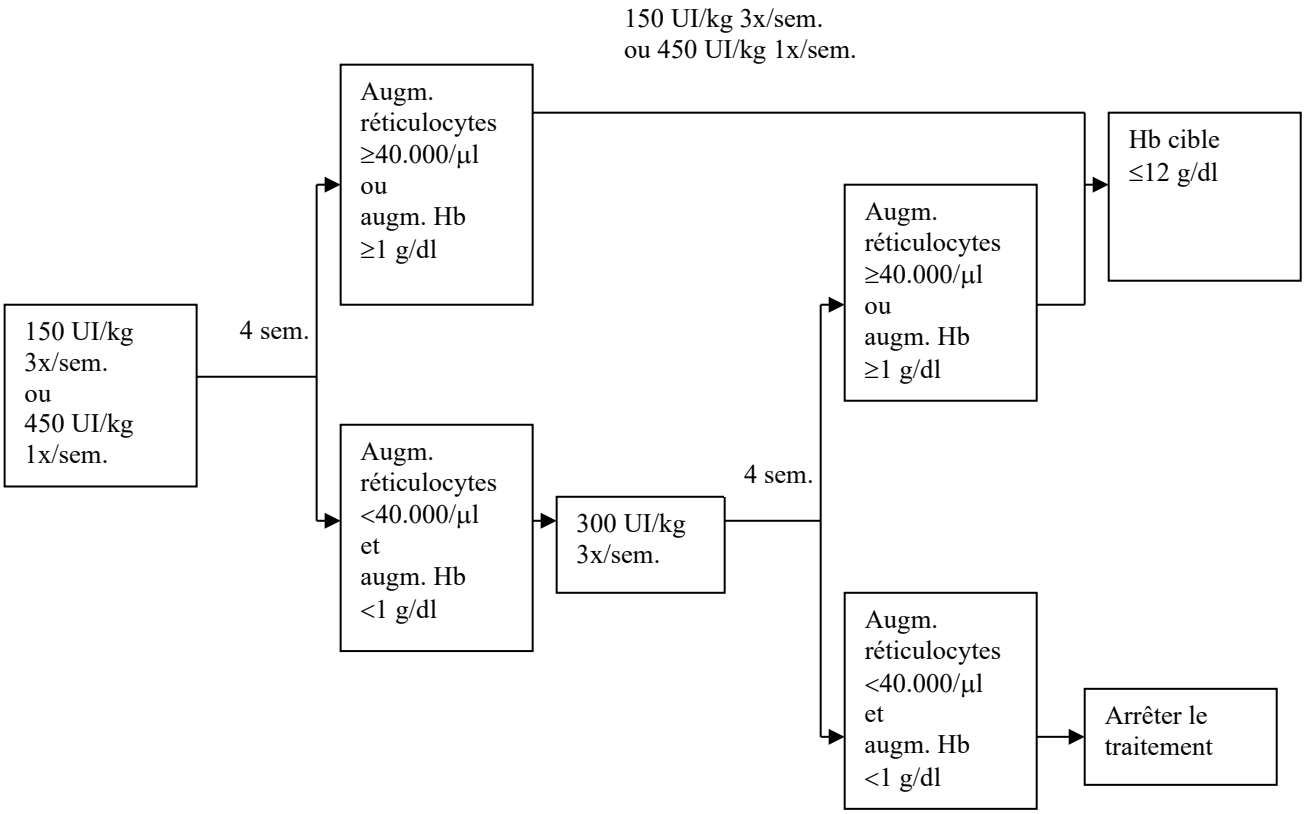
Si la concentration d'hémoglobine a augmenté de moins de 1 g/dl (0,62 mmol/l) et si le nombre de réticulocytes a augmenté de moins de 40.000 cellules/µl par rapport aux valeurs initiales, une réponse au traitement est improbable et le traitement doit être arrêté.

Adaptation de la posologie pour maintenir les concentrations d'hémoglobine entre 10 g/dl et 12 g/dl

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

Si la concentration d'hémoglobine dépasse 13 g/dl (8,1 mmol/l), interrompre le traitement jusqu'à ce que la concentration baisse en dessous de 12 g/dl (7,5 mmol/l) et reprendre le traitement par EPREX à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

Le schéma posologique recommandé est résumé dans le diagramme ci-dessous :



Les patients doivent être étroitement surveillés pour veiller à ce qu'ils reçoivent la plus faible dose d'ASE (agent stimulant l'érythropoïèse) approuvée pour obtenir un contrôle adéquat des symptômes de l'anémie.

Le traitement par EPREX doit être poursuivi jusqu'à un mois après l'arrêt de la chimiothérapie.

Traitement des patients adultes participant à un programme de transfusions autologues différées en vue d'une intervention chirurgicale

La posologie d'EPREX chez les patients ayant une anémie modérée (hématocrite 33 à 39 %) et qui doivent donner au moins 4 unités de sang, est de 600 UI/kg par voie intraveineuse, 2 fois par semaine pendant 3 semaines avant l'intervention. EPREX doit être administré après la fin de procédure du don de sang.

Traitement des patients adultes chez qui une intervention chirurgicale orthopédique majeure est programmée

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

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

Si la concentration d'hémoglobine est de 15 g/dl ou plus pendant la période préopératoire, l'administration d'EPREX doit être arrêtée et aucune dose supplémentaire ne peut plus être administrée.

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

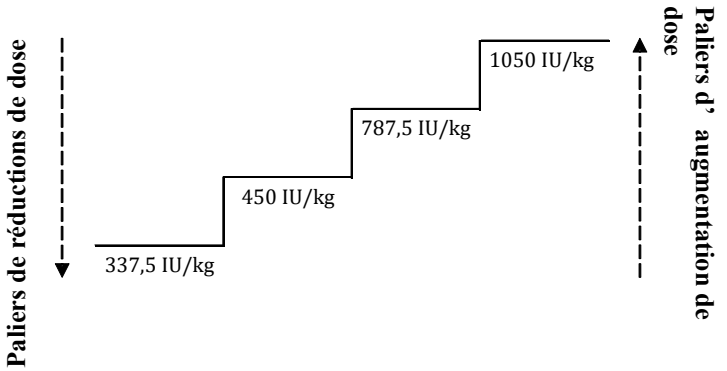
EPREX doit être administré aux patients présentant une anémie symptomatique (i.e. concentration d'hémoglobine ≤10 g/dl (6,2 mmol/l)).

La dose initiale recommandée d'EPREX est de 450 UI/kg (la dose totale maximale est de 40.000 UI) administrée par voie sous-cutanée 1 fois chaque semaine, avec un espacement des doses d'au moins 5 jours.

Des ajustements appropriés de doses doivent être appliqués 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 8 à 12 semaines suivant l'initiation du traitement. Les augmentations et diminutions de dose doivent être faites par paliers de dose successifs (voir diagramme ci-dessous). Une concentration d'hémoglobine supérieure à 12 g/dl (7,5 mmol/l) doit être évitée.

<u>*Augmentation de dose :*</u> La dose ne doit pas être augmentée de plus de 1.050 UI/kg (dose totale de 80.000 UI) par semaine. Si le patient a une réponse réduite ou que la concentration d'hémoglobine chute jusqu'à ≥ 1 g/dl après la réduction de dose, la dose doit être augmentée d'un palier de dose. Un délai minimum de 4 semaines doit être respecté entre les augmentations de dose.

<u>*Suspension et diminution de dose :*</u> L'époétine alfa 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 de dose en une seule étape peut être envisagée s'il y a une 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 insuffisants rénaux chroniques hémodialysés

Les symptômes et séquelles de l'anémie peuvent varier avec l'âge, le sexe et les états médicaux comorbides ; il est dès lors nécessaire de faire évaluer individuellement l'évolution clinique et l'état du patient par un médecin.

Chez les patients pédiatriques, l'intervalle de concentrations d'hémoglobine recommandé est compris entre 9,5 g/dl et 11 g/dl (5,9 à 6,8 mmol/l). EPREX doit être administré afin d'augmenter l'hémoglobine à un taux ne dépassant pas 11 g/dl (6,8 mmol/l). Une augmentation d'hémoglobine supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines doit être évitée. Si cela se produit, une adaptation appropriée de la dose doit être réalisée comme indiqué.

Les patients doivent être étroitement surveillés pour veiller à ce qu'ils reçoivent la plus faible dose d'EPREX approuvée pour obtenir un contrôle adéquat de l'anémie et des symptômes de l'anémie.

Le traitement par EPREX est divisé en deux phases : la phase correctrice et la phase d'entretien.

Chez les enfants hémodialysés chez qui la voie d'administration intraveineuse est disponible rapidement, l'administration par la voie intraveineuse est préférable.

Phase correctrice

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

Si nécessaire, augmenter ou diminuer la dose de 25 UI/kg (3 fois par semaine) jusqu'à atteindre l'intervalle de concentrations d'hémoglobine désiré, entre 9,5 g/dl et 11 g/dl (5,9 à 6,8 mmol/l) (ceci doit être réalisé par paliers d'au moins quatre semaines).

Phase d'entretien

Une adaptation appropriée de la dose doit être réalisée pour maintenir les taux d'hémoglobine dans l'intervalle de concentrations désiré entre 9,5 g/dl et 11 g/dl (5,9 à 6,8 mmol/l).

Généralement les enfants de moins de 30 kg nécessitent des doses d'entretien plus élevées que ceux de plus de 30 kg et que les adultes.

Les patients pédiatriques avec un taux d'hémoglobine initial très bas (< 6,8 g/dl ou < 4,25 mmol/l) peuvent avoir besoin de doses d'entretien plus élevées que les patients dont le taux d'hémoglobine initial est plus élevé (>6,8 g/dl ou > 4,25 mmol/l).

Anémie chez les patients insuffisants rénaux chroniques avant l'instauration de la dialyse ou en dialyse péritonéale

La sécurité et l'efficacité d'EPREX chez les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique et d'anémie avant l'instauration de la dialyse ou en dialyse péritonéale n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles pour l'utilisation sous-cutanée d'EPREX dans ces populations sont décrites sous la rubrique 5.1, mais aucune recommandation posologique ne peut être faite.

Traitement des patients pédiatriques ayant une anémie induite par la chimiothérapie

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

Traitement des patients pédiatriques participant à un programme de transfusions autologues différées en vue d'une intervention chirurgicale

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

Traitement des patients pédiatriques chez qui une chirurgie orthopédique majeure est programmée

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

Mode d'administration

Précautions à prendre avant la manipulation et l'administration du médicament

Avant utilisation, laisser reposer la seringue d'EPREX jusqu'à ce qu'elle atteigne la température ambiante. Ceci prend habituellement 15 à 30 minutes.

Traitement de l'anémie symptomatique chez les patients adultes insuffisants rénaux chroniques

Chez les patients en insuffisance rénale chronique chez qui la voie d'administration intraveineuse est disponible rapidement (patients hémodialysés), l'administration d'EPREX par voie intraveineuse est préférable.
Lorsque l'accès à la voie intraveineuse n'est pas encore disponible (patients non encore dialysés et patients en dialyse péritonéale), EPREX peut être administré par injection sous-cutanée.

Traitement des patients adultes ayant une anémie induite par la chimiothérapie

EPREX doit être administré par injection sous-cutanée.

Traitement des patients adultes participant à un programme de transfusions autologues différées en vue d'une intervention chirurgicale

EPREX doit être administré par voie intraveineuse.

Traitement des patients adultes chez qui une chirurgie orthopédique majeure est programmée

EPREX doit être administré par injection sous-cutanée.

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

EPREX doit être administré par injection sous-cutanée.

Traitement de l'anémie symptomatique chez les patients pédiatriques insuffisants rénaux chroniques hémodialysés

Chez les patients pédiatriques en insuffisance rénale chez qui la voie d'administration intraveineuse est disponible rapidement (patients hémodialysés), l'administration d'EPREX par voie intraveineuse est préférable.

Administration intraveineuse

Administrer en 1 à 5 minutes au moins, selon la dose totale. Chez les patients en hémodialyse, une injection en bolus peut être réalisée pendant la séance de dialyse dans le site d'injection approprié situé au niveau du retour veineux de la ligne de dialyse. Autrement, l'injection peut être faite à la fin de la séance de dialyse dans la tubulure de l'aiguille à fistule, en la faisant suivre d'un rinçage par 10 ml de solution saline isotonique afin d'assurer le passage correct du produit dans la circulation. Voir Posologie - ***Patients adultes en hémodialyse***.

Une administration plus lente est préférable chez les patients qui auraient présenté des symptômes pseudo-grippaux (voir rubrique 4.8).

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

Administration sous-cutanée

Un volume maximal de 1 ml par site d'injection ne doit généralement pas être dépassé. Si un volume plus important doit être injecté, utiliser plus d'un site pour l'injection.

Les injections se font au niveau des membres ou de la paroi abdominale antérieure.
Dans le cas où le médecin décide que le patient ou le personnel soignant peut administrer EPREX par voie sous-cutanée de manière sûre et efficace, des instructions sur le dosage et l'administration corrects doivent être fournies.

Comme avec les autres médicaments injectables, veuillez-vous assurer de l'absence de particules dans la solution ou d'un changement de couleur.

Marques de graduation
L'étiquette de la seringue contient des marques de graduation numérotées afin de permettre l'administration d'une partie de la dose (voir rubrique 6.6). Cependant, le produit est à usage unique seulement. Une seule dose d'EPREX doit être utilisée pour chaque seringue.

4.3 Contre-indications

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

Les patients qui développent une érythroblastopénie après un traitement par une érythropoïétine ne peuvent plus être traités par EPREX ni par une autre érythropoïétine (voir rubrique 4.4 – *Erythroblastopénie*).

Hypertension non maîtrisée.

Toutes les contre-indications associées à un programme de transfusions autologues différées doivent être respectées chez les patients qui reçoivent EPREX.

L'utilisation d'EPREX chez les patients chez qui une intervention chirurgicale orthopédique majeure est programmée et qui n'ont pas participé à un programme de transfusions autologues différées, est contre-indiquée chez les patients présentant une atteinte grave des artères coronaires, des artères périphériques, de la carotide ou des vaisseaux sanguins du cerveau, y compris chez les patients ayant des antécédents récents d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral.

Les patients chez qui une intervention chirurgicale est prévue et qui – quelle qu'en soit la raison – ne peuvent pas recevoir une prophylaxie antithrombotique appropriée.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

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

Généralités

Chez tous les patients traités par l'époétine alfa, la tension artérielle doit être suivie étroitement et stabilisée si nécessaire. L'époétine alfa doit être utilisée avec précaution en cas d'hypertension non ou insuffisamment traitée ou difficilement stabilisable. Il peut être nécessaire d'instaurer ou d'augmenter le traitement antihypertensif. Si la tension artérielle ne peut pas être stabilisée, le traitement par l'époétine alfa doit être interrompu.

Des crises hypertensives avec encéphalopathie et crises convulsives, nécessitant l'attention immédiate d'un médecin et la prise en charge en soins intensifs, se sont également produites pendant un traitement par époétine alfa chez des patients ayant une tension artérielle précédemment normale ou basse. Une attention particulière doit être accordée aux patients présentant soudainement des céphalées lancinantes de

type migraineux car il peut s'agir d'un signe avant-coureur des symptômes susmentionnés (voir rubrique 4.8).

L'époétine alfa doit être utilisée avec précaution chez les patients épileptiques, ayant des antécédents de convulsions, ou ayant des pathologies associées à une prédisposition à l'activité convulsive, comme les infections du système nerveux central et les métastases cérébrales.

L'époétine alfa doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant une insuffisance hépatique chronique. La sécurité de l'époétine alfa 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 des thromboses veineuses et artérielles et des embolies (dont certaines avec une issue fatale), tels que thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, thrombose rétinienne et infarctus du myocarde. En outre, 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 époétine alfa, en particulier chez les patients ayant des facteurs de risque pré-existants d'EVT, incluant obésité et antécédents d'EVT (p.ex. thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire et accident vasculaire cérébral).

Chez tous les patients, les taux d'hémoglobine doivent être étroitement surveillés en raison d'un risque potentiellement accru d'événements thrombo-emboliques et d'issues fatales lorsque des patients sont traités jusqu'à des taux d'hémoglobine supérieurs à l'intervalle de concentration correspondant à l'indication d'utilisation.

Lors d'un traitement par l'époétine alfa, une augmentation modérée, proportionnelle à la dose, de la numération plaquettaire, dans les limites de la normale, peut être observée. Cet effet régresse lors de la poursuite du traitement. En outre, une thrombocythémie dépassant l'intervalle des valeurs normales a été signalée. Il est conseillé de surveiller la numération plaquettaire à intervalles réguliers pendant les 8 premières semaines de traitement.

Avant d'instaurer un traitement par époétine alfa, et de décider d'augmenter la posologie, toutes les autres causes d'anémie (carences en fer, folate ou vitamine B_{12}, intoxication à l'aluminium, infection ou inflammation, pertes sanguines, hémolyse et fibrose médullaire quelle qu'en soit l'origine) doivent être évaluées et traitées. Dans la plupart des cas, le taux de ferritine sérique baisse parallèlement à l'augmentation de l'hématocrite. Pour garantir une réponse optimale à l'époétine alfa, des réserves en fer suffisantes doivent être assurées et une supplémentation en fer doit être administrée si besoin (voir rubrique 4.2). Pour sélectionner la meilleure option de traitement en fonction des besoins du patient, les directives de traitement actuelles sur la supplémentation en fer, en combinaison avec les instructions de dosage approuvées et décrites dans le Résumé des Caractéristiques du Produit du médicament à base de fer doivent être suivies :

- Pour les patients ayant une insuffisance rénale chronique, une supplémentation en fer est recommandée si les taux de ferritine sérique sont inférieurs à 100 ng/ml.

- Pour les patients atteints d'un cancer, une supplémentation en fer est recommandée si la saturation en transferrine est inférieure à 20%.

- Pour les patients participant à un programme de transfusions autologues différées, une supplémentation en fer doit être administrée plusieurs semaines avant le début du prélèvement autologue du sang afin de constituer des réserves en fer élevées avant d'instaurer le traitement par époétine alfa, et pendant toute la durée du traitement par époétine alfa.

- Pour les patients chez qui une intervention chirurgicale orthopédique majeure est programmée, une supplémentation en fer devra être administrée pendant toute la durée du traitement par époétine alfa. Si possible, la supplémentation en fer doit être instaurée avant de commencer le traitement par époétine alfa pour constituer des réserves en fer suffisantes.

Dans des cas très rares, l'apparition d'une porphyrie ou l'exacerbation d'une porphyrie préexistante a été observée chez des patients traités par époétine alfa. L'époétine alfa doit être utilisée avec prudence 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, EPREX 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 d'EPREX, il ne faut jamais réintroduire un traitement à base d'EPREX chez ce patient.

Le protège aiguille de la seringue préremplie contient du caoutchouc naturel sec (un dérivé du latex), qui peut provoquer des réactions allergiques sévères chez les personnes sensibles au latex.

Le remplacement d'un ASE par un autre ne peut se faire que sous supervision appropriée du patient.

Érythroblastopénie

Des érythroblastopénies médiées par anticorps ont été rapportées après des mois à des années de traitement par époétine alfa.

Des cas ont également été rapportés chez des patients atteints d'hépatite C et traités par interféron et ribavirine lors de l'utilisation concomitante d'ASE. L'époétine alfa n'est pas approuvée dans la prise en charge de l'anémie associée à une hépatite C.

Chez des patients présentant une perte d'efficacité soudaine, laquelle se définit par une diminution de l'hémoglobine (1 à 2 g/dl par mois) associée à un besoin accru en transfusions, une numération des réticulocytes doit être réalisée et les causes typiques pouvant expliquer cette perte d'efficacité (p.ex. carences en fer, folate ou vitamine B12, intoxication à l'aluminium, infection ou inflammation, pertes sanguines, hémolyse et fibrose médullaire quelle qu'en soit l'origine) doivent être recherchées.

Une diminution paradoxale du taux d'hémoglobine et le développement d'une anémie sévère associée à de faibles numérations reticulocytaires imposent l'arrêt du traitement par l'époétine alfa et une recherche des anticorps anti-érythropoïétine. Une ponction médullaire doit aussi être envisagée pour confirmer le diagnostic d'érythroblastopénie.

Aucun traitement par un autre ASE ne devra être débuté en raison du risque de réaction croisée.

Traitement de l'anémie symptomatique chez des patients adultes et pédiatriques souffrant d'insuffisance rénale chronique

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique traités par époétine alfa, les taux d'hémoglobine doivent être régulièrement mesurés jusqu'à ce qu'un taux stable soit atteint, puis périodiquement ensuite.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique, la vitesse d'augmentation du taux d'hémoglobine doit être d'environ 1 g/dl (0,62 mmol/l) par mois et ne peut pas dépasser 2 g/dl (1,25 mmol/l) par mois pour limiter le danger d'une hypertension accrue.

Chez les insuffisants rénaux chroniques, la concentration d'hémoglobine d'entretien ne doit pas dépasser la limite supérieure de l'intervalle de concentrations d'hémoglobine, comme recommandé dans la rubrique 4.2. Dans les essais cliniques, un risque accru de mortalité et d'événements cardiovasculaires graves a été observé lorsque des ASE étaient administrés dans le but d'obtenir un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Les essais cliniques contrôlés n'ont pas montré de bénéfices significatifs attribuables à l'administration d'époétines lorsque la concentration d'hémoglobine est augmentée au-delà du niveau nécessaire pour maîtriser les symptômes de l'anémie et pour éviter une transfusion sanguine.

La prudence est de rigueur lors de l'augmentation des doses d'EPREX chez des patients présentant une insuffisance rénale chronique car des doses cumulatives élevées d'époétine peuvent s'accompagner d'une augmentation du risque de décès et d'événements cardiovasculaires et cérébrovasculaires graves. Chez les patients présentant une mauvaise réponse de l'hémoglobine aux époétines, il faut prendre en considération d'autres explications possibles à la mauvaise réponse (voir rubriques 4.2 et 5.1).

Les patients insuffisants rénaux chroniques qui sont traités par époétine alfa par voie sous-cutanée doivent être régulièrement contrôlés pour détecter une éventuelle perte de l'activité, laquelle se définit par une diminution ou une absence de réponse au traitement par époétine alfa chez des patients qui répondaient précédemment à ce traitement. Ceci se caractérise par une diminution persistante de l'hémoglobine malgré une augmentation de la posologie d'époétine alfa (voir rubrique 4.8).

Il se peut que chez certains patients recevant l'époétine alfa à un intervalle posologique plus long (supérieur à une semaine) des taux d'hémoglobine ne restent pas suffisamment élevés (voir rubrique 5.1) et nécessitent de ce fait une augmentation de la dose d'époétine alfa. Les taux d'hémoglobine doivent être surveillés régulièrement.

Des thromboses au niveau d'un shunt se sont produites chez des patients sous hémodialyse, en particulier chez les patients ayant tendance à l'hypotension ou présentant des complications de fistules artérioveineuses (p. ex. sténoses, anévrysmes, etc.). Une révision précoce du shunt et une prophylaxie antithrombotique par l'administration d'acide acétylsalicylique, par exemple, sont recommandées chez ces patients.

Une hyperkaliémie a été observée dans des cas isolés bien qu'une causalité n'ait pas été établie. Les électrolytes sériques doivent être suivis chez les patients insuffisants rénaux chroniques. Si un taux de potassium sérique augmenté ou croissant est constaté, on envisagera – outre le traitement approprié de l'hyperkaliémie – d'interrompre l'époétine alfa jusqu'à ce que le taux de potassium sérique soit corrigé.

Il est souvent nécessaire d'augmenter les doses d'héparine durant l'hémodialyse lors d'un traitement par époétine alfa, par suite de l'augmentation de l'hématocrite. L'occlusion du système de dialyse est possible si l'héparinisation n'est pas optimale.

D'après les données disponibles à ce jour, la détérioration de la fonction rénale chez les insuffisants rénaux adultes non encore dialysés ne s'accélère pas suite à un traitement antianémique par l'époétine alfa.

Traitement des patients souffrant d'anémie induite par la chimiothérapie

Chez les patients atteints d'un cancer traités par époétine alfa, les taux d'hémoglobine doivent être régulièrement mesurés jusqu'à ce qu'un taux stable soit atteint, puis périodiquement ensuite.

Les époétines sont des facteurs de croissance qui stimulent essentiellement la production de globules rouges. Des récepteurs à l'érythropoïétine peuvent se manifester sur la surface de diverses cellules tumorales. Comme c'est le cas pour tous les facteurs de croissance, il existe une préoccupation quant à la capacité des époétines de stimuler la croissance des tumeurs.

Le rôle des ASE sur la progression tumorale ou la réduction de la survie sans progression ne peut être exclu. Dans des études cliniques contrôlées, l'utilisation d'époétine alfa et d'autres ASE a été mise en relation avec une diminution du contrôle locorégional de la tumeur ou une réduction du temps de survie global :

- diminution de contrôle locorégional chez des patients atteints d'un cancer de la tête et du cou à un stade avancé traités par radiothérapie lorsque l'administration visait un taux d'hémoglobine supérieur à 14 g/dl (8,7 mmol/l),
- réduction du temps de survie global et augmentation du nombre de décès attribués à la progression de la maladie au bout de 4 mois chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique et sous chimiothérapie, lorsque l'administration visait un taux d'hémoglobine de 12 à 14 g/dl (7,5 à 8,7 mmol/l),
- augmentation du risque de décès lorsque l'administration visait un taux d'hémoglobine de 12 g/dl (7,5 mmol/l) chez des patients souffrant d'une pathologie maligne active et ne recevant ni chimiothérapie, ni radiothérapie. Les ASE ne sont pas indiqués pour le traitement de cette population de patients.
- une augmentation observée de 9% du risque de progression de la maladie ou de décès dans le bras associant époétine alfa à des traitements standards d'après les résultats d'une analyse primaire et une augmentation du risque de 15 % ne pouvant être statistiquement exclu chez les patients recevant une chimiothérapie pour un cancer du sein métastatique, lorsque l'administration visait un taux d'hémoglobine compris entre 10 et 12 g/dl (6,2 à 7,5 mmol/l).

En regard de ce qui précède, il existe certaines situations cliniques dans lesquelles le traitement par transfusion sanguine doit être préféré pour la prise en charge de l'anémie chez des patients atteints de cancer. La décision d'administrer un traitement à l'érythropoïétine recombinante doit être basée sur une évaluation du rapport bénéfice-risque incluant la participation du patient individuel, et cette décision doit tenir compte du contexte clinique spécifique. Les facteurs à considérer lors de cette évaluation doivent inclure le type de tumeur et son stade ; le degré d'anémie ; l'espérance de vie ; l'environnement dans lequel le patient est traité ; et la préférence du patient (voir rubrique 5.1).

Chez les patients atteints d'un cancer sous chimiothérapie, un intervalle de 2 à 3 semaines entre l'administration de l'ASE et l'apparition des globules rouges induits par l'érythropoïétine doit être pris en considération lorsqu'on évalue si le traitement par époétine alfa est indiqué (patient à risque de devoir être transfusé).

Patients adultes participant à un programme de transfusions autologues différées en vue d'une intervention chirurgicale

Toutes les mises en garde et précautions particulières d'emploi associées à un programme de transfusions autologues différées doivent être respectées, en particulier le remplacement en routine du volume prélevé.

Patients programmés pour une chirurgie orthopédique majeure

Les bonnes pratiques de gestion de sang (*Good Blood Management Practices*) doivent toujours être appliquées dans le cadre péri-opératoire.

Les patients chez qui une chirurgie orthopédique majeure est programmée doivent recevoir une prophylaxie antithrombotique appropriée, dans la mesure où des événements thrombotiques et vasculaires peuvent survenir chez ces patients, particulièrement chez ceux ayant une pathologie cardio-vasculaire sous-jacente. De plus, des précautions particulières doivent être prises chez les patients prédisposés au développement de 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 thrombotiques/vasculaires postopératoires ne peut pas être exclue. En conséquence, l´époétine alfa ne doit pas être utilisée chez les patients qui ont un taux d'hémoglobine initial supérieur à 13 g/dl.

Excipients

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

Polysorbate 80
Ce médicament contient au maximum 0,30 mg de polysorbate 80 (E 433) dans chaque seringue, équivalent à une concentration de 0,30 mg/ml. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques.

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

Il n'y a pas de données indiquant que le traitement par époétine alfa ait une influence sur le métabolisme d'autres médicaments. Les médicaments diminuant l'érythropoïèse peuvent diminuer la réponse à l'époétine alfa.

Une interaction éventuelle peut se produire avec la ciclosporine, car celle-ci est liée aux érythrocytes. Si l'époétine alfa est administrée en association avec la ciclosporine, les taux sanguins de ciclosporine doivent être surveillés et la dose de ciclosporine doit être ajustée en fonction de l'augmentation de l'hématocrite.

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

Chez les patientes adultes ayant un cancer du sein métastatique, la co-administration par voie sous-cutanée de 40.000 UI/ml d'époétine alfa et de 6 mg/kg de trastuzumab n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique du trastuzumab.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été effectuée chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). En conséquence, l'époétine alfa ne doit être utilisée en cas de grossesse que si le bénéfice escompté justifie le risque potentiel pour le fœtus. L'utilisation d'époétine alfa n'est pas recommandée chez les patientes enceintes participant à un programme de transfusions autologues différées avant une chirurgie.

Allaitement

On ignore si l'époétine alfa exogène est excrétée dans le lait humain. L'époétine alfa doit être utilisée avec prudence chez les femmes qui allaitent. Une décision doit être prise soit de poursuivre/d'interrompre l'allaitement soit de poursuivre/d'interrompre le traitement par époétine alfa en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement par époétine alfa pour la femme.

L'utilisation d'époétine alfa n'est pas recommandée chez les patientes allaitant participant à un programme de transfusions autologues différées avant une chirurgie.

Fertilité

Il n'existe aucune étude évaluant l'effet potentiel de l'époétine alfa sur la fertilité masculine ou féminine.

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

Aucune étude sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été conduite.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

L'effet indésirable le plus fréquent lors du traitement par époétine alfa est une augmentation dose-dépendante de la tension artérielle ou l'aggravation d'une hypertension préexistante. Une surveillance de la tension artérielle doit être réalisée, en particulier en début de traitement (voir rubrique 4.4).

Les effets survenant le plus fréquemment lors des essais cliniques avec l'époétine alfa sont diarrhées, nausées, vomissements, pyrexie et céphalée. Un syndrome grippal peut survenir, en particulier en début de traitement.

Une congestion des voies respiratoires, incluant des événements de congestion des voies respiratoires supérieures, de congestion nasale et de nasopharyngite, ont été signalés dans des études incluant des intervalles posologiques plus longs chez des patients adultes insuffisants rénaux non encore dialysés.

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 ayant participé à 25 études randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo ou *standard of care*, le profil global de sécurité d'emploi d'EPREX a été évalué chez 2.094 sujets anémiques. Etaient inclus 228 sujets atteints d'IRC traités par époétine alfa dans 4 études conduites dans l'insuffisance rénale chronique (2 études en prédialyse [N = 131 sujets IRC exposés] et 2 études en dialyse [N = 97 sujets IRC exposés]) ; 1.404 sujets atteints d'un cancer exposés dans 16 études conduites dans l'anémie chimio-induite, 147 sujets exposés dans 2 études relatives au programme de transfusions autologues différées. 213 sujets exposés dans 1 étude en période péri-opératoire ; et 102 sujets exposés dans 2 études relative au SMD. Les effets indésirables rapportés chez ≥ 1 % des sujets traités par époétine alfa dans ces études sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Les fréquences sont définies de la manière suivante : Très fréquent (≥1/10); fréquent (≥1/100, <1/10); peu fréquent (≥1/1.000, <1/100); rare (≥1/10.000, <1/1.000); très rare (<1/10.000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Classes de systèmes d'organes MedDRA (SOC)	Effets indésirables (*Preferred Term Level*)	Fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique	Erythroblastopénie[3] Thrombocytémie	Rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hyperkaliémie[1]	Peu fréquent
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité[3]	Peu fréquent
	Réaction anaphylactique[3]	Rare
Affections du système nerveux	Céphalée	Fréquent
	Convulsion	Peu fréquent
Affections vasculaires	Hypertension, Thromboses veineuses et artérielles [2]	Fréquent
	Crise aiguë d'hypertension[3]	Fréquence indéterminée
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux	Fréquent
	Congestion des voies aériennes	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Diarrhée, Nausées, Vomissement	Très fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash	Fréquent
	Urticaire[3]	Peu fréquent
	Œdème angioneurotique[3]	Fréquence indéterminée
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Arthralgie, Douleur osseuse, Myalgie, Extrémités douloureuses	Fréquent
Affections congénitales, familiales et génétiques	Porphyrie aiguë[3]	Rare
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre	Très fréquent
	Frissons, Syndrome grippal, Réaction au site d'injection, Œdèmes périphériques	Fréquent
	Inefficacité médicamenteuse[3]	Fréquence indéterminée
Investigations	Anticorps anti-érythropoïétine positifs	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 du shunt (y compris équipement 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

Descriptions d'effets indésirables particuliers

Des réactions d'hypersensibilité, incluant des cas de rash (y compris urticaire), de réactions anaphylactiques et d'œdème angioneurotique ont été rapportées.

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

Des crises hypertensives avec encéphalopathie et crises convulsives, nécessitant l'attention immédiate d'un médecin et la prise en charge en soins intensifs, se sont également produites pendant un traitement par époétine alfa chez des patients ayant une tension artérielle précédemment normale ou basse. Une attention particulière doit être accordée aux patients présentant soudainement des céphalées lancinantes de type migraineux car il peut s'agir d'un signe avant-coureur des symptômes susmentionnés (voir rubrique 4.4).

Des cas d'érythroblastopénies avec anticorps ont été rapportées très rarement (< 1/10.000 cas par patients-années) après des mois ou années de traitement par EPREX (voir rubrique 4.4). Les cas signalés étaient plus nombreux après administration sous-cutanée (SC) qu'après administration intraveineuse (IV).

Les 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 EVT (mort subite, accident vasculaire cérébral ischémique, embolie et phlébite). Tous les EVT se sont produits 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 souffrant d'insuffisance rénale chronique sous hémodialyse

L'exposition chez les patients pédiatriques atteints d'insuffisance rénale chronique sous hémodialyse dans les essais cliniques et après la commercialisation est limitée. Aucun effet indésirable spécifique de la population pédiatrique non mentionné 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 :
Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance :
Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
E-mail : adr@fagg-afmps.be
Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

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 phlébotomie peut être pratiquée si un taux excessif d'hémoglobine est atteint. Si nécessaire, un traitement de soutien additionnel doit être administré.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antianémique, code ATC : B03XA01

Mécanisme d'action

L'érythropoïétine (EPO) est une hormone glycoprotéique produite principalement par le rein en réponse à une hypoxie et constitue le facteur clé de régulation de la production d'érythrocytes. L'EPO est impliquée dans toutes les phases de l'érythropoïèse, et exerce son principal effet au niveau des précurseurs érythroïdes. Après s'être fixée sur ses récepteurs à la surface des cellules, l'EPO active les voies de transduction du signal qui interfèrent avec l'apoptose et stimule la prolifération des cellules érythroïdes. L'EPO recombinante humaine (époétine alfa), synthétisée par des cellules ovariennes de hamster chinois, a une séquence de 165 acides aminés identique à celle de l'EPO urinaire humaine ;

les analyses fonctionnelles ne permettent pas de distinction entre les deux. Le poids moléculaire apparent de l'érythropoïétine est de 32.000 à 40.000 daltons.

L'érythropoïétine est un facteur de croissance qui stimule principalement la production de globules rouges. Les récepteurs de l'érythropoïétine peuvent être exprimés à la surface de diverses cellules malignes.

Effets pharmacodynamiques

Volontaires sains

Après l'administration de doses uniques (doses de 20.000 à 160.000 UI par voie sous-cutanée) d'époétine alfa, une réponse dose-dépendante a été observée sur les marqueurs pharmacodynamiques étudiés, incluant : les réticulocytes, les érythrocytes et l'hémoglobine. Un profil défini de concentrations en fonction du temps, avec un maximum et un retour aux valeurs initiales, a été observé pour les modifications des réticulocytes exprimées en pourcentages. Un profil moins défini a été observé pour les érythrocytes et l'hémoglobine. De façon générale, tous les marqueurs pharmacodynamiques ont augmenté de manière linéaire avec la dose, la réponse maximale étant obtenue aux doses les plus élevées.

D'autres études pharmacodynamiques ont comparé la posologie de 40.000 UI une fois par semaine *versus* 150 UI/kg 3 fois par semaine. Malgré des différences dans les profils de concentrations en fonction du temps, la réponse pharmacodynamique (mesurée par les modifications en pourcentages des réticulocytes, d'hémoglobine et du nombre total d'érythrocytes) a été similaire avec ces schémas de traitement. D'autres études ont comparé la posologie de 40.000 UI d'époétine alfa une fois par semaine à des doses comprises entre 80.000 et 120.000 UI une fois toutes les deux semaines par voie sous-cutanée. Globalement, d'après les résultats de ces études pharmacodynamiques conduites chez des sujets sains, le schéma posologique à 40.000 UI une fois par semaine semble plus efficace sur la production d'érythrocytes que le schéma à une fois toutes les deux semaines, malgré une similitude observée entre les schémas à une fois par semaine et à une fois toutes les deux semaines sur la production de réticulocytes.

Insuffisance rénale chronique

L'époétine alfa a montré stimuler l'érythropoïèse chez les patients IRC anémiques, incluant les patients dialysés et les patients en pré-dialyse. Le premier signe de réponse à l'époétine alfa est une augmentation de la numération des réticulocytes dans les 10 jours, suivie d'une augmentation de la numération érythrocytaire, de l'hémoglobine et de l'hématocrite, généralement dans les 2 à 6 semaines. La réponse de l'hémoglobine varie selon les patients et peut être influencée par les réserves en fer et la présence de pathologies médicales concomitantes.

Anémie induite par la chimiothérapie

L'époétine alfa administrée 3 fois par semaine ou une fois par semaine a montré augmenter l'hémoglobine et diminuer les besoins transfusionnels après le premier mois de traitement chez des patients anémiques atteints d'un cancer et recevant une chimiothérapie.

Dans une étude comparant le schéma posologique de 150 UI/kg, 3 fois par semaine à celui de 40.000 UI une fois par semaine chez des sujets sains et des sujets anémiques atteints d'un cancer, les profils temporels des modifications en pourcentages des réticulocytes, de l'hémoglobine et de la numération totale érythrocytaires ont été similaires entre les deux schémas posologiques, aussi bien chez les sujets sains que chez les sujets anémiques atteints d'un cancer. Les ASC des paramètres pharmacodynamiques respectifs étaient similaires entre le schéma posologique de 150 UI/kg, 3 fois par semaine et celui de 40.000 UI, une fois par semaine chez les sujets sains et également chez les sujets anémiques atteints d'un cancer.

Patients adultes participant à un programme de transfusions autologues différées en vue d'une intervention chirurgicale

L'époétine alfa a montré stimuler la production d'érythrocytes pour augmenter les dons de sang autologue, et limiter la diminution de l'hémoglobine chez les patients adultes programmés pour une intervention chirurgicale majeure chez lesquels il n'est pas attendu que les prélèvements autologues couvrent les besoins transfusionnels péri-opératoires complets. Les effets les plus importants sont observés chez les patients ayant un taux d'hémoglobine bas (≤13 g/dl).

Traitement des patients adultes chez qui une chirurgie orthopédique majeure est programmée

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

Efficacité et sécurité clinique

Insuffisance rénale chronique

L'époétine alfa a été étudiée dans des essais cliniques chez des patients adultes IRC anémiques, incluant des patients hémodialysés et des patients en pré-dialyse, pour traiter l'anémie et maintenir l'hématocrite dans l'intervalle de concentration cible allant de 30 à 36%.

Dans les essais cliniques conduits avec des doses initiales allant de 50 à 150 UI/kg, 3 fois par semaine, environ 95% de l'ensemble des patients ont répondu par une augmentation cliniquement significative de l'hématocrite. Après environ 2 mois de traitement, quasiment tous les patients étaient indépendants des transfusions. Une fois le taux cible d'hématocrite atteint, la dose d'entretien a été individualisée pour chaque patient.

Dans les 3 plus grands essais cliniques conduits chez les patients adultes dialysés, la dose d'entretien médiane nécessaire pour maintenir le taux d'hématocrite entre 30 et 36% était d'environ 75 UI/kg administrée 3 fois par semaine.

Dans une étude multicentrique, contrôlée *versus* placebo, en double aveugle, évaluant la qualité de vie de patients IRC hémodialysés, une amélioration cliniquement et statistiquement significative de l'état fatigue, des symptômes physiques, des relations sociales et de la dépression (*Kidney Disease Questionnaire*) a été mise en évidence après 6 mois de traitement chez les patients traités par époétine alfa comparée aux patients sous placebo. Les patients du bras traité par époétine alfa ont également été recrutés dans une étude d'extension en ouvert qui a montré un maintien de l'amélioration de leur qualité de vie pendant 12 mois supplémentaires.

Patients adultes insuffisants rénaux non encore dialysés

Dans les essais cliniques conduits chez des patients IRC non dialysés et traités par époétine alfa, la durée moyenne du traitement était presque de cinq mois. Ces patients ont répondu au traitement par époétine alfa d'une manière similaire à celle observée chez les patients dialysés. Les patients IRC non dialysés ont présenté une augmentation dose-dépendante et prolongée de l'hématocrite lorsque l'époétine alfa était administrée soit par voie intraveineuse soit par voie sous-cutanée. Des taux similaires d'augmentation de l'hématocrite ont été observés quelle que soit la voie d'administration de l'époétine alfa. En outre, l'administration de doses d'époétine alfa comprises entre 75 et 150 UI/kg par semaine ont montré maintenir le taux d'hématocrite entre 36 et 38% pendant une période allant jusqu'à 6 mois.

Dans 2 études incluant des intervalles posologiques plus longs pour l'administration d'EPREX (3 fois par semaine, une fois par semaine, une fois toutes les 2 semaines et une fois toutes les 4 semaines), des taux d'hémoglobine ne restent pas suffisamment élevés chez certains patients sous ces intervalles posologiques prolongés et ont ainsi atteint les critères de retrait de l'étude définis au protocole (0% dans le groupe une fois par semaine, 3,7% dans le groupe une fois toutes les 2 semaines et 3,3% dans le groupe une fois toutes les 4 semaines).

Une étude prospective randomisée (CHOIR) a évalué 1.432 patients anémiques atteints d'insuffisance rénale chronique qui n'étaient pas dialysés. Les patients ont été randomisés pour recevoir un traitement par époétine alfa ciblant un taux d'hémoglobine d'entretien de 13,5 g/dl (supérieur à la concentration d'hémoglobine recommandée) ou de 11,3 g/dl. Un événement cardiovasculaire majeur (décès, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque congestive) est survenu chez 125 (18 %) des 715 patients du bras correspondant à l'hémoglobine élevée, comparativement à 97 (14 %) des 717 patients du bras à l'hémoglobine faible (hazard ratio [HR] 1,3 ; IC 95 % : 1,0, 1,7 ; p = 0,03).

Des analyses post-hoc compilées d'études cliniques avec des ASE chez des patients souffrant d'insuffisance rénale chronique (patients avec et sans dialyse et avec et sans diabète) ont été effectuées. En ce qui concerne la mortalité (toutes causes) et les événements cardiovasculaires et cérébrovasculaires, une tendance à l'augmentation des estimations du risque, associée à des doses d'ASE cumulatives plus élevées et indépendante du statut de diabète ou de dialyse, a été observée (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Traitement des patients souffrant d'anémie induite par la chimiothérapie

L'époétine alfa a été étudiée dans des essais cliniques chez des patients adultes, anémiques, atteints d'un cancer, ayant des tumeurs lymphoïdes et solides, et des patients sous divers traitements chimiothérapeutiques, avec ou sans platine. Dans ces études, il a été montré que l'époétine alfa administrée 3 fois par semaine et une fois par semaine augmente l'hémoglobine et diminue les besoins en transfusion 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 pendant laquelle tous les patients ont reçu de l'époétine alfa et un maintien de l'effet a été observé.

Les données disponibles suggèrent que les patients ayant des cancers hématologiques et des 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 études de chimiothérapie, une intensité comparable de la chimiothérapie dans les groupes sous époétine alfa et sous placebo a été démontrée par une aire sous la courbe des neutrophiles en fonction du temps similaire chez les patients traités par époétine alfa et les patients traités par placebo, ainsi que par une proportion similaire de patients dont le nombre absolu de neutrophiles a baissé en dessous de 1.000 et 500 cellules/µl dans les groupes traités par époétine alfa et placebo.

Dans une étude prospective randomisée en double aveugle avec contrôle placebo menée chez 375 patients anémiques présentant diverses tumeurs malignes non myéloïdes et recevant une chimiothérapie sans platine, on a observé une réduction significative des séquelles de l'anémie (p.ex. fatigue, diminution de l'énergie et réduction de l'activité), à partir de mesures effectuées à l'aide des échelles et instruments suivants : échelle générale FACT-An (*Functional Assessment of Cancer Therapy-Anaemia*), échelle FACT-An pour la fatigue, et échelle CLAS (*Cancer Linear Analogue Scale*). Deux autres études plus restreintes, randomisées, avec contrôle placebo, n'ont pas montré d'amélioration significative des paramètres de qualité de vie sur l'échelle EORTC-QLQ-C30 ou sur l'échelle CLAS respectivement.

La survie et la progression tumorale ont été examinées dans 5 essais contrôlés à grande échelle incluant un total de 2.833 patients ; 4 de ces essais étant en double aveugle et 1 en ouvert. Il s'agissait soit d'études

recrutant des patients sous chimiothérapie (2 études), soit d'études utilisant des populations de patients dans lesquelles les ASE n'étaient pas indiqués : patients anémiques atteints d'un cancer ne recevant pas de chimiothérapie et patients atteints de cancer de type tête-cou traités par radiothérapie. Le taux d'hémoglobine cible dans 2 études était >13 g/dl ; dans les 3 autres études, il était 12 à 14 g/dl. Dans l'étude ouverte, il n'y a pas eu de différence au niveau de la survie globale entre les patients traités par érythropoïétine recombinante humaine et les sujets contrôles. Dans les 4 essais contrôlés contre placebo, les ratios de risque pour la survie globale variaient entre 1,25 et 2,47 en faveur des sujets contrôles. Ces essais ont indiqué, de manière systématique et inexpliquée, une mortalité excédentaire statistiquement significative chez les patients présentant une anémie associée à divers cancers courants et recevant de l'érythropoïétine humaine recombinante, par comparaison aux sujets contrôles. Les résultats de survie globale dans les essais n'ont pas pu être expliqués de manière satisfaisante par des différences dans l'incidence de thrombose et de complications associées entre les sujets ayant reçu de l'érythropoïétine humaine recombinante et le groupe contrôle (voir rubrique 4.4).

Une analyse des données individuelles a également été réalisée sur plus de 13.900 patients atteints d'un cancer (traités par chimio-, radio-, radio et chimiothérapie ou non traités) participant à 53 études contrôlées conduites avec plusieurs époétines. Une méta-analyse des données de survie globale a montré un risque relatif estimé à 1,06 en faveur du groupe contrôle (IC 95% : 1,00, 1,12 ; 53 études et 13.933 patients) et pour les patients atteints d'un cancer traités par chimiothérapie, le risque relatif pour la survie globale a été de 1,04 (IC 95% : 0,97, 1,11 ; 38 études et 10.441 patients). Les méta-analyses ont également montré une augmentation significative constante du risque relatif d'évènements thromboemboliques chez les patients atteints d'un cancer recevant une érythropoïétine recombinante humaine (voir rubrique 4.4).

Une étude en ouvert, multicentrique et randomisée a été effectuée chez 2098 femmes anémiques atteintes d'un cancer du sein métastatique ayant reçu une chimiothérapie de première ligne ou de deuxième ligne. Il s'agissait d'une étude de non-infériorité conçue pour exclure une augmentation de 15% du risque de progression de la tumeur ou de décès associé à l'époétine alfa plus le *standard of care* (SOC) comparativement au SOC seul. À la date de « cut-off » des données cliniques, la survie sans progression médiane selon l'évaluation de la progression de la maladie par l'investigateur, était de 7,4 mois dans chaque bras (HR 1,09, IC à 95 % : 0,99-1,20) indiquant que l'objectif de l'étude n'était pas atteint. Dans le bras de l'époétine alfa plus le SOC, significativement moins de patientes ont reçu des transfusions de globules rouges (5,8% versus 11,4%). Toutefois, dans le bras de l'époétine alfa plus le SOC, un nombre significativement plus élevé de patientes ont manifesté des événements vasculaires thrombotiques (2,8% versus 1,4%). Lors de l'analyse finale, 1 653 décès ont été rapportés. La survie globale médiane dans le bras associant époétine alfa à des traitements standards était de 17,8 mois contre 18,0 mois dans le bras recevant des traitements standards seuls (HR 1,07, IC à 95 % : 0,97-1,18). Le délai jusqu'à progression (time to progression, TTP) médian, en fonction de la progression de la maladie (PM) telle que déterminée par l'investigateur, était de 7,5 mois dans le bras traité par de l'époétine alfa et des traitements standards et de 7,5 mois dans le bras recevant des traitements standards (HR 1,099, IC à 95 % : 0,998-1,210). Le TTP médian, en fonction de la PM telle que déterminée par le comité d'examen indépendant (Independent Review Committee, IRC), était de 8,0 mois dans le bras associant époétine alfa à des traitements standards et de 8,3 mois dans le bras recevant des traitements standards (HR 1,033, IC à 95 % : 0,924-1,156).

Programme de transfusions autologues différées

L'effet de l'époétine alfa pour faciliter les dons de sang autologues chez les patients ayant un taux d'hématocrite faible (≤39 % en l'absence d'une anémie sous-jacente due à une carence martiale) et devant avoir une intervention chirurgicale orthopédique majeure a été évalué dans une étude en double aveugle, contrôlée versus placebo chez 204 patients et une étude en simple aveugle, contrôlée versus placebo chez 55 patients.

Dans l'étude en double aveugle, les patients étaient traités par voie intraveineuse par de l'époétine alfa à la dose de 600 UI/kg ou par placebo une fois par jour tous les 3 à 4 jours pendant 3 semaines (total

de 6 doses). En moyenne, les patients traités par époétine alfa ont été en mesure d'effectuer significativement plus de dons de sang (4,5 unités) comparativement aux patients sous placebo (3,0 unités).

Dans l'étude en simple aveugle, les patients ont été traités par voie intraveineuse par de l'époétine alfa à la dose de 300 UI/kg ou 600 UI/kg ou par placebo une fois par jour tous les 3 à 4 jours pendant 3 semaines (total de 6 doses). Les patients traités par de l'époétine alfa ont également été en mesure d'effectuer significativement plus de dons de sang (époétine alfa 300 UI/kg = 4,4 unités ; époétine alfa 600 UI/kg = 4,7 unités) comparativement aux patients sous placebo (2,9 unités).

Le traitement par époétine alfa a diminué de 50% le risque d'exposition à des transfusions de sang homologues comparativement aux patients ne recevant pas 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 homologues a été évalué dans un essai clinique en double aveugle, contrôlé versus placebo chez des patients adultes non carencés en fer chez qui une intervention chirurgicale orthopédique majeure de la hanche ou du genou est programmée. L'époétine alfa a été administrée par voie sous-cutanée pendant 10 jours avant l'intervention, le jour de la chirurgie et pendant quatre jours après l'intervention chirurgicale. Les patients ont été stratifiés en fonction de leur taux initial d'hémoglobine (≤10 g/dl, >10 à ≤13 g/dl et >13 g/dl).

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

Un essai en ouvert, à groupes parallèles, conduit chez des sujets adultes non carencés en fer ayant un taux d'hémoglobine avant traitement compris entre ≥10 et ≤13 g/dl chez qui une intervention chirurgicale orthopédique majeure de la hanche ou du genou est programmée, a comparé le traitement par époétine alfa à la dose de 300 UI/kg administrée par voie sous-cutanée quotidiennement pendant 10 jours avant l'intervention chirurgicale, le jour de la chirurgie et pendant 4 jours après l'intervention, au traitement par époétine alfa à la dose de 600 UI/kg administrée par voie sous-cutanée une fois par semaine pendant 3 semaines avant l'intervention chirurgicale et le jour de la chirurgie.

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

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

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

Les sujets ont été classés en fonction du taux d'érythropoïétine (EPO) sérique et du statut transfusionnel avant l'inclusion. Les principales caractéristiques à l'état initial pour le palier < 200 milli-unités par ml sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Caractéristiques à l'état initial des sujets avec un taux d'EPO sérique < 200 milli-unités par ml à l'inclusion

	Randomisé	
	epoetine alfa	Placebo
Total (N)[b]	85[a]	45
Taux d'EPO sérique < 200 milli-unités par 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 précédentes		
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 1 sujet.
[b] Dans le palier ≥ 200 milli-unités par ml il y avait 13 sujets dans le groupe époetine 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 %) des sujets du groupe recevant l'époétine alfa par rapport à 2/45 (4,4 %) des sujets du groupe placebo (p < 0,001). Tous les sujets qui ont répondu étaient dans le groupe présentant un taux d'EPO sérique de moins que 200 milli-unités par ml au moment de l'inclusion. Dans ce groupe, 20/40 (50 %) des sujets sans transfusions précédentes ont montré une réponse érythroïde au cours des 24 premières semaines, par rapport à 7/31 (22,6 %) sujets ayant reçu des transfusions précédentes (deux sujets ayant reçu une transfusion précédente ont atteint l'objectif 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 plus long dans le groupe époétine alfa par rapport 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'epoetin alfa est passé de 51,8 % dans les 8 semaines précédant l'état initial à 24,7 % entre les semaines 16 et 24, par rapport au groupe placebo qui a connu une augmentation du taux de transfusion de 48,9 % à 54,1 % sur le même période.

Population pédiatrique

Insuffisance rénale chronique

L’époétine alfa a été évaluée dans une étude clinique de recherche de doses en ouvert, non randomisée, d’une durée de 52 semaines, chez des patients pédiatriques IRC en hémodialyse. L’âge médian des patients recrutés dans l’étude était de 11,6 ans (intervalle de 0,5 à 20,1 ans).

L’époétine alfa a été administrée à une dose de 75 UI/kg/semaine par voie intraveineuse en 2 ou 3 doses fractionnées après la dialyse, avec une augmentation de 75 UI/kg/semaine à intervalles de 4 semaines (jusqu’à un maximum de 300 UI/kg/semaine), pour atteindre une augmentation de l’hémoglobine d’1 g/dl/mois. L'intervalle des concentrations d'hémoglobine souhaitées était de 9,6 à 11,2 g/dl. 81% des patients ont atteint le niveau de concentration de l'hémoglobine. Le délai médian pour atteindre cette cible était de 11 semaines et la dose médiane au taux cible était de 150 UI/kg/semaine. Parmi les patients ayant atteint le taux cible, 90% des patients l’ont atteint sous un schéma posologique à 3 administrations par semaine.

Après 52 semaines, 57 % des patients restaient dans l’étude et recevaient une dose médiane de 200 UI/kg/semaine.

Il existe des données cliniques limitées concernant l'administration sous-cutanée aux enfants. Dans 5 études ouvertes non contrôlées de petite taille (le nombre des patients ayant varié de 9 à 22, total N=72), l'époétine alfa a été administrée par voie sous-cutanée aux enfants à des doses de départ situées entre 100 UI/kg/semaine et 150 UI/kg/semaine, avec la possibilité d'augmenter la dose jusqu'à 300 UI/kg/semaine. La plupart des participants à ces études étaient des patients en prédialyse (N=44) ; 27 patients étaient en dialyse péritonéale et 2 patients étaient en hémodialyse. L'âge des patients a varié de 4 mois à 17 ans. D'une manière générale, ces études ont des limites méthodologiques mais le traitement s'est accompagné de tendances positives vers des taux d'hémoglobine plus élevés. Aucun événement indésirable inattendu n'a été rapporté (voir la rubrique 4.2).

Anémie induite par la chimiothérapie

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

Dans l'étude qui a duré 16 semaines (N=222), comparativement au placebo, aucun effet statistiquement significatif sur les scores rapportés par les patients ou par les parents sur la *Paediatric Quality of Life Inventory* ou le *Cancer Module* (le critère de jugement primaire pour l'efficacité) n'a été mis à jour chez les patients traités par l'époétine alfa. En outre, aucune différence statistique n'a été observée entre le groupe de l'époétine alfa et celui du placebo dans le pourcentage des patients qui ont eu besoin de transfusions de concentrés de globules rouges.

Dans l'étude qui a duré 20 semaines (N=225), aucune différence significative n'a été observée en ce qui concerne le critère de jugement primaire pour l'efficacité, à savoir le pourcentage des patients qui ont eu besoin d'une transfusion de globules rouges après le jour 28 (62% des patients sous époétine alfa contre 69% des patients qui ont reçu le traitement standard).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après injection sous-cutanée, les taux sériques d'époétine alfa atteignent un pic entre 12 et 18 heures suivant l’administration. Il n'y a pas eu d'accumulation après l’administration par voie sous-cutanée de doses multiples de 600 UI/kg par semaine.

La biodisponibilité absolue de l'époétine alfa injectée par voie sous-cutanée est d'approximativement 20% chez les sujets sains.

Distribution

Le volume moyen de distribution était de 49,3 ml/kg après l'administration par voie intraveineuse de doses de 50 et 100 UI/kg chez des sujets sains. Après l'administration intraveineuse d'époétine alfa chez des sujets ayant une insuffisance rénale chronique, le volume de distribution était compris respectivement entre 57 et 107 ml/kg après une dose unique (12 UI/kg) et entre 42 et 64 ml/kg après des doses multiples (48 à 192 UI/kg). Par conséquent, le volume de distribution est légèrement supérieur à l'espace plasmatique.

Élimination

La demi-vie de l'époétine alfa après l'administration par voie intraveineuse de doses multiples est d'environ 4 heures chez les sujets sains. La demi-vie pour la voie sous-cutanée est estimée à environ 24 heures chez les sujets sains.

Le Cl/F moyen pour les schémas posologiques à 150 UI/kg 3 fois par semaine et 40.000 UI une fois par semaine chez des sujets sains a été de 31,2 et 12,6 ml/h/kg respectivement. Le Cl/F moyen pour les schémas posologiques à 150 UI/kg 3 fois par semaine et 40.000 UI une fois par semaine chez des sujets anémiques atteints d'un cancer a été de 45,8 et 11,3 ml/h/kg respectivement. Chez la plupart des sujets anémiques atteints d'un cancer recevant une chimiothérapie cyclique, le Cl/F était inférieur après l'administration par voie sous-cutanée de doses de 40.000 UI une fois par semaine et de 150 UI/kg, 3 fois par semaine comparativement aux valeurs recueillies chez les sujets sains.

Linéarité/non linéarité

Chez les sujets sains, une augmentation dose-proportionnelle des concentrations sériques d'époétine alfa a été observée après l'administration par voie intraveineuse de 150 et 300 UI/kg, 3 fois par semaine. L'administration de doses uniques de 300 à 2.400 UI/kg d'époétine alfa par voie sous-cutanée a abouti à une relation linéaire entre la C_{max} moyenne et la dose, et entre l'ASC moyenne et la dose. Une relation inverse entre la clairance apparente et la dose a été observée chez les sujets sains.

Dans les études étudiant l'allongement de l'intervalle d'administration (40.000 UI une fois par semaine et 80.000, 100.000 et 120.000 UI une fois toutes les 2 semaines), une relation linéaire mais non proportionnelle à la dose a été observée à l'état d'équilibre entre la C_{max} moyenne et la dose, et entre l'ASC moyenne et la dose.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

L'époétine alfa montre 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 ayant une insuffisance rénale chronique après l'administration par voie intraveineuse de doses multiples d'époétine alfa. Le profil pharmacocinétique de l'époétine alfa chez les enfants et les adolescents semble similaire à celui des adultes.

Il existe des données pharmacocinétiques limitées chez les nouveau-nés.

Une étude au cours de laquelle de l'érythropoïétine a été administrée par voie intraveineuse chez 7 nouveau-nés prématurés ayant un poids de naissance très faible et 10 adultes en bonne santé a suggéré

que le volume de distribution était environ 1,5 à 2 fois plus élevé chez les nouveau-nés prématurés que chez les adultes sains, et la clairance était environ 3 fois plus élevée chez les nouveau-nés prématurés que chez les adultes sains.

Insuffisance rénale

Chez les patients insuffisants rénaux chroniques, la demi-vie de l'époétine alfa administrée par voie intraveineuse, d'environ 5 heures, est légèrement plus longue que celle des sujets sains.

5.3 Données de sécurité préclinique

Lors d'études de toxicologie à doses répétées chez le chien et le rat, mais pas chez le singe, le traitement par l'époétine alfa a été associé à une fibrose médullaire infra-clinique. La fibrose médullaire est une complication connue de l'insuffisance rénale chronique chez l'homme et peut être liée à une hyper-parathyroïdie secondaire ou à des facteurs inconnus. La fréquence de la fibrose médullaire n'a pas augmenté lors d'une étude chez des patients sous hémodialyse traités par l'époétine alfa pendant 3 ans, par rapport à un groupe contrôle apparié de patients sous dialyse qui n'avaient pas été traités par l'époétine alfa.

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

Des études de carcinogénicité à long terme n'ont pas été effectuées. Des publications contradictoires dans la littérature basées sur les données *in vitro* d'échantillons tumoraux humains, suggèrent que les érythropoïétines puissent jouer un rôle de prolifératrices de tumeur. La signification pour la situation clinique n'est pas claire.

Dans des cultures de cellules humaines de moelle osseuse, l'époétine alfa stimule spécifiquement l'érythropoïèse et n'affecte pas la leucopoïèse. Aucune action cytotoxique de l'époétine alfa sur les cellules de moelle osseuse n'a pu être détectée.

Dans les études chez l'animal, l'époétine alfa a montré diminuer le poids fœtal, retarder l'ossification et augmenter la mortalité fœtale à une dose hebdomadaire d'environ 20 fois celle recommandée chez l'Homme. Ces modifications sont considérées comme secondaires à la diminution de la prise de poids chez la mère, et la signification chez l'Homme est inconnue compte-tenu des doses thérapeutiques.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Polysorbate 80 (E 433)
Glycine
Eau pour préparations injectables
Dihydrogénophosphate de sodium dihydraté
Phosphate disodique dihydraté
Chlorure de sodium

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

18 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Cet intervalle de température doit être scrupuleusement maintenu jusqu'au moment de l'administration au patient. A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière. Ne pas congeler ni agiter.

Pour l'usage ambulatoire, le médicament peut être sorti du réfrigérateur, sans y être replacé, pour une période de 3 jours maximum à une température ne dépassant pas 25°C.
Si le médicament n'a pas été utilisé à la fin de cette période, il doit être jeté.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

EPREX 1.000 UI/0,5 ml solution injectable en seringue préremplie
0,5 ml (1.000 UI) de solution pour injection dans une seringue préremplie (verre de type I) avec piston (caoutchouc recouvert de téflon) et aiguille avec un protège aiguille (le revêtement contient du caoutchouc naturel sec [un dérivé de latex] recouvert d'un capuchon en polypropylène) et un dispositif de protection de l'aiguille PROTECS™ (polycarbonate) fixé à la seringue – conditionnement de 6.

EPREX 2.000 UI/0,5 ml solution injectable en seringue préremplie
0,5 ml (2.000 UI) de solution pour injection dans une seringue préremplie (verre de type I) avec piston (caoutchouc recouvert de téflon) et aiguille avec un protège aiguille (le revêtement contient du caoutchouc naturel sec [un dérivé de latex] recouvert d'un capuchon en polypropylène) et un dispositif de protection de l'aiguille PROTECS™ (polycarbonate) fixé à la seringue – conditionnement de 6.

EPREX 3.000 UI/0,3 ml solution injectable en seringue préremplie
0,3 ml (3.000 UI) de solution pour injection dans une seringue préremplie (verre de type I) avec piston (caoutchouc recouvert de téflon) et aiguille avec un protège aiguille (le revêtement contient du caoutchouc naturel sec [un dérivé de latex] recouvert d'un capuchon en polypropylène) et un dispositif de protection de l'aiguille PROTECS™ (polycarbonate) fixé à la seringue – conditionnement de 6.

EPREX 4.000 UI/0,4 ml solution injectable en seringue préremplie
0,4 ml (4.000 UI) de solution pour injection dans une seringue préremplie (verre de type I) avec piston (caoutchouc recouvert de téflon) et aiguille avec un protège aiguille (le revêtement contient du caoutchouc naturel sec [un dérivé de latex] recouvert d'un capuchon en polypropylène) et un dispositif de protection de l'aiguille PROTECS™ (polycarbonate) fixé à la seringue – conditionnement de 6.

EPREX 5.000 UI/0,5 ml solution injectable en seringue préremplie
0,5 ml (5.000 UI) de solution pour injection dans une seringue préremplie (verre de type I) avec piston (caoutchouc recouvert de téflon) et aiguille avec un protège aiguille (le revêtement contient du caoutchouc naturel sec [un dérivé de latex] recouvert d'un capuchon en polypropylène) et un dispositif de protection de l'aiguille PROTECS™ (polycarbonate) fixé à la seringue – conditionnement de 6.

EPREX 6.000 UI/0,6 ml solution injectable en seringue préremplie
0,6 ml (6.000 UI) de solution pour injection dans une seringue préremplie (verre de type I) avec piston (caoutchouc recouvert de téflon) et aiguille avec un protège aiguille (le revêtement contient du caoutchouc naturel sec [un dérivé de latex] recouvert d'un capuchon en polypropylène) et un dispositif de protection de l'aiguille PROTECS™ (polycarbonate) fixé à la seringue – conditionnement de 6.

EPREX 8.000 UI/0,8 ml solution injectable en seringue préremplie
0,8 ml (8.000 UI) de solution pour injection dans une seringue préremplie (verre de type I) avec piston (caoutchouc recouvert de téflon) et aiguille avec un protège aiguille (le revêtement contient du

caoutchouc naturel sec [un dérivé de latex] recouvert d'un capuchon en polypropylène) et un dispositif de protection de l'aiguille PROTECS™ (polycarbonate) fixé à la seringue – conditionnement de 6.

EPREX 10.000 UI/1,0 ml solution injectable en seringue préremplie
1,0 ml (10.000 UI) de solution pour injection dans une seringue préremplie (verre de type I) avec piston (caoutchouc recouvert de téflon) et aiguille avec un protège aiguille (le revêtement contient du caoutchouc naturel sec [un dérivé de latex] recouvert d'un capuchon en polypropylène) et un dispositif de protection de l'aiguille PROTECS™ (polycarbonate) fixé à la seringue – conditionnement de 6.

EPREX 20.000 UI/0,5 ml solution injectable en seringue préremplie
0,5 ml (20.000 UI) de solution pour injection dans une seringue préremplie (verre de type I) avec piston (caoutchouc recouvert de téflon) et aiguille avec un protège aiguille (le revêtement contient du caoutchouc naturel sec [un dérivé de latex] recouvert d'un capuchon en polypropylène) et un dispositif de protection de l'aiguille PROTECS™ (polycarbonate) fixé à la seringue – conditionnement de 1, 4 ou 6.

EPREX 30.000 UI/0,75 ml solution injectable en seringue préremplie
0,75 ml (30.000 UI) de solution pour injection dans une seringue préremplie (verre de type I) avec piston (caoutchouc recouvert de téflon) et aiguille avec un protège aiguille (le revêtement contient du caoutchouc naturel sec [un dérivé de latex] recouvert d'un capuchon en polypropylène) et un dispositif de protection de l'aiguille PROTECS™ (polycarbonate) fixé à la seringue – conditionnement de 1, 4 ou 6.

EPREX 40.000 UI/1,0 ml solution injectable en seringue préremplie
1,0 ml (40.000 UI) de solution pour injection dans une seringue préremplie (verre de type I) avec piston (caoutchouc recouvert de téflon) et aiguille avec un protège aiguille (le revêtement contient du caoutchouc naturel sec [un dérivé de latex] recouvert d'un capuchon en polypropylène) et un dispositif de protection de l'aiguille PROTECS™ (polycarbonate) fixé à la seringue – conditionnement de 1, 4 ou 6.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Le médicament ne peut pas être utilisé et doit être détruit dans les cas suivants :
- lorsque le sceau de fermeture du conditionnement est brisé ;
- lorsque le liquide est coloré ou lorsqu'il y flotte des particules ;
- lorsque vous savez ou pensez que le produit a été accidentellement congelé, ou
- lorsqu'il y a eu une panne du réfrigérateur dans lequel le médicament était conservé.

Ce produit est exclusivement destiné à un usage unique. Ne prenez qu'une seule dose d'EPREX de chaque seringue. Dans le cas où seule une partie de la dose au niveau de la seringue est nécessaire, le protège-aiguille doit être enlevé avant que le piston ne soit poussé jusqu'à la graduation numérotée désirée afin d'éliminer la quantité de solution non désirée avant l'injection. Consulter la section 3. "Comment utiliser EPREX ?" (directives pour l'auto-injection d'EPREX) de la notice.

Les seringues préremplies sont équipées d'un dispositif de protection de l'aiguille PROTECS™ pour éviter les lésions par piqûre après utilisation. La notice contient des instructions complètes pour l'utilisation et la manipulation des seringues préremplies avec dispositif de protection de l'aiguille PROTECS™.

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

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

Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Eprex 1.000 UI/0,5 ml solution injectable en seringue préremplie : BE169915
LU : 2009080521
- 0226333 (6 seringues préremplies)

Eprex 2.000 UI/0,5 ml solution injectable en seringue préremplie : BE169924
LU : 2009080522
- 0226347 (6 seringues préremplies)

Eprex 3.000 UI/0,3 ml solution injectable en seringue préremplie : BE169933
LU : 2009080523
- 0226351 (6 seringues préremplies)

Eprex 4.000 UI/0,4 ml solution injectable en seringue préremplie : BE169942
LU : 2009080524
- 0226364 (6 seringues préremplies)

Eprex 5.000 UI/0,5 ml solution injectable en seringue préremplie : BE220604
LU : 2009080525
- 0293434 (6 seringues préremplies)

Eprex 6.000 UI/0,6 ml solution injectable en seringue préremplie : BE220613
LU : 2009080526
- 0293448 (6 seringues préremplies)

Eprex 8.000 UI/0,8 ml solution injectable en seringue préremplie : BE220631
LU : 2009080528
- 0293465 (6 seringues préremplies)

Eprex 10.000 UI/1,0 ml solution injectable en seringue préremplie : BE169951
LU : 2009080530
- 0226378 (6 seringues préremplies)

Eprex 20.000 UI/0,5 ml solution injectable en seringue préremplie : BE291401
LU : 2009080520
- 0449391 (1 seringue préremplie)

Eprex 30.000 UI/0,75 ml solution injectable en seringue préremplie : BE313686
LU : 2009080519

Eprex 40.000 UI/1,0 ml solution injectable en seringue préremplie : BE291392
LU : 2009080518
- 0449356 (1 seringue préremplie)

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

Renouvellement de l'autorisation : 4 août 2008.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

07/2025
Date d'approbation du texte : 10/2025