

Mentions légales

EPREX® 2 000 UI/mL ; 4 000 UI/mL ; 10 000 UI/mL et 40 000 UI/mL **Solution injectable en seringue préremplie** **(Epoétine alfa)**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

EPREX 2000 UI/mL, solution injectable en seringue préremplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Epoétine alfa..... 2000 UI/mL (16,8 microgrammes par mL)

produite sur cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) par la technique de l'ADN recombinant.

Une seringue préremplie de 0,5 mL contient 1000 UI (8,4 microgrammes) d'époétine alfa.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en seringue préremplie.

Solution transparente, incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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

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

EPREX est indiqué chez les adultes traités par chimiothérapie pour des tumeurs solides, un lymphome malin ou un myélome multiple, et à risque de transfusion en raison de leur état général (par exemple, état cardiovasculaire, anémie pré-existante 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 les dons de sang autologue. Le traitement doit être uniquement administré aux patients présentant une anémie modérée (concentration d'hémoglobine comprise entre 10 et 13 g/dL [soit 6,2 - 8,1 mmol/L], sans carence martiale) s'il n'existe pas ou peu de méthodes d'épargne du sang 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 avoir une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée, ayant un risque présumé important de complications transfusionnelles pour réduire l'exposition aux transfusions de sang homologues. L'utilisation devra être réservée aux patients ayant une anémie modérée (par exemple, concentration d'hémoglobine comprise entre 10 et 13 g/dL) qui n'ont pas accès à un programme de transfusions autologues différées et chez lesquels on s'attend à des pertes de sang modérées (900 à 1800 mL).

EPREX est indiqué pour le traitement de l'anémie symptomatique (concentration d'hémoglobine \leq 10 g/dL) chez les adultes atteints de syndromes myélodysplasiques (SMD) primitifs de risque faible ou intermédiaire 1, présentant un taux sérique d'érythropoïétine faible ($<$ 200 mU/mL).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Toutes les autres causes d'anémie (carences en fer, folates ou vitamine B₁₂, intoxication à l'aluminium, infection ou inflammation, pertes sanguines, hémolyse et fibrose médullaire quelle qu'en soit l'origine) doivent être évaluées et traitées avant d'instaurer un traitement par époétine alfa, et de décider d'augmenter la posologie. 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 les patients adultes en insuffisance rénale chronique :

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

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 afin d'augmenter l'hémoglobine à un taux ne dépassant pas 12 g/dL (7,5 mmol/L). Une augmentation du taux 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.

En raison de la variabilité intra-patient, des valeurs individuelles et occasionnelles du taux d'hémoglobine au-dessus et au-dessous de l'intervalle de concentrations d'hémoglobine désiré peuvent être observées chez un même patient. La variabilité du taux d'hémoglobine doit être prise en compte par l'adaptation de la posologie en tenant compte de l'intervalle de la concentration d'hémoglobine allant 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), réduire la dose d'EPREX de 25 %. Si le taux d'hémoglobine dépasse 13 g/dL (8,1 mmol/L), interrompre le traitement jusqu'à ce que le taux s'abaisse 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.

Les patients doivent être étroitement surveillés afin de s'assurer que la dose d'EPREX efficace la plus faible soit utilisée pour obtenir un contrôle adéquat de l'anémie et des symptômes de l'anémie tout en maintenant une concentration d'hémoglobine inférieure ou égale à 12 g/dL (7,5 mmol/L).

La prudence s'impose en cas d'augmentation de dose de l'ASE (Agent Stimulant l'Erythropoïèse) chez les patients ayant une insuffisance rénale chronique. Chez les patients ayant une réponse faible aux ASE, d'autres facteurs expliquant la faible réponse devront être considérés (voir rubriques 4.4 et 5.1).

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

Patients adultes en hémodialyse

Chez les patients en hémodialyse, lorsque la voie intraveineuse est déjà disponible, 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, compris entre 10 g/dL et 12 g/dL (6,2 mmol/L à 7,5 mmol/L) (ceci doit être réalisé par palier 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 devra être réalisée pour maintenir les valeurs de l'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 à l'instauration 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 à l'instauration est moins sévère (> 8 g/dL ou > 5 mmol/L).

Patients adultes insuffisants rénaux non encore dialysés

Lorsque la voie intraveineuse n'est pas encore disponible, 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 atteindre le but désiré (ceci doit être réalisé par palier d'au moins 4 semaines).

- *Phase d'entretien*

Lors de la phase d'entretien, EPREX peut être administré 3 fois par semaine ou, dans le cas d'une administration par voie sous-cutanée, une fois par semaine ou une fois toutes les deux semaines.

Une adaptation appropriée de la dose et de l'intervalle d'administration devra être réalisée pour maintenir les valeurs de l'hémoglobine au taux désiré : hémoglobine entre 10 g/dL et 12 g/dL (6,2 à 7,5 mmol/L). Une prolongation de l'intervalle d'administration peut nécessiter une augmentation de la dose.

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

Patients adultes en dialyse péritonéale

Lorsque la voie intraveineuse n'est pas encore disponible, 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 devra être réalisée pour maintenir les valeurs de l'hémoglobine au taux désiré, entre 10 g/dL et 12 g/dL (6,2 à 7,5 mmol/L).

Traitement des patients adultes ayant une anémie induite par la chimiothérapie

Les symptômes et conséquences de l'anémie peuvent varier avec l'âge, le sexe et l'impact global de la maladie ; une évaluation par le médecin de l'état de santé et de l'évolution clinique du patient est nécessaire.

EPREX doit être administré aux patients ayant une anémie (par exemple, une concentration d'hémoglobine ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/L)).

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

Alternativement, EPREX peut être administré par voie sous-cutanée à la dose initiale de 450 UI/kg une fois par semaine.

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

En raison de la variabilité intra-patient, des concentrations individuelles et occasionnelles du taux d'hémoglobine au-dessus et au-dessous de l'intervalle de concentrations d'hémoglobine désiré peuvent être observées chez un même patient. La variabilité du taux d'hémoglobine doit être prise en compte par l'adaptation de la posologie en tenant compte de l'intervalle de concentrations d'hémoglobine désiré, compris 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 l'adaptation posologique appropriée lorsque les concentrations d'hémoglobine dépassent 12 g/dL (7,5 mmol/L) sont décrites ci-dessous.

Si 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/ μ L par rapport aux valeurs initiales après 4

semaines de traitement, la dose doit être maintenue à 150 UI/kg 3 fois par semaine ou 450 UI/kg 1 fois par semaine.

Si l'augmentation de la concentration d'hémoglobine est inférieure à 1 g/dL (inférieure à 0,62 mmol/L) et si le nombre de réticulocytes a augmenté de moins de 40 000 cellules/μL par rapport aux valeurs initiales, 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 (au moins 0,62 mmol/L) ou 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.

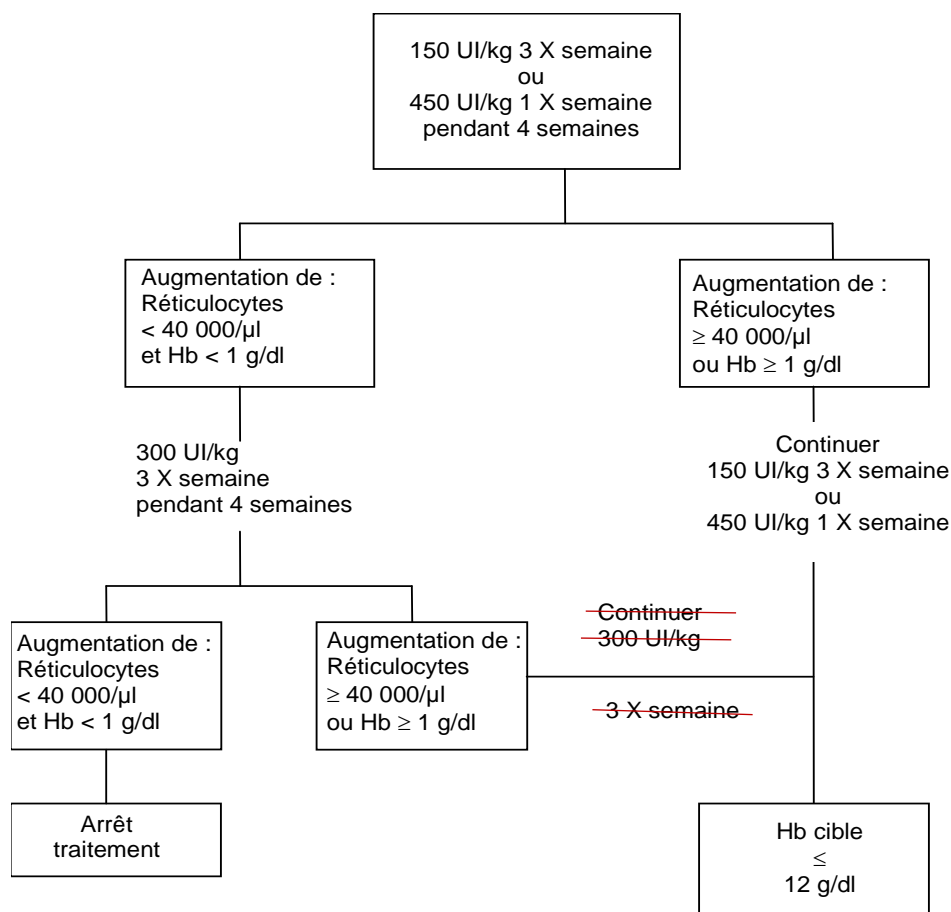
Si la concentration d'hémoglobine a augmenté de moins de 1 g/dL (moins de 0,62 mmol/L) et le nombre de réticulocytes a augmenté de moins de 40 000 cellules/μL par rapport aux valeurs initiales, la réponse est improbable et le traitement doit être arrêté.

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 décrit ci-après :



Les patients doivent être étroitement surveillés afin de s'assurer que la dose d'Agent Stimulant l'Erythropoïèse (ASE) la plus faible soit utilisée 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 en chirurgie participant à un programme de transfusions autologues différées

La posologie d'EPREX chez les patients ayant une anémie modérée (hématocrite entre 33 et 39 %) qui doivent donner au moins 4 unités de sang, est de 600 UI/kg 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 devant avoir une chirurgie orthopédique majeure programmée

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

Si pour des raisons médicales la période avant l'intervention doit être réduite à moins de 3 semaines, 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 suivant l'intervention.

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

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

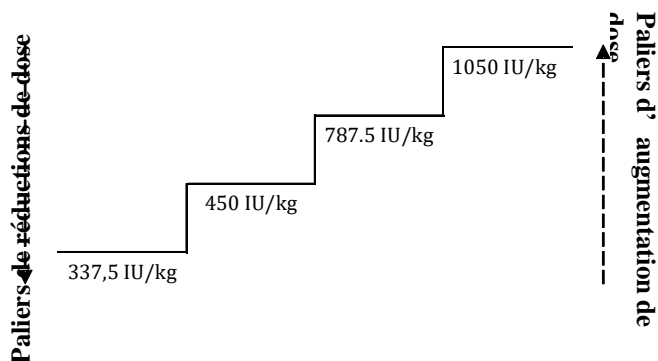
EPREX doit être administré aux patients présentant une anémie symptomatique (i.e. concentration d'hémoglobine ≤ 10 g/dL (6.2 mmol/L)).

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 en hémoglobine supérieure à 12 g/dL (7.5 mmol/L) doit être évitée.

Augmentation de dose : la dose ne doit pas être augmentée au-delà de 1050 UI/kg (dose totale de 80 000 UI) par semaine. Si le patient perd la réponse ou que la concentration en hémoglobine chute de ≥ 1 g/dL après la réduction de dose, celle-ci doit être augmentée d'un palier de dose. Un délai minimum de 4 semaines doit être respecté entre les augmentations de dose.

Suspension et diminution de dose : 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 conséquences de l'anémie peuvent varier avec l'âge, le sexe et les co-morbidités ; une évaluation par le médecin de l'état de santé et de l'évolution clinique du patient est nécessaire.

Chez les enfants, l'intervalle de concentrations d'hémoglobine recommandé est compris entre 9,5 g/dL et 11 g/dL (5,9 et 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 du taux 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 afin de s'assurer que la dose d'EPREX la plus faible soit utilisée pour obtenir un contrôle adéquat de l'anémie et des symptômes de l'anémie.

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

Chez les enfants hémodialysés, lorsque la voie intraveineuse est déjà disponible, 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, compris entre 9,5 g/dL et 11 g/dL (5,9 à 6,8 mmol/L) (ceci doit être réalisé par palier d'au moins 4 semaines).

- *Phase d'entretien*

Une adaptation appropriée de la dose devra être réalisée afin de maintenir un taux d'hémoglobine dans l'intervalle de concentrations désiré, compris entre 9,5 g/dL et 11 g/dL (5,9 et 6,8 mmol/L).

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

Les enfants avec un taux d'hémoglobine à l'instauration très bas (< 6,8 g/dL ou < 4,25 mmol/L) peuvent avoir besoin de doses d'entretien plus importantes que ceux dont le taux d'hémoglobine à l'instauration 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 insuffisants rénaux chroniques et anémiés, avant l'instauration de la dialyse ou étant en dialyse péritonéale, n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles concernant l'utilisation d'EPREX par voie sous-cutanée dans ces populations sont décrites dans la rubrique 5.1 mais aucune recommandation posologique ne peut être donnée.

Traitement des enfants ayant une anémie induite par la chimiothérapie

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

Traitement des enfants en chirurgie participant à un programme de transfusions autologues différées

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

Traitement des enfants devant avoir une chirurgie orthopédique majeure programmée

La sécurité et l'efficacité d'EPREX chez les enfants 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 dont l'accès à la voie intraveineuse est déjà disponible (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 en chirurgie participant à un programme de transfusions autologues différées

EPREX doit être administré par voie intraveineuse.

Traitement des patients adultes devant avoir une chirurgie orthopédique majeure 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 enfants insuffisants rénaux chroniques hémodialysés

Chez les enfants en insuffisance rénale chronique dont l'accès à la voie intraveineuse est déjà disponible (patients hémodialysés), l'administration d'EPREX par voie intraveineuse est préférable.

Administration intraveineuse

Administrer en une à cinq 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 l'aiguille à fistule, en la faisant suivre d'un rinçage par 10 mL de solution saline isotonique afin d'assurer le bon passage du produit dans la circulation.

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. En cas de volume plus important, 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 pour un bon dosage et une bonne administration doivent être fournies.

Comme avec les autres médicaments injectables, assurez-vous 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 ayant développé une érythroblastopénie à la suite d'un traitement par une érythropoïétine ne doivent pas être traités par EPREX ou par toute autre érythropoïétine (voir rubrique 4.4 – *Erythroblastopénie*).
- Hypertension non contrôlée.
- Toutes les contre-indications associées à un programme de transfusions autologues différées doivent être respectées chez les patients qui reçoivent EPREX au cours d'un tel programme.
- L'utilisation d'EPREX, chez les patients devant avoir une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée et ne participant pas à un programme de transfusions autologues différées, est contre-indiquée chez les patients présentant une pathologie vasculaire sévère coronarienne, des artères périphériques, carotidienne, ou cérébrales, y compris chez les patients présentant des antécédents récents d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral.
- Les patients en chirurgie 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 époétine alfa, la pression artérielle doit être suivie étroitement et contrôlée de façon appropriée. Epoétine alfa doit être utilisée avec précaution en présence d'une hypertension non ou insuffisamment traitée ou difficilement contrôlable. Il peut être nécessaire d'instaurer ou d'augmenter le traitement anti-hypertenseur. Si la pression artérielle ne peut être contrôlée, le traitement par époétine alfa doit être interrompu.

Des crises hypertensives avec encéphalopathie et convulsions, nécessitant l'attention immédiate d'un médecin et la prise en charge en soins intensifs, sont également survenues pendant le traitement par époétine alfa chez des patients dont la pression artérielle était précédemment normale ou basse. Une attention particulière devra être accordée aux céphalées violentes pseudo-migraineuses d'apparition brutale, comme un possible signal d'alarme (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 aux convulsions, comme les infections du SNC et les métastases cérébrales.

L'époétine alfa doit être utilisée 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 les thromboses veineuses ou artérielles et les 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 préexistants d'EVT, incluant obésité et antécédents d'EVT (par exemple, thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, et accident vasculaire cérébral).

Chez tous les patients, les taux d'hémoglobine doivent être étroitement surveillés en raison du risque potentiel augmenté d'évènements thrombo-emboliques et d'évolutions fatales lorsque les patients sont

traités à des taux d'hémoglobine supérieurs à l'intervalle de concentration correspondant à l'indication utilisée.

Lors d'un traitement par époétine alfa, une augmentation modérée et dose-dépendante de la numération plaquettaire, dans les limites de la normale, peut être observée. Celle-ci régresse avec la poursuite du traitement. De plus, des cas de thrombocytémie supérieurs au taux normal ont été rapportés. Il est conseillé de surveiller la numération plaquettaire à intervalles réguliers pendant les 8 premières semaines de traitement.

Toutes les autres causes d'anémie (carences en fer, folates ou vitamine B12, intoxication à l'aluminium, infection ou inflammation, pertes sanguines, hémolyse et fibrose médullaire quelle qu'en soit l'origine) doivent être évaluées et traitées avant d'instaurer le traitement par époétine alfa et de décider d'augmenter la posologie. Dans la plupart des cas, les taux de ferritine sérique chutent 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 les patients ayant une insuffisance rénale chronique, une supplémentation en fer (dose de fer élément par voie orale comprise entre 200 et 300 mg/jour chez les adultes, et entre 100 et 200 mg/jour chez les enfants) 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 (dose de fer élément par voie orale comprise entre 200 et 300 mg/jour) est recommandée si le coefficient de saturation de transferrine est inférieur à 20 %.
- Pour les patients participant à un programme de transfusions autologues différées, une supplémentation en fer (dose de fer élément de 200 mg/jour par voie orale) doit être administrée plusieurs semaines en amont de l'instauration du prélèvement autologue afin de constituer des réserves en fer élevées avant d'instaurer le traitement par époétine alfa, et pendant toute la durée du traitement par époétine alfa.
- Pour les patients devant avoir une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée, une supplémentation en fer (dose de fer élément de 200 mg/jour par voie orale) devra être administrée pendant toute la durée du traitement par époétine 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.

L'apparition ou l'aggravation d'une porphyrie a été très rarement observée chez les patients traités par époétine alfa. L'époétine alfa doit être utilisée avec précaution chez les patients atteints de porphyrie.

Des réactions indésirables cutanées sévères (SCAR), dont le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et le syndrome de Lyell, pouvant engager le pronostic vital ou être fatales ont été signalées dans le cadre de traitements à base d'époétine. Des cas plus graves ont été observés lors de l'utilisation d'époétines à longue durée d'action.

Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et symptômes et faire l'objet d'une surveillance étroite des réactions cutanées. Si des signes ou symptômes évoquant l'une de ces réactions apparaissent, 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 capuchon d'aiguille de la seringue préremplie contient du caoutchouc naturel sec (un dérivé du latex), qui peut provoquer de graves réactions allergiques chez les personnes sensibles au latex.

Les patients ne peuvent voir leur traitement modifié d'un ASE à un autre que sous une surveillance adaptée.

Erythroblastopénies

Des érythroblastopénies avec anticorps ont été rapportées après plusieurs mois ou 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 les patients présentant une perte soudaine d'efficacité définie par une baisse de l'hémoglobine (de 1 à 2 g/dL par mois) avec une augmentation des besoins transfusionnels, une numération des réticulocytes doit être réalisée et les causes habituelles de non réponse (carences en fer, folates 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 un faible taux de réticulocytes imposent l'arrêt immédiat 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 l'adulte et l'enfant en insuffisance rénale chronique :

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

Chez les patients en insuffisance rénale chronique, la concentration d'hémoglobine d'entretien ne doit pas dépasser la limite supérieure de l'intervalle des concentrations d'hémoglobine telle que recommandée dans la rubrique 4.2. Dans les études cliniques, un risque augmenté de décès et d'événements cardiovasculaires graves a été observé lorsque les ASE étaient administrés afin d'obtenir un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dL (7,5 mmol/L).

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

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

Les patients en insuffisance rénale chronique traités par époétine alfa par voie sous-cutanée devront être suivis régulièrement afin de rechercher une perte d'efficacité, définie par l'absence de réponse ou une diminution de la réponse au traitement par époétine alfa chez des patients antérieurement répondeurs à ce traitement. Cette perte d'efficacité est caractérisée par une diminution constante de l'hémoglobine malgré l'augmentation des doses d'époétine alfa (voir rubrique 4.8).

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

Des thromboses de la fistule artério-veineuse sont survenues chez les patients hémodialysés, particulièrement chez ceux ayant une tendance à l'hypotension ou présentant des complications au niveau de leur fistule (par exemple sténoses, anévrysmes, etc.). Une révision précoce de la fistule artério-veineuse et une prophylaxie anti-thrombotique par administration d'acide acétylsalicylique, par exemple, sont recommandées chez ces patients.

Une hyperkaliémie a été observée dans des cas isolés, bien que le lien de causalité n'ait pas été établi. L'ionogramme sanguin doit être surveillé chez les patients insuffisants rénaux chroniques. En cas d'hyperkaliémie ou d'augmentation de la kaliémie, l'arrêt d'époétine alfa jusqu'à correction du taux sérique de potassium peut être envisagé en plus du traitement approprié de l'hyperkaliémie.

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

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

Traitement des patients ayant une 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 être présents à la surface de diverses cellules malignes. Comme pour tout facteur de croissance, la possibilité que les époétines puissent stimuler la croissance des tumeurs ne peut pas être exclue.

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 associée à une diminution du contrôle loco-régional ou à une diminution de la survie globale :

- une diminution du contrôle loco-régional chez des patients atteints d'un cancer de la tête et du cou avancé recevant une radiothérapie lorsque l'administration visait un taux d'hémoglobine supérieur à 14 g/dL (8,7 mmol/L),
- un raccourcissement de la survie globale et une augmentation du nombre de décès attribués à la progression de la maladie à 4 mois chez des patients atteints d'un cancer du sein métastatique recevant une chimiothérapie lorsque l'administration visait un taux d'hémoglobine de 12 à 14 g/dL (7,5 à 8,7 mmol/L),
- une augmentation du risque de décès lorsque l'administration visait un taux d'hémoglobine de 12 g/dL (7,5 mmol/L) chez des patients ayant une maladie maligne active ne recevant ni chimiothérapie ni radiothérapie. Les ASE ne sont pas indiqués pour une utilisation dans 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).

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

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

Patients adultes en chirurgie participant à un programme de transfusions autologues différées

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 devant avoir une chirurgie orthopédique majeure programmée

Les bonnes pratiques de gestion du sang doivent toujours être appliquées dans le cadre péri-opératoire. Les patients devant bénéficier d'une chirurgie orthopédique majeure programmée, doivent recevoir une prophylaxie antithrombotique appropriée, dans la mesure où des événements thrombotiques et vasculaires peuvent survenir chez ces patients, particulièrement chez ceux ayant une pathologie cardio-vasculaire sous-jacente. De plus, des précautions particulières doivent être prises chez les patients à risque de développer des thromboses veineuses profondes. Enfin, chez les patients ayant un taux initial d'hémoglobine supérieur à 13 g/dL, la possibilité que le traitement par époétine alfa soit associé à un risque accru d'événements thrombotiques/vasculaires post-opératoires,

ne peut 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

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

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

Il n'existe aucune donnée qui indique une éventuelle interaction d'époétine alfa avec le métabolisme d'autres médicaments. Les médicaments diminuant l'érythropoïèse peuvent diminuer la réponse à l'époétine alfa.

Etant donné que la ciclosporine se lie aux érythrocytes, une interaction demeure possible. Si l'époétine alfa est administrée en association avec la ciclosporine, les taux sanguins de ciclosporine doivent être surveillés et la dose de ciclosporine ajustée en fonction de l'augmentation de l'hématocrite.

Il n'existe pas de données indiquant une interaction entre 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

Il n'existe aucune étude spécifique et contrôlée 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

Il n'a pas été établi si l'époétine alfa exogène est excrétée dans le lait humain. L'époétine alfa doit être utilisée avec précaution chez la femme qui allaite. La décision de continuer/interrompre l'allaitement ou de continuer/interrompre le traitement par époétine alfa doit être prise en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement par époétine alfa pour la mère.

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 pression artérielle ou une aggravation d'une hypertension pré-existante. Une

surveillance de la pression artérielle doit être réalisée, en particulier en début de traitement (voir rubrique 4.4).

Les effets indésirables survenant le plus fréquemment lors des études cliniques conduites 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, des congestions nasales et des rhinopharyngites, ont été rapportés lors d'études chez des patients adultes insuffisants rénaux non encore dialysés traités avec un intervalle d'administration prolongé.

Une augmentation de l'incidence des événements vasculaires thrombotiques (EVT) a été observée chez les patients recevant des ASE (voir rubrique 4.4).

Liste tabulée des effets indésirables

Sur un total de 3417 sujets ayant participé à 25 études randomisées, en double aveugle, contrôlées *versus* placebo ou un traitement de référence, le profil global de sécurité d'emploi d'EPREX a été évalué chez 2094 sujets anémiques. Étaient inclus 228 sujets atteints d'IRC traités par époétine alfa dans 4 études conduites dans l'insuffisance rénale chronique (2 études en pré-dialyse [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 dans les SMD. Les effets indésirables rapportés chez $\geq 1\%$ 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 ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

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

	érythropoïétine	
1	Fréquent en dialyse.	
2	Inclut les événements artériels et veineux, d'issue fatale et non fatale, tels que thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, thrombose rétinienne, thrombose artérielle (y compris infarctus du myocarde), accidents vasculaires cérébraux (y compris infarctus cérébral et hémorragie cérébrale), accidents ischémiques transitoires, et thrombose d'une dérivation artérioveineuse (y compris la fistule de dialyse) et thrombose au niveau d'anévrismes de dérivations artérioveineuses.	
3	Présenté dans la sous-rubrique ci-dessous et/ou dans la rubrique 4.4	

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 convulsions, nécessitant l'attention immédiate d'un médecin et la prise en charge en soins intensifs, sont également survenues pendant le traitement par époétine alfa chez des patients dont la pression artérielle était préalablement normale ou basse. Une attention particulière devra être accordée aux céphalées violentes pseudo-migraineuses d'apparition brutale comme un possible signal d'alarme (voir rubrique 4.4).

Des cas d'érythroblastopénies avec anticorps ont été rapportés très rarement chez moins d'un cas pour 10 000 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).

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 en insuffisance rénale chronique et hémodialysée

L'exposition chez les enfants insuffisants rénaux chroniques hémodialysés, 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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

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

5. 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 la 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 pic et un retour aux valeurs initiales, a été observé pour les modifications des réticulocytes exprimées en pourcentage. 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 pourcentage des réticulocytes, de l'hémoglobine et du nombre total d'érythrocytes) a été similaire entre 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 ces deux schémas sur la production de réticulocytes.

Insuffisance rénale chronique

L'époétine alfa a montré stimuler l'érythropoïèse chez les patients IRC anémiques, incluant les patients en pré-dialyse et les patients dialysés. 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 les 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 pourcentage des réticulocytes, de l'hémoglobine et du nombre total d'érythrocytes 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 (Aire sous la courbe) des différents paramètres pharmacodynamiques 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 ainsi que chez les sujets anémiques atteints d'un cancer.

Patients adultes en chirurgie participant à un programme de transfusions autologues différées

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 devant avoir une intervention chirurgicale majeure programmée pour lesquels il n'est pas attendu que les prélèvements autologues couvrent complètement leurs besoins transfusionnels péri-opératoires. Les effets les plus importants sont observés chez les patients ayant un taux d'hémoglobine bas (≤ 13 g/dL).

Traitement des patients adultes devant avoir une chirurgie orthopédique majeure programmée

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

Efficacité et sécurité 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, trois fois par semaine, environ 95 % de l'ensemble des patients ont répondu par une augmentation cliniquement significative de l'hématocrite. Après environ deux 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 trois 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 de 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 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 six mois.

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

Une étude prospective randomisée (CHOIR) a été conduite chez 1 432 patients anémiques en 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 à 95 % : 1,0, 1,7 ; p = 0,03).

Des analyses post-hoc poolées des études cliniques conduites avec les ASE ont été réalisées chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique (patients dialysés, non dialysés, diabétiques, non diabétiques). Une tendance vers une augmentation du risque estimé de mortalité de toute cause confondue, d'évènements cardiovasculaires et vasculaires cérébraux, associée à des doses cumulatives élevées d'ASE a été observée, indépendamment du fait que le patient soit ou non dialysé ou diabétique (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Traitement des patients ayant une anémie induite par la chimiothérapie

L'époétine alfa a été étudiée dans des essais cliniques chez des patients adultes, anémiques, atteints d'un cancer avec 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 transfusionnels après le premier mois de traitement chez les patients anémiques traités pour 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 une infiltration tumorale de la moelle osseuse répondent de manière équivalente au traitement par époétine alfa. Dans les études conduites avec une chimiothérapie, une intensité comparable de la chimiothérapie dans les bras 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 chez 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/ μ L dans les bras traités par époétine alfa et placebo.

Dans une étude prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, conduite chez 375 patients anémiques recevant une chimiothérapie sans platine pour diverses hémopathies malignes de type non myéloïdes, il a été observé une diminution significative des conséquences de l'anémie (par exemple : fatigue, baisse d'énergie et réduction de l'activité) mesurées par les instruments et échelles suivantes : Echelle générale d'évaluation fonctionnelle du traitement de l'anémie du cancer FACT-an, échelle de fatigue FACT-an, et échelle analogue linéaire du cancer (CLAS). Deux autres études, randomisées, contrôlées *versus* placebo, d'effectif plus réduit n'ont pas permis de montrer une amélioration significative des paramètres de qualité de vie sur les échelles EORTC-QLQ-C30 et CLAS respectivement.

La survie et la progression tumorale ont été étudiées dans cinq larges études contrôlées incluant un total de 2833 patients dont quatre étaient des études contrôlées contre placebo en double aveugle et une était une étude ouverte. Les études ont soit recruté des patients qui étaient traités par chimiothérapie (deux études) soit utilisé des populations de patients chez lesquelles les ASE n'étaient pas indiqués : anémie chez des patients atteints d'un cancer ne recevant pas de chimiothérapie, et patients avec des cancers de la tête et du cou recevant une radiothérapie. La concentration d'hémoglobine cible désirée dans deux études était >13 g/dL ; dans les trois autres études elle était comprise entre 12 et 14 g/dL. Dans l'étude ouverte il n'y a pas eu de différence de la survie globale entre les patients traités par l'érythropoïétine recombinante humaine et les groupes contrôles. Dans les quatre études contrôlées contre placebo les rapports de risques pour la survie globale ont été compris entre 1,25 et 2,47 en faveur des groupes contrôles. Ces études ont montré de façon cohérente un excès de mortalité inexpliqué, statistiquement significatif, chez les patients qui avaient une anémie associée à différents types de cancers fréquents qui recevaient une érythropoïétine recombinante humaine par comparaison aux groupes contrôles. Les résultats de survie globale dans les études ne pouvaient pas être expliqués de façon satisfaisante par les différences d'incidence de thromboses et complications associées entre ceux recevant une érythropoïétine recombinante humaine et ceux du groupe contrôle.

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. La 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 conduite chez 2098 femmes anémiques atteintes d'un cancer du sein métastatique, en première ou seconde ligne de traitement par une chimiothérapie. Il s'agissait d'une étude de non-infériorité conçue afin d'exclure une augmentation du risque de 15 % de progression tumorale ou de décès chez les patients traités par de l'époétine alfa et des traitements standards en comparaison aux patients recevant des traitements standards seuls. 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. Le nombre de patients ayant reçu des transfusions de culots de globules rouges était significativement moins élevé dans le bras traité par de l'époétine alfa et des traitements standards (5,8 % versus 11,4%) ; cependant, le nombre de patients ayant présenté des évènements thrombotiques vasculaires était significativement plus élevé dans le bras traité par de l'époétine alpha et des traitements standards (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 ($\leq 39\%$ 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 un 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 un 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 devant avoir une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée de la hanche ou du genou. L'époétine alfa a été administrée par voie sous-cutanée pendant 10 jours avant l'intervention chirurgicale, le jour de la chirurgie et pendant quatre jours après l'intervention chirurgicale. Les patients ont été stratifiés en fonction de leur taux initial d'hémoglobine (≤ 10 g/dL, > 10 à ≤ 13 g/dL et > 13 g/dL).

L'époétine alfa à la dose de 300 UI/kg a significativement réduit le risque de transfusions de sang homologues chez les patients ayant un taux d'hémoglobine avant traitement compris entre > 10 et

≤ 13g/dL. 16% des patients sous époétine alfa à la dose de 300 UI/kg, 23 % des patients sous époétine alfa à la dose de 100 UI/kg et 45 % des patients sous placebo ont eu besoin d'une transfusion.

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

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

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

Traitement des patients adultes atteints de SMD 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 de référence pour le palier < 200 mU/mL sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Caractéristiques initiales des sujets avec un taux d'EPO sérique < 200mU/mL à l'inclusion

	Randomisé	
	Epoétine alfa	Placebo
Total (N) ^b	85 ^a	45
Taux d'EPO sérique < 200 mU/mL (N)	71	39
Hémoglobine (g/L)		
N	71	39
Moyenne	92,1 (8,57)	92,1 (8,51)
Médiane	94,0	96,0
Intervalle	(71, 109)	(69, 105)
Moyenne (IC à 95%)	(90,1 ; 94.1)	(89,3 ; 94.9)
Transfusions antérieures		
N	71	39
Oui	31 (43,7 %)	17 (43,6 %)
≤ 2 unités CGR	16 (51,6 %)	9 (52,9 %)
> 2 et ≤ 4 unités CGR	14 (45,2 %)	8 (47,1 %)
> 4 unités CGR	1 (3,2 %)	0
Non	40 (56,3 %)	22 (56,4 %)

^a Le taux d'EPO sérique n'était pas disponible pour 1 sujet.

^b Dans le palier ≥ 200 mU/mL il y avait respectivement 13 sujets dans le groupe époétine alfa et 6 sujets dans le groupe placebo.

La réponse érythroïde a été définie selon les critères de l'International Working Group (IWG) de 2006 comme une augmentation de l'hémoglobine ≥ 1,5 g/dL par rapport à l'état initial ou une réduction des

unités CGR transfusées, en nombre absolu, d'au moins 4 unités toutes les 8 semaines par rapport aux 8 semaines précédant l'état initial, et une durée de réponse d'au moins 8 semaines.

Une réponse érythroïde au cours des 24 premières semaines de l'étude a été démontrée pour 27/85 (31,8 %) sujets du groupe recevant l'époétine alfa comparativement à 2/45 (4,4 %) sujets du groupe placebo ($p < 0,001$). Tous les sujets qui ont répondu étaient dans le groupe présentant un taux d'EPO sérique < 200 mU/mL au moment de l'inclusion. Dans ce groupe, 20/40 (50 %) sujets sans transfusions préalables ont montré une réponse érythroïde au cours des 24 premières semaines, comparativement à 7/31 (22,6 %) sujets ayant reçu des transfusions antérieures (deux sujets ayant reçu une transfusion antérieure ont atteint 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 comparé au groupe placebo (49 vs 37 jours, $p = 0,046$). Après 4 semaines de traitement, le délai avant première transfusion était encore plus augmenté dans le groupe de l'époétine alfa (142 vs 50 jours, $p = 0,007$). Le pourcentage de sujets transfusés dans le groupe recevant l'époétine alfa est passé de 51,8 % dans les 8 semaines précédant l'état initial à 24,7 % entre les semaines 16 et 24, comparativement au groupe placebo qui a connu une augmentation du taux de transfusion de 48,9 % à 54,1 % sur les mêmes périodes.

Population pédiatrique

Insuffisance rénale chronique

L'époétine alfa a été évaluée dans une étude clinique 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 fractionnée en 2 ou 3 doses, 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 de concentrations d'hémoglobine désiré était de 9,6 à 11,2 g/dL. 81 % des patients ont atteint la concentration cible d'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 % recevaient le traitement 3 fois par semaine.

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

Les données cliniques concernant l'administration chez les enfants par voie sous-cutanée sont limitées. Dans 5 études non contrôlées, en ouvert, de faible effectif (nombre de patients allant de 9 à 22, total $N = 72$), l'époétine alfa a été administrée par voie sous-cutanée chez des enfants à des posologies initiales comprises entre 100 UI/kg/semaine et 150 UI/kg/semaine, avec la possibilité d'augmenter la posologie jusqu'à 300 UI/kg/semaine. Dans ces études, la plupart des patients étaient en pré-dialyse ($N = 44$), 27 patients étaient en dialyse péritonéale et 2 patients étaient en hémodialyse. L'âge des patients allait de 4 mois à 17 ans. De façon générale, ces études ont des limites méthodologiques mais le traitement a été associé à une tendance positive au regard des taux d'hémoglobine plus élevés. Aucun effet indésirable inattendu n'a été signalé (voir rubrique 4.2).

Anémie induite par la chimiothérapie

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

Dans l'étude de 16 semaines ($n = 222$), aucun effet statistiquement significatif n'a été observé concernant les scores du PedsQL Inventory (« Paediatric Quality of Life Inventory») ou du PedsQL Cancer Module, déclarés par le patient ou par le parent, chez les patients traités par époétine alfa en comparaison au groupe ayant reçu le placebo (critère d'efficacité principal). De plus, aucune différence statistique n'a été observée pour la proportion de patients ayant nécessité des transfusions de concentrés de globules rouges entre le groupe époétine alfa et le groupe placebo.

Dans l'étude de 20 semaines (n = 225), aucune différence significative n'a été observée pour le critère d'efficacité principal, c'est-à-dire, pour la proportion de patients qui ont nécessité une transfusion de globules rouges après le jour 28 (62 % des patients traités par époétine alfa versus 69 % des patients traités par 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 en 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 deux 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 en 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.

Les données pharmacocinétiques chez les nouveau-nés sont limitées.

Une étude au cours de laquelle l'érythropoïétine a été administrée par voie intraveineuse chez 7 nouveau-nés prématurés de très faible poids à la naissance 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 comparé aux adultes en bonne santé, et que la clairance était environ 3 fois plus élevée chez les nouveau-nés prématurés comparé aux adultes en bonne santé.

Insuffisance rénale

Chez les patients en insuffisance rénale chronique, 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 époétine alfa a été associé à une fibrose infra-clinique de la moelle osseuse. La fibrose de la moelle osseuse est une complication connue de l'insuffisance rénale chronique chez l'Homme et peut être liée à une hyper-parathyroïdie secondaire ou à des facteurs inconnus. La fréquence de la fibrose médullaire n'a pas été augmentée lors d'une étude chez des patients hémodialysés traités par époétine alfa pendant 3 ans, par rapport à un groupe contrôle apparié de patients sous dialyse qui n'ont pas été traités par epoétine 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 réalisées. Des rapports contradictoires dans la littérature, basés sur des conclusions *in vitro* d'échantillons de tumeur humaine, suggèrent que les érythropoïétines puissent jouer un rôle de proliférateurs de tumeur. Ces résultats sont d'une signification incertaine en clinique.

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.
Glycine.
Eau pour préparations injectables.
Phosphate monosodique 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). Ces limites de température doivent être strictement respectées jusqu'à l'administration au patient. A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière. Ne pas congeler ou 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

0,5 ml (1 000 UI) de solution injectable en seringue préremplie (verre type I) avec un piston (recouvert de teflon), une aiguille avec un capuchon d'aiguille (le revêtement contient du caoutchouc naturel sec [un dérivé du latex] recouvert d'un capuchon en polypropylène) et un dispositif de protection d'aiguille PROTECS™ (polycarbonate) attaché à la seringue – boîte de 6.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Le produit ne doit pas être utilisé, et doit être éliminé :

- si le scellage est endommagé,
- si le liquide est coloré ou si vous pouvez voir des particules en suspension,
- si vous savez ou pensez que le produit a été accidentellement congelé, ou
- s'il y a eu une panne du réfrigérateur.

Ce produit est à usage unique seulement. Utiliser une seule dose d'EPREX de chaque seringue. Dans le cas où seule une partie de la dose contenue dans la seringue est nécessaire, le capuchon d'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. Voir la rubrique 3. Comment utiliser EPREX (instructions pour l'auto-injection d'EPREX) de la notice.

Les seringues préremplies sont équipées d'un dispositif de protection d'aiguille PROTECS™ afin d'éviter les piqûres accidentelles après l'injection. La notice contient les instructions complètes pour l'utilisation et la manipulation des seringues préremplies équipées d'un dispositif de protection d'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 MARCHÉ

JANSSEN-CILAG

1, RUE CAMILLE DESMOULINS
TSA 91003
92787 ISSY-LES-MOULINEAUX CEDEX 9

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

- 34009 364 666 5 4 : 0,5 mL (1 000 UI) de solution injectable en seringue préremplie (verre type I) avec un piston (recouvert de teflon), une aiguille avec un capuchon d'aiguille (le revêtement contient du caoutchouc naturel sec [un dérivé du latex] recouvert d'un capuchon en polypropylène) et un dispositif de protection d'aiguille (polycarbonate) attaché à la seringue – boîte de 6.

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

Date de première autorisation : 09 février 1994.

Date de dernier renouvellement : 04 août 2008.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

02 Juillet 2021

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Prescription initiale hospitalière d'une durée de un an.

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

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

EPREX 4000 UI/mL, solution injectable en seringue préremplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Epoétine alfa 4000 UI/mL (33,6 microgrammes par mL)

produite sur cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) par la technique de l'ADN recombinant.

Une seringue préremplie de 0,5 mL contient 2000 UI (16,8 microgrammes) d'époétine alfa.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en seringue préremplie.

Solution transparente, incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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

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

EPREX est indiqué chez les adultes traités par chimiothérapie pour des tumeurs solides, un lymphome malin ou un myélome multiple, et à risque de transfusion en raison de leur état général (par exemple, état cardiovasculaire, anémie pré-existante 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 les dons de sang autologue. Le traitement doit être uniquement administré aux patients présentant une anémie modérée (concentration d'hémoglobine comprise entre 10 et 13 g/dL [soit 6,2 - 8,1 mmol/L], sans carence martiale) s'il n'existe pas ou peu de méthodes d'épargne du sang 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 avoir une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée, ayant un risque présumé important de complications transfusionnelles pour réduire l'exposition aux transfusions de sang homologues. L'utilisation devra être réservée aux patients ayant une anémie modérée (par exemple, concentration d'hémoglobine comprise entre 10 et 13 g/dL) qui n'ont pas accès à un programme de transfusions autologues différées et chez lesquels on s'attend à des pertes de sang modérées (900 à 1800 mL).

EPREX est indiqué pour le traitement de l'anémie symptomatique (concentration d'hémoglobine \leq 10 g/dL) chez les adultes atteints de syndromes myélodysplasiques (SMD) primitifs de risque faible ou intermédiaire 1, présentant un taux sérique d'érythropoïétine faible ($<$ 200 mU/mL).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Toutes les autres causes d'anémie (carences en fer, folates ou vitamine B₁₂, intoxication à l'aluminium, infection ou inflammation, pertes sanguines, hémolyse et fibrose médullaire quelle qu'en soit l'origine) doivent être évaluées et traitées avant d'instaurer un traitement par époétine alfa, et de décider d'augmenter la posologie. 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 les patients adultes en insuffisance rénale chronique :

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

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 afin d'augmenter l'hémoglobine à un taux ne dépassant pas 12 g/dL (7,5 mmol/L). Une augmentation du taux 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.

En raison de la variabilité intra-patient, des valeurs individuelles et occasionnelles du taux d'hémoglobine au-dessus et au-dessous de l'intervalle de concentrations d'hémoglobine désiré peuvent être observées chez un même patient. La variabilité du taux d'hémoglobine doit être prise en compte par l'adaptation de la posologie en tenant compte de l'intervalle de la concentration d'hémoglobine allant 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), réduire la dose d'EPREX de 25 %. Si le taux d'hémoglobine dépasse 13 g/dL (8,1 mmol/L), interrompre le traitement jusqu'à ce que le taux s'abaisse 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.

Les patients doivent être étroitement surveillés afin de s'assurer que la dose d'EPREX efficace la plus faible soit utilisée pour obtenir un contrôle adéquat de l'anémie et des symptômes de l'anémie tout en maintenant une concentration d'hémoglobine inférieure ou égale à 12 g/dL (7,5 mmol/L).

La prudence s'impose en cas d'augmentation de dose de l'ASE (Agent Stimulant l'Erythropoïèse) chez les patients ayant une insuffisance rénale chronique. Chez les patients ayant une réponse faible aux ASE, d'autres facteurs expliquant la faible réponse devront être considérés (voir rubriques 4.4 et 5.1).

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

Patients adultes en hémodialyse

Chez les patients en hémodialyse, lorsque la voie intraveineuse est déjà disponible, 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, compris entre 10 g/dL et 12 g/dL (6,2 mmol/L à 7,5 mmol/L) (ceci doit être réalisé par palier 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 devra être réalisée pour maintenir les valeurs de l'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 à l'instauration 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 à l'instauration est moins sévère (> 8 g/dL ou > 5 mmol/L).

Patients adultes insuffisants rénaux non encore dialysés

Lorsque la voie intraveineuse n'est pas encore disponible, 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 atteindre le but désiré (ceci doit être réalisé par palier d'au moins 4 semaines).

- *Phase d'entretien*

Lors de la phase d'entretien, EPREX peut être administré 3 fois par semaine ou, dans le cas d'une administration par voie sous-cutanée, une fois par semaine ou une fois toutes les deux semaines.

Une adaptation appropriée de la dose et de l'intervalle d'administration devra être réalisée pour maintenir les valeurs de l'hémoglobine au taux désiré : hémoglobine entre 10 g/dL et 12 g/dL (6,2 à 7,5 mmol/L). Une prolongation de l'intervalle d'administration peut nécessiter une augmentation de la dose.

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

Patients adultes en dialyse péritonéale

Lorsque la voie intraveineuse n'est pas encore disponible, 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 devra être réalisée pour maintenir les valeurs de l'hémoglobine au taux désiré, entre 10 g/dL et 12 g/dL (6,2 à 7,5 mmol/L).

Traitement des patients adultes ayant une anémie induite par la chimiothérapie

Les symptômes et conséquences de l'anémie peuvent varier avec l'âge, le sexe et l'impact global de la maladie ; une évaluation par le médecin de l'état de santé et de l'évolution clinique du patient est nécessaire.

EPREX doit être administré aux patients ayant une anémie (par exemple, une concentration d'hémoglobine \leq 10 g/dL (6,2 mmol/L)).

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

Alternativement, EPREX peut être administré par voie sous-cutanée à la dose initiale de 450 UI/kg une fois par semaine.

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

En raison de la variabilité intra-patient, des concentrations individuelles et occasionnelles du taux d'hémoglobine au-dessus et au-dessous de l'intervalle de concentrations d'hémoglobine désiré peuvent être observées chez un même patient. La variabilité du taux d'hémoglobine doit être prise en compte par l'adaptation de la posologie en tenant compte de l'intervalle de concentrations d'hémoglobine désiré, compris 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 l'adaptation posologique appropriée lorsque les concentrations d'hémoglobine dépassent 12 g/dL (7,5 mmol/L) sont décrites ci-dessous.

Si 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/ μ L par rapport aux valeurs initiales après 4 semaines de traitement, la dose doit être maintenue à 150 UI/kg 3 fois par semaine ou 450 UI/kg 1 fois par semaine.

Si l'augmentation de la concentration d'hémoglobine est inférieure à 1 g/dL (inférieure à 0,62 mmol/L) et si le nombre de réticulocytes a augmenté de moins de 40 000 cellules/ μ L par rapport aux valeurs initiales, 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 (au moins 0,62 mmol/L) ou le nombre de réticulocytes a augmenté d'au moins 40 000 cellules/ μ L, la dose de 300 UI/kg 3 fois par semaine doit être maintenue.

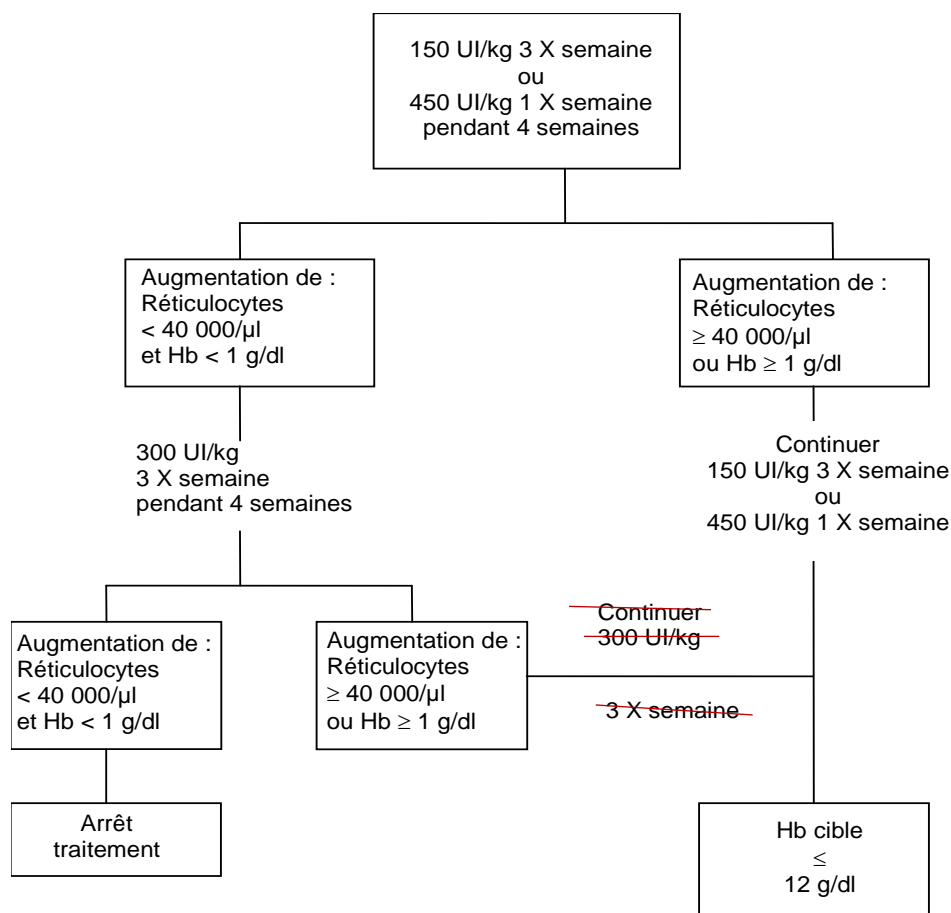
Si la concentration d'hémoglobine a augmenté de moins de 1 g/dL (moins de 0,62 mmol/L) et le nombre de réticulocytes a augmenté de moins de 40 000 cellules/ μ L par rapport aux valeurs initiales, la réponse est improbable et le traitement doit être arrêté.

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 décrit ci-après :



Les patients doivent être étroitement surveillés afin de s'assurer que la dose d'Agent Stimulant l'Erythropoïèse (ASE) la plus faible soit utilisée 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 en chirurgie participant à un programme de transfusions autologues différées

La posologie d'EPREX chez les patients ayant une anémie modérée (hématocrite entre 33 et 39 %) qui doivent donner au moins 4 unités de sang, est de 600 UI/kg 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 devant avoir une chirurgie orthopédique majeure programmée

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

Si pour des raisons médicales la période avant l'intervention doit être réduite à moins de 3 semaines, 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 suivant l'intervention.

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

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

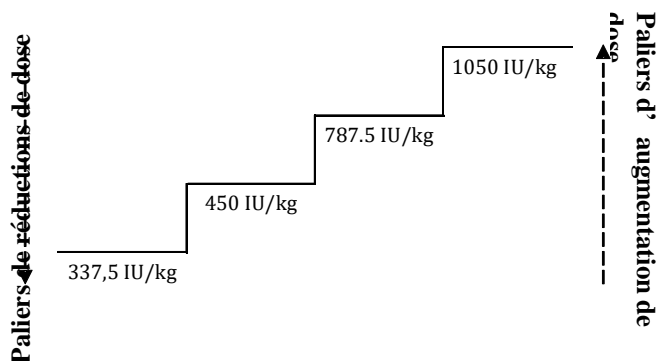
EPREX doit être administré aux patients présentant une anémie symptomatique (i.e. concentration d'hémoglobine ≤ 10 g/dL (6.2 mmol/L)).

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 en hémoglobine supérieure à 12 g/dL (7.5 mmol/L) doit être évitée.

Augmentation de dose : la dose ne doit pas être augmentée au-delà de 1050 UI/kg (dose totale de 80 000 UI) par semaine. Si le patient perd la réponse ou que la concentration en hémoglobine chute de ≥ 1 g/dL après la réduction de dose, celle-ci doit être augmentée d'un palier de dose. Un délai minimum de 4 semaines doit être respecté entre les augmentations de dose.

Suspension et diminution de dose : 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 conséquences de l'anémie peuvent varier avec l'âge, le sexe et les co-morbidités ; une évaluation par le médecin de l'état de santé et de l'évolution clinique du patient est nécessaire.

Chez les enfants, l'intervalle de concentrations d'hémoglobine recommandé est compris entre 9,5 g/dL et 11 g/dL (5,9 et 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 du taux 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 afin de s'assurer que la dose d'EPREX la plus faible soit utilisée pour obtenir un contrôle adéquat de l'anémie et des symptômes de l'anémie.

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

Chez les enfants hémodialysés, lorsque la voie intraveineuse est déjà disponible, 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, compris entre 9,5 g/dL et 11 g/dL (5,9 à 6,8 mmol/L) (ceci doit être réalisé par palier d'au moins 4 semaines).

- *Phase d'entretien*

Une adaptation appropriée de la dose devra être réalisée afin de maintenir un taux d'hémoglobine dans l'intervalle de concentrations désiré, compris entre 9,5 g/dL et 11 g/dL (5,9 et 6,8 mmol/L).

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

Les enfants avec un taux d'hémoglobine à l'instauration très bas (< 6,8 g/dL ou < 4,25 mmol/L) peuvent avoir besoin de doses d'entretien plus importantes que ceux dont le taux d'hémoglobine à l'instauration 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 insuffisants rénaux chroniques et anémiés, avant l'instauration de la dialyse ou étant en dialyse péritonéale, n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles concernant l'utilisation d'EPREX par voie sous-cutanée dans ces populations sont décrites dans la rubrique 5.1 mais aucune recommandation posologique ne peut être donnée.

Traitement des enfants ayant une anémie induite par la chimiothérapie

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

Traitement des enfants en chirurgie participant à un programme de transfusions autologues différées

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

Traitement des enfants devant avoir une chirurgie orthopédique majeure programmée

La sécurité et l'efficacité d'EPREX chez les enfants 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 dont l'accès à la voie intraveineuse est déjà disponible (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 en chirurgie participant à un programme de transfusions autologues différées

EPREX doit être administré par voie intraveineuse.

Traitement des patients adultes devant avoir une chirurgie orthopédique majeure 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 enfants insuffisants rénaux chroniques hémodialysés

Chez les enfants en insuffisance rénale chronique dont l'accès à la voie intraveineuse est déjà disponible (patients hémodialysés), l'administration d'EPREX par voie intraveineuse est préférable.

Administration intraveineuse

Administrer en une à cinq 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 l'aiguille à fistule, en la faisant suivre d'un rinçage par 10 mL de solution saline isotonique afin d'assurer le bon passage du produit dans la circulation.

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. En cas de volume plus important, 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 pour un bon dosage et une bonne administration doivent être fournies.

Comme avec les autres médicaments injectables, assurez-vous 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 ayant développé une érythroblastopénie à la suite d'un traitement par une érythropoïétine ne doivent pas être traités par EPREX ou par toute autre érythropoïétine (voir rubrique 4.4 – *Erythroblastopénie*).
- Hypertension non contrôlée.
- Toutes les contre-indications associées à un programme de transfusions autologues différées doivent être respectées chez les patients qui reçoivent EPREX au cours d'un tel programme.
- L'utilisation d'EPREX, chez les patients devant avoir une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée et ne participant pas à un programme de transfusions autologues différées, est contre-indiquée chez les patients présentant une pathologie vasculaire sévère coronarienne, des artères périphériques, carotidienne, ou cérébrales, y compris chez les patients présentant des antécédents récents d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral.
- Les patients en chirurgie 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 époétine alfa, la pression artérielle doit être suivie étroitement et contrôlée de façon appropriée. Epoétine alfa doit être utilisée avec précaution en présence d'une hypertension non ou insuffisamment traitée ou difficilement contrôlable. Il peut être nécessaire d'instaurer ou d'augmenter le traitement anti-hypertenseur. Si la pression artérielle ne peut être contrôlée, le traitement par époétine alfa doit être interrompu.

Des crises hypertensives avec encéphalopathie et convulsions, nécessitant l'attention immédiate d'un médecin et la prise en charge en soins intensifs, sont également survenues pendant le traitement par époétine alfa chez des patients dont la pression artérielle était précédemment normale ou basse. Une attention particulière devra être accordée aux céphalées violentes pseudo-migraineuses d'apparition brutale, comme un possible signal d'alarme (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 aux convulsions, comme les infections du SNC et les métastases cérébrales.

L'époétine alfa doit être utilisée 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 les thromboses veineuses ou artérielles et les 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 préexistants d'EVT, incluant obésité et antécédents d'EVT (par exemple, thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, et accident vasculaire cérébral).

Chez tous les patients, les taux d'hémoglobine doivent être étroitement surveillés en raison du risque potentiel augmenté d'évènements thrombo-emboliques et d'évolutions fatales lorsque les patients sont

traités à des taux d'hémoglobine supérieurs à l'intervalle de concentration correspondant à l'indication utilisée.

Lors d'un traitement par époétine alfa, une augmentation modérée et dose-dépendante de la numération plaquettaire, dans les limites de la normale, peut être observée. Celle-ci régresse avec la poursuite du traitement. De plus, des cas de thrombocytémie supérieurs au taux normal ont été rapportés. Il est conseillé de surveiller la numération plaquettaire à intervalles réguliers pendant les 8 premières semaines de traitement.

Toutes les autres causes d'anémie (carences en fer, folates ou vitamine B12, intoxication à l'aluminium, infection ou inflammation, pertes sanguines, hémolyse et fibrose médullaire quelle qu'en soit l'origine) doivent être évaluées et traitées avant d'instaurer le traitement par époétine alfa et de décider d'augmenter la posologie. Dans la plupart des cas, les taux de ferritine sérique chutent 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 les patients ayant une insuffisance rénale chronique, une supplémentation en fer (dose de fer élément par voie orale comprise entre 200 et 300 mg/jour chez les adultes, et entre 100 et 200 mg/jour chez les enfants) 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 (dose de fer élément par voie orale comprise entre 200 et 300 mg/jour) est recommandée si le coefficient de saturation de transferrine est inférieur à 20 %.
- Pour les patients participant à un programme de transfusions autologues différées, une supplémentation en fer (dose de fer élément de 200 mg/jour par voie orale) doit être administrée plusieurs semaines en amont de l'instauration du prélèvement autologue afin de constituer des réserves en fer élevées avant d'instaurer le traitement par époétine alfa, et pendant toute la durée du traitement par époétine alfa.
- Pour les patients devant avoir une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée, une supplémentation en fer (dose de fer élément de 200 mg/jour par voie orale) devra être administrée pendant toute la durée du traitement par époétine 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.

L'apparition ou l'aggravation d'une porphyrie a été très rarement observée chez les patients traités par époétine alfa. L'époétine alfa doit être utilisée avec précaution chez les patients atteints de porphyrie.

Des réactions indésirables cutanées sévères (SCAR), dont le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et le syndrome de Lyell, pouvant engager le pronostic vital ou être fatales ont été signalées dans le cadre de traitements à base d'époétine. Des cas plus graves ont été observés lors de l'utilisation d'époétines à longue durée d'action.

Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et symptômes et faire l'objet d'une surveillance étroite des réactions cutanées. Si des signes ou symptômes évoquant l'une de ces réactions apparaissent, 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 capuchon d'aiguille de la seringue préremplie contient du caoutchouc naturel sec (un dérivé du latex), qui peut provoquer de graves réactions allergiques chez les personnes sensibles au latex. Les patients ne peuvent voir leur traitement modifié d'un ASE à un autre que sous une surveillance adaptée.

Erythroblastopénies

Des érythroblastopénies avec anticorps ont été rapportées après plusieurs mois ou 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 les patients présentant une perte soudaine d'efficacité définie par une baisse de l'hémoglobine (de 1 à 2 g/dL par mois) avec une augmentation des besoins transfusionnels, une numération des réticulocytes doit être réalisée et les causes habituelles de non réponse (carences en fer, folates 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 un faible taux de réticulocytes imposent l'arrêt immédiat 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 l'adulte et l'enfant en insuffisance rénale chronique :

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

Chez les patients en insuffisance rénale chronique, la concentration d'hémoglobine d'entretien ne doit pas dépasser la limite supérieure de l'intervalle des concentrations d'hémoglobine telle que recommandée dans la rubrique 4.2. Dans les études cliniques, un risque augmenté de décès et d'événements cardiovasculaires graves a été observé lorsque les ASE étaient administrés afin d'obtenir un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dL (7,5 mmol/L).

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

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

Les patients en insuffisance rénale chronique traités par époétine alfa par voie sous-cutanée devront être suivis régulièrement afin de rechercher une perte d'efficacité, définie par l'absence de réponse ou une diminution de la réponse au traitement par époétine alfa chez des patients antérieurement répondeurs à ce traitement. Cette perte d'efficacité est caractérisée par une diminution constante de l'hémoglobine malgré l'augmentation des doses d'époétine alfa (voir rubrique 4.8).

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

Des thromboses de la fistule artério-veineuse sont survenues chez les patients hémodialysés, particulièrement chez ceux ayant une tendance à l'hypotension ou présentant des complications au niveau de leur fistule (par exemple sténoses, anévrysmes, etc.). Une révision précoce de la fistule artério-veineuse et une prophylaxie anti-thrombotique par administration d'acide acétylsalicylique, par exemple, sont recommandées chez ces patients.

Une hyperkaliémie a été observée dans des cas isolés, bien que le lien de causalité n'ait pas été établi. L'ionogramme sanguin doit être surveillé chez les patients insuffisants rénaux chroniques. En cas d'hyperkaliémie ou d'augmentation de la kaliémie, l'arrêt d'époétine alfa jusqu'à correction du taux sérique de potassium peut être envisagé en plus du traitement approprié de l'hyperkaliémie.

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

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

Traitement des patients ayant une 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 être présents à la surface de diverses cellules malignes. Comme pour tout facteur de croissance, la possibilité que les époétines puissent stimuler la croissance des tumeurs ne peut pas être exclue.

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 associée à une diminution du contrôle loco-régional ou à une diminution de la survie globale :

- une diminution du contrôle loco-régional chez des patients atteints d'un cancer de la tête et du cou avancé recevant une radiothérapie lorsque l'administration visait un taux d'hémoglobine supérieur à 14 g/dL (8,7 mmol/L),
- un raccourcissement de la survie globale et une augmentation du nombre de décès attribués à la progression de la maladie à 4 mois chez des patients atteints d'un cancer du sein métastatique recevant une chimiothérapie lorsque l'administration visait un taux d'hémoglobine de 12 à 14 g/dL (7,5 à 8,7 mmol/L),
- une augmentation du risque de décès lorsque l'administration visait un taux d'hémoglobine de 12 g/dL (7,5 mmol/L) chez des patients ayant une maladie maligne active ne recevant ni chimiothérapie ni radiothérapie. Les ASE ne sont pas indiqués pour une utilisation dans 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).

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

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

Patients adultes en chirurgie participant à un programme de transfusions autologues différées

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 devant avoir une chirurgie orthopédique majeure programmée

Les bonnes pratiques de gestion du sang doivent toujours être appliquées dans le cadre péri-opératoire. Les patients devant bénéficier d'une chirurgie orthopédique majeure programmée, doivent recevoir une prophylaxie antithrombotique appropriée, dans la mesure où des événements thrombotiques et vasculaires peuvent survenir chez ces patients, particulièrement chez ceux ayant une pathologie cardio-vasculaire sous-jacente. De plus, des précautions particulières doivent être prises chez les patients à risque de développer des thromboses veineuses profondes. Enfin, chez les patients ayant un taux initial d'hémoglobine supérieur à 13 g/dL, la possibilité que le traitement par époétine alfa soit associé à un risque accru d'événements thrombotiques/vasculaires post-opératoires,

ne peut 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

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

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

Il n'existe aucune donnée qui indique une éventuelle interaction d'époétine alfa avec le métabolisme d'autres médicaments. Les médicaments diminuant l'érythropoïèse peuvent diminuer la réponse à l'époétine alfa.

Etant donné que la ciclosporine se lie aux érythrocytes, une interaction demeure possible. Si l'époétine alfa est administrée en association avec la ciclosporine, les taux sanguins de ciclosporine doivent être surveillés et la dose de ciclosporine ajustée en fonction de l'augmentation de l'hématocrite.

Il n'existe pas de données indiquant une interaction entre 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

Il n'existe aucune étude spécifique et contrôlée 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

Il n'a pas été établi si l'époétine alfa exogène est excrétée dans le lait humain. L'époétine alfa doit être utilisée avec précaution chez la femme qui allaite. La décision de continuer/interrompre l'allaitement ou de continuer/interrompre le traitement par époétine alfa doit être prise en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement par époétine alfa pour la mère.

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 pression artérielle ou une aggravation d'une hypertension pré-existante. Une

surveillance de la pression artérielle doit être réalisée, en particulier en début de traitement (voir rubrique 4.4).

Les effets indésirables survenant le plus fréquemment lors des études cliniques conduites 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, des congestions nasales et des rhinopharyngites, ont été rapportés lors d'études chez des patients adultes insuffisants rénaux non encore dialysés traités avec un intervalle d'administration prolongé.

Une augmentation de l'incidence des événements vasculaires thrombotiques (EVT) a été observée chez les patients recevant des ASE (voir rubrique 4.4).

Liste tabulée des effets indésirables

Sur un total de 3417 sujets ayant participé à 25 études randomisées, en double aveugle, contrôlées *versus* placebo ou un traitement de référence, le profil global de sécurité d'emploi d'EPREX a été évalué chez 2094 sujets anémiques. Étaient inclus 228 sujets atteints d'IRC traités par époétine alfa dans 4 études conduites dans l'insuffisance rénale chronique (2 études en pré-dialyse [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 dans les SMD. Les effets indésirables rapportés chez $\geq 1\%$ 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 ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

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

	érythropoïétine	
1	Fréquent en dialyse.	
2	Inclut les événements artériels et veineux, d'issue fatale et non fatale, tels que thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, thrombose rétinienne, thrombose artérielle (y compris infarctus du myocarde), accidents vasculaires cérébraux (y compris infarctus cérébral et hémorragie cérébrale), accidents ischémiques transitoires, et thrombose d'une dérivation artérioveineuse (y compris la fistule de dialyse) et thrombose au niveau d'anévrismes de dérivations artérioveineuses.	
3	Présenté dans la sous-rubrique ci-dessous et/ou dans la rubrique 4.4.	

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 convulsions, nécessitant l'attention immédiate d'un médecin et la prise en charge en soins intensifs, sont également survenues pendant le traitement par époétine alfa chez des patients dont la pression artérielle était préalablement normale ou basse. Une attention particulière devra être accordée aux céphalées violentes pseudo-migraineuses d'apparition brutale comme un possible signal d'alarme (voir rubrique 4.4).

Des cas d'érythroblastopénies avec anticorps ont été rapportés très rarement chez moins d'un cas pour 10 000 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).

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 en insuffisance rénale chronique et hémodialysée

L'exposition chez les enfants insuffisants rénaux chroniques hémodialysés, 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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

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

5. 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 la 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 pic et un retour aux valeurs initiales, a été observé pour les modifications des réticulocytes exprimées en pourcentage. 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 pourcentage des réticulocytes, de l'hémoglobine et du nombre total d'érythrocytes) a été similaire entre 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 ces deux schémas sur la production de réticulocytes.

Insuffisance rénale chronique

L'époétine alfa a montré stimuler l'érythropoïèse chez les patients IRC anémiques, incluant les patients en pré-dialyse et les patients dialysés. 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 les 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 pourcentage des réticulocytes, de l'hémoglobine et du nombre total d'érythrocytes 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 (Aire sous la courbe) des différents paramètres pharmacodynamiques 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 ainsi que chez les sujets anémiques atteints d'un cancer.

Patients adultes en chirurgie participant à un programme de transfusions autologues différées

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 devant avoir une intervention chirurgicale majeure programmée pour lesquels il n'est pas attendu que les prélèvements autologues couvrent complètement leurs besoins transfusionnels péri-opératoires. Les effets les plus importants sont observés chez les patients ayant un taux d'hémoglobine bas (≤ 13 g/dL).

Traitement des patients adultes devant avoir une chirurgie orthopédique majeure programmée

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

Efficacité et sécurité 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, trois fois par semaine, environ 95 % de l'ensemble des patients ont répondu par une augmentation cliniquement significative de l'hématocrite. Après environ deux 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 trois 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 de 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 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 six mois.

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

Une étude prospective randomisée (CHOIR) a été conduite chez 1 432 patients anémiques en 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 à 95 % : 1,0, 1,7 ; p = 0,03).

Des analyses post-hoc poolées des études cliniques conduites avec les ASE ont été réalisées chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique (patients dialysés, non dialysés, diabétiques, non diabétiques). Une tendance vers une augmentation du risque estimé de mortalité de toute cause confondue, d'évènements cardiovasculaires et vasculaires cérébraux, associée à des doses cumulatives élevées d'ASE a été observée, indépendamment du fait que le patient soit ou non dialysé ou diabétique (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Traitement des patients ayant une anémie induite par la chimiothérapie

L'époétine alfa a été étudiée dans des essais cliniques chez des patients adultes, anémiques, atteints d'un cancer avec 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 transfusionnels après le premier mois de traitement chez les patients anémiques traités pour 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 une infiltration tumorale de la moelle osseuse répondent de manière équivalente au traitement par époétine alfa. Dans les études conduites avec une chimiothérapie, une intensité comparable de la chimiothérapie dans les bras 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 chez 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/ μ L dans les bras traités par époétine alfa et placebo.

Dans une étude prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, conduite chez 375 patients anémiques recevant une chimiothérapie sans platine pour diverses hémopathies malignes de type non myéloïdes, il a été observé une diminution significative des conséquences de l'anémie (par exemple : fatigue, baisse d'énergie et réduction de l'activité) mesurées par les instruments et échelles suivantes : Echelle générale d'évaluation fonctionnelle du traitement de l'anémie du cancer FACT-an, échelle de fatigue FACT-an, et échelle analogue linéaire du cancer (CLAS). Deux autres études, randomisées, contrôlées *versus* placebo, d'effectif plus réduit n'ont pas permis de montrer une amélioration significative des paramètres de qualité de vie sur les échelles EORTC-QLQ-C30 et CLAS respectivement.

La survie et la progression tumorale ont été étudiées dans cinq larges études contrôlées incluant un total de 2833 patients dont quatre étaient des études contrôlées contre placebo en double aveugle et une était une étude ouverte. Les études ont soit recruté des patients qui étaient traités par chimiothérapie (deux études) soit utilisé des populations de patients chez lesquelles les ASE n'étaient pas indiqués : anémie chez des patients atteints d'un cancer ne recevant pas de chimiothérapie, et patients avec des cancers de la tête et du cou recevant une radiothérapie. La concentration d'hémoglobine cible désirée dans deux études était >13 g/dL ; dans les trois autres études elle était comprise entre 12 et 14 g/dL. Dans l'étude ouverte il n'y a pas eu de différence de la survie globale entre les patients traités par l'érythropoïétine recombinante humaine et les groupes contrôles. Dans les quatre études contrôlées contre placebo les rapports de risques pour la survie globale ont été compris entre 1,25 et 2,47 en faveur des groupes contrôles. Ces études ont montré de façon cohérente un excès de mortalité inexpliqué, statistiquement significatif, chez les patients qui avaient une anémie associée à différents types de cancers fréquents qui recevaient une érythropoïétine recombinante humaine par comparaison aux groupes contrôles. Les résultats de survie globale dans les études ne pouvaient pas être expliqués de façon satisfaisante par les différences d'incidence de thromboses et complications associées entre ceux recevant une érythropoïétine recombinante humaine et ceux du groupe contrôle.

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. La 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 traité 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'événements 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 conduite chez 2098 femmes anémiques atteintes d'un cancer du sein métastatique, en première ou seconde ligne de traitement par une chimiothérapie. Il s'agissait d'une étude de non-infériorité conçue afin d'exclure une augmentation du risque de 15 % de progression tumorale ou de décès chez les patients traités par de l'époétine alfa et des traitements standards en comparaison aux patients recevant des traitements standards seuls. 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. Le nombre de patients ayant reçu des transfusions de culots de globules rouges était significativement moins élevé dans le bras traité par de l'époétine alfa et des traitements standards (5,8 % versus 11,4 %) ; cependant, le nombre de patients ayant présenté des événements thrombotiques vasculaires était significativement plus élevé dans le bras traité par de l'époétine alpha et des traitements standards (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 ($\leq 39\%$ 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 un 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 un 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 devant avoir une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée de la hanche ou du genou. L'époétine alfa a été administrée par voie sous-cutanée pendant 10 jours avant l'intervention chirurgicale, le jour de la chirurgie et pendant quatre jours après l'intervention chirurgicale. Les patients ont été stratifiés en fonction de leur taux initial d'hémoglobine (≤ 10 g/dL, > 10 à ≤ 13 g/dL et > 13 g/dL).

L'époétine alfa à la dose de 300 UI/kg a significativement réduit le risque de transfusions de sang homologues chez les patients ayant un taux d'hémoglobine avant traitement compris entre > 10 et

≤ 13g/dL. 16% des patients sous époétine alfa à la dose de 300 UI/kg, 23 % des patients sous époétine alfa à la dose de 100 UI/kg et 45 % des patients sous placebo ont eu besoin d'une transfusion.

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

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

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

Traitement des patients adultes atteints de SMD 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 de référence pour le palier < 200 mU/mL sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Caractéristiques initiales des sujets avec un taux d'EPO sérique < 200mU/mL à l'inclusion

	Randomisé	
	Epoétine alfa	Placebo
Total (N) ^b	85 ^a	45
Taux d'EPO sérique < 200 mU/mL (N)	71	39
Hémoglobine (g/L)		
N	71	39
Moyenne	92,1 (8,57)	92,1 (8,51)
Médiane	94,0	96,0
Intervalle	(71, 109)	(69, 105)
Moyenne (IC à 95 %)	(90,1 ; 94.1)	(89,3 ; 94.9)
Transfusions antérieures		
N	71	39
Oui	31 (43,7 %)	17 (43,6 %)
≤ 2 unités CGR	16 (51,6 %)	10 (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 mU/mL il y avait respectivement 13 sujets dans le groupe époétine alfa et 6 sujets dans le groupe placebo.

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

Une réponse érythroïde au cours des 24 premières semaines de l'étude a été démontrée pour 27/85 (31,8 %) sujets du groupe recevant l'époétine alfa comparativement à 2/45 (4,4 %) sujets du groupe placebo ($p < 0,001$). Tous les sujets qui ont répondu étaient dans le groupe présentant un taux d'EPO sérique < 200 mU/mL au moment de l'inclusion. Dans ce groupe, 20/40 (50 %) sujets sans transfusions préalables ont montré une réponse érythroïde au cours des 24 premières semaines, comparativement à 7/31 (22,6 %) sujets ayant reçu des transfusions antérieures (deux sujets ayant reçu une transfusion antérieure ont atteint 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 comparé au groupe placebo (49 vs 37 jours, $p = 0,046$). Après 4 semaines de traitement, le délai avant première transfusion était encore plus augmenté dans le groupe de l'époétine alfa (142 vs 50 jours, $p = 0,007$). Le pourcentage de sujets transfusés dans le groupe recevant l'époétine alfa est passé de 51,8 % dans les 8 semaines précédant l'état initial à 24,7 % entre les semaines 16 et 24, comparativement au groupe placebo qui a connu une augmentation du taux de transfusion de 48,9 % à 54,1 % sur les mêmes périodes.

Population pédiatrique

Insuffisance rénale chronique

L'époétine alfa a été évaluée dans une étude clinique 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 fractionnée en 2 ou 3 doses, 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 de concentrations d'hémoglobine désiré était de 9,6 à 11,2 g/dL. 81 % des patients ont atteint la concentration cible d'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 % recevaient le traitement 3 fois par semaine.

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

Les données cliniques concernant l'administration chez les enfants par voie sous-cutanée sont limitées. Dans 5 études non contrôlées, en ouvert, de faible effectif (nombre de patients allant de 9 à 22, total $N = 72$), l'époétine alfa a été administrée par voie sous-cutanée chez des enfants à des posologies initiales comprises entre 100 UI/kg/semaine et 150 UI/kg/semaine, avec la possibilité d'augmenter la posologie jusqu'à 300 UI/kg/semaine. Dans ces études, la plupart des patients étaient en pré-dialyse ($N = 44$), 27 patients étaient en dialyse péritonéale et 2 patients étaient en hémodialyse. L'âge des patients allait de 4 mois à 17 ans. De façon générale, ces études ont des limites méthodologiques mais le traitement a été associé à une tendance positive au regard des taux d'hémoglobine plus élevés. Aucun effet indésirable inattendu n'a été signalé (voir rubrique 4.2).

Anémie induite par la chimiothérapie

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

Dans l'étude de 16 semaines ($n = 222$), aucun effet statistiquement significatif n'a été observé concernant les scores du PedsQL Inventory (« Paediatric Quality of Life Inventory») ou du PedsQL Cancer Module, déclarés par le patient ou par le parent, chez les patients traités par époétine alfa en comparaison au groupe ayant reçu le placebo (critère d'efficacité principal). De plus, aucune différence statistique n'a été observée pour la proportion de patients ayant nécessité des transfusions de concentrés de globules rouges entre le groupe époétine alfa et le groupe placebo.

Dans l'étude de 20 semaines ($n = 225$), aucune différence significative n'a été observée pour le critère d'efficacité principal, c'est-à-dire, pour la proportion de patients qui ont nécessité une transfusion de

globules rouges après le jour 28 (62 % des patients traités par époétine alfa *versus* 69 % des patients traités par 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 en 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 deux 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 en 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.

Les données pharmacocinétiques chez les nouveau-nés sont limitées.

Une étude au cours de laquelle l'érythropoïétine a été administrée par voie intraveineuse chez 7 nouveau-nés prématurés de très faible poids à la naissance 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

comparé aux adultes en bonne santé, et que la clairance était environ 3 fois plus élevée chez les nouveau-nés prématurés comparé aux adultes en bonne santé.

Insuffisance rénale

Chez les patients en insuffisance rénale chronique, 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 époétine alfa a été associé à une fibrose infra-clinique de la moelle osseuse. La fibrose de la moelle osseuse est une complication connue de l'insuffisance rénale chronique chez l'Homme et peut être liée à une hyper-parathyroïdie secondaire ou à des facteurs inconnus. La fréquence de la fibrose médullaire n'a pas été augmentée lors d'une étude chez des patients hémodialysés traités par époétine alfa pendant 3 ans, par rapport à un groupe contrôle apparié de patients sous dialyse qui n'ont pas été traités par 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 réalisées. Des rapports contradictoires dans la littérature, basés sur des conclusions *in vitro* d'échantillons de tumeur humaine, suggèrent que les érythropoïétines puissent jouer un rôle de proliférateurs de tumeur. Ces résultats sont d'une signification incertaine en clinique.

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.
Glycine.
Eau pour préparations injectables.
Phosphate monosodique 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). Ces limites de température doivent être strictement respectées jusqu'à l'administration au patient. A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière. Ne pas congeler ou 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

0,5 mL (2 000 UI) de solution injectable en seringue préremplie (verre type I) avec un piston (recouvert de teflon), une aiguille avec un capuchon d'aiguille (le revêtement contient du caoutchouc naturel sec [un dérivé du latex] recouvert d'un capuchon en polypropylène) et un dispositif de protection d'aiguille PROTECS™ (polycarbonate) attaché à la seringue – boîte de 6.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Le produit ne doit pas être utilisé, et doit être éliminé :

- si le scellage est endommagé,
- si le liquide est coloré ou si vous pouvez voir des particules en suspension,
- si vous savez ou pensez que le produit a été accidentellement congelé, ou
- s'il y a eu une panne du réfrigérateur.

Ce produit est à usage unique seulement. Utiliser une seule dose d'EPREX de chaque seringue. Dans le cas où seule une partie de la dose contenue dans la seringue est nécessaire, le capuchon d'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. Voir la rubrique 3. Comment utiliser EPREX (instructions pour l'auto-injection d'EPREX) de la notice.

Les seringues préremplies sont équipées d'un dispositif de protection d'aiguille PROTECS™ afin d'éviter les piqûres accidentelles après l'injection. La notice contient les instructions complètes pour l'utilisation et la manipulation des seringues préremplies équipées d'un dispositif de protection d'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 MARCHÉ

JANSSEN-CILAG

1, RUE CAMILLE DESMOULINS
TSA 91003
92787 ISSY-LES-MOULINEAUX CEDEX 9

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

- 34009 364 667 1 5 : 0,5 mL (2 000 UI) de solution injectable en seringue préremplie (verre type I) avec un piston (recouvert de teflon), une aiguille avec un capuchon d'aiguille (le revêtement contient du caoutchouc naturel sec [un dérivé du latex] recouvert d'un capuchon en polypropylène) et un dispositif de protection d'aiguille (polycarbonate) attaché à la seringue – boîte de 6.

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

Date de première autorisation : 09 février 1994.

Date de dernier renouvellement : 04 août 2008.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

02/07/2021

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Prescription initiale hospitalière d'une durée de un an.

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

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

EPREX 10000 UI/mL, solution injectable en seringue préremplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Epoétine alfa..... 10000 UI/mL(84,0 microgrammes par mL)

produite sur cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) par la technique de l'ADN recombinant.

Une seringue préremplie de 0,3 mL contient 3000 UI (25,2 microgrammes) d'époétine alfa.

Une seringue préremplie de 0,4 mL contient 4000 UI (33,6 microgrammes) d'époétine alfa.

Une seringue préremplie de 0,5 mL contient 5000 UI (42,0 microgrammes) d'époétine alfa.

Une seringue préremplie de 0,6 mL contient 6000 UI (50,4 microgrammes) d'époétine alfa.

Une seringue préremplie de 0,8 mL contient 8000 UI (67,2 microgrammes) d'époétine alfa.

Une seringue préremplie de 1,0 mL contient 10000 UI (84,0 microgrammes) d'époétine alfa.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en seringue préremplie.

Solution transparente, incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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

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

EPREX est indiqué chez les adultes traités par chimiothérapie pour des tumeurs solides, un lymphome malin ou un myélome multiple, et à risque de transfusion en raison de leur état général (par exemple, état cardiovasculaire, anémie pré-existante 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 les dons de sang autologue. Le traitement doit être uniquement administré aux patients présentant une anémie modérée (concentration d'hémoglobine comprise entre 10 et 13 g/dL [soit 6,2 - 8,1 mmol/L], sans carence martiale) s'il n'existe pas ou peu de méthodes d'épargne du sang 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 avoir une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée, ayant un risque présumé important de complications transfusionnelles pour réduire l'exposition aux transfusions de sang homologues. L'utilisation devra être réservée aux patients ayant une anémie modérée (par exemple, concentration d'hémoglobine comprise entre 10 et 13 g/dL) qui n'ont pas accès à un programme de transfusions autologues différées et chez lesquels on s'attend à des pertes de sang modérées (900 à 1800 mL).

EPREX est indiqué pour le traitement de l'anémie symptomatique (concentration d'hémoglobine \leq 10 g/dL) chez les adultes atteints de syndromes myélodysplasiques (SMD) primitifs de risque faible ou intermédiaire 1, présentant un taux sérique d'érythropoïétine faible ($<$ 200 mU/mL).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Toutes les autres causes d'anémie (carences en fer, folates ou vitamine B₁₂, intoxication à l'aluminium, infection ou inflammation, pertes sanguines, hémolyse et fibrose médullaire quelle qu'en soit l'origine) doivent être évaluées et traitées avant d'instaurer un traitement par époétine alfa, et de décider d'augmenter la posologie. 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 les patients adultes en insuffisance rénale chronique :

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

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 afin d'augmenter l'hémoglobine à un taux ne dépassant pas 12 g/dL (7,5 mmol/L). Une augmentation du taux 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.

En raison de la variabilité intra-patient, des valeurs individuelles et occasionnelles du taux d'hémoglobine au-dessus et au-dessous de l'intervalle de concentrations d'hémoglobine désiré peuvent être observées chez un même patient. La variabilité du taux d'hémoglobine doit être prise en compte par l'adaptation de la posologie en tenant compte de l'intervalle de la concentration d'hémoglobine allant 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), réduire la dose d'EPREX de 25 %. Si le taux d'hémoglobine dépasse 13 g/dL (8,1 mmol/L), interrompre le traitement jusqu'à ce que le taux s'abaisse 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.

Les patients doivent être étroitement surveillés afin de s'assurer que la dose d'EPREX efficace la plus faible soit utilisée pour obtenir un contrôle adéquat de l'anémie et des symptômes de l'anémie tout en maintenant une concentration d'hémoglobine inférieure ou égale à 12 g/dL (7,5 mmol/L).

La prudence s'impose en cas d'augmentation de dose de l'ASE (Agent Stimulant l'Erythropoïèse) chez les patients ayant une insuffisance rénale chronique. Chez les patients ayant une réponse faible aux ASE, d'autres facteurs expliquant la faible réponse devront être considérés (voir rubriques 4.4 et 5.1).

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

Patients adultes en hémodialyse

Chez les patients en hémodialyse, lorsque la voie intraveineuse est déjà disponible, 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, compris entre 10 g/dL et 12 g/dL (6,2 mmol/L à 7,5 mmol/L) (ceci doit être réalisé par palier 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 devra être réalisée pour maintenir les valeurs de l'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 à l'instauration 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 à l'instauration est moins sévère (> 8 g/dL ou > 5 mmol/L).

Patients adultes insuffisants rénaux non encore dialysés

Lorsque la voie intraveineuse n'est pas encore disponible, 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 atteindre le but désiré (ceci doit être réalisé par palier d'au moins 4 semaines).

- *Phase d'entretien*

Lors de la phase d'entretien, EPREX peut être administré 3 fois par semaine ou, dans le cas d'une administration par voie sous-cutanée, une fois par semaine ou une fois toutes les deux semaines.

Une adaptation appropriée de la dose et de l'intervalle d'administration devra être réalisée pour maintenir les valeurs de l'hémoglobine au taux désiré : hémoglobine entre 10 g/dL et 12 g/dL (6,2 à 7,5 mmol/L). Une prolongation de l'intervalle d'administration peut nécessiter une augmentation de la dose.

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

Patients adultes en dialyse péritonéale

Lorsque la voie intraveineuse n'est pas encore disponible, 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 devra être réalisée pour maintenir les valeurs de l'hémoglobine au taux désiré, entre 10 g/dL et 12 g/dL (6,2 à 7,5 mmol/L).

Traitement des patients adultes ayant une anémie induite par la chimiothérapie

Les symptômes et conséquences de l'anémie peuvent varier avec l'âge, le sexe et l'impact global de la maladie ; une évaluation par le médecin de l'état de santé et de l'évolution clinique du patient est nécessaire.

EPREX doit être administré aux patients ayant une anémie (par exemple, une concentration d'hémoglobine \leq 10 g/dL (6,2 mmol/L)).

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

Alternativement, EPREX peut être administré par voie sous-cutanée à la dose initiale de 450 UI/kg une fois par semaine.

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

En raison de la variabilité intra-patient, des concentrations individuelles et occasionnelles du taux d'hémoglobine au-dessus et au-dessous de l'intervalle de concentrations d'hémoglobine désiré peuvent être observées chez un même patient. La variabilité du taux d'hémoglobine doit être prise en compte par l'adaptation de la posologie en tenant compte de l'intervalle de concentrations d'hémoglobine désiré, compris 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 l'adaptation posologique appropriée lorsque les concentrations d'hémoglobine dépassent 12 g/dL (7,5 mmol/L) sont décrites ci-dessous.

Si 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/ μ l par rapport aux valeurs initiales après 4

semaines de traitement, la dose doit être maintenue à 150 UI/kg 3 fois par semaine ou 450 UI/kg 1 fois par semaine.

Si l'augmentation de la concentration d'hémoglobine est inférieure à 1 g/dL (inférieure à 0,62 mmol/L) et si le nombre de réticulocytes a augmenté de moins de 40 000 cellules/µl par rapport aux valeurs initiales, 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 (au moins 0,62 mmol/L) ou 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.

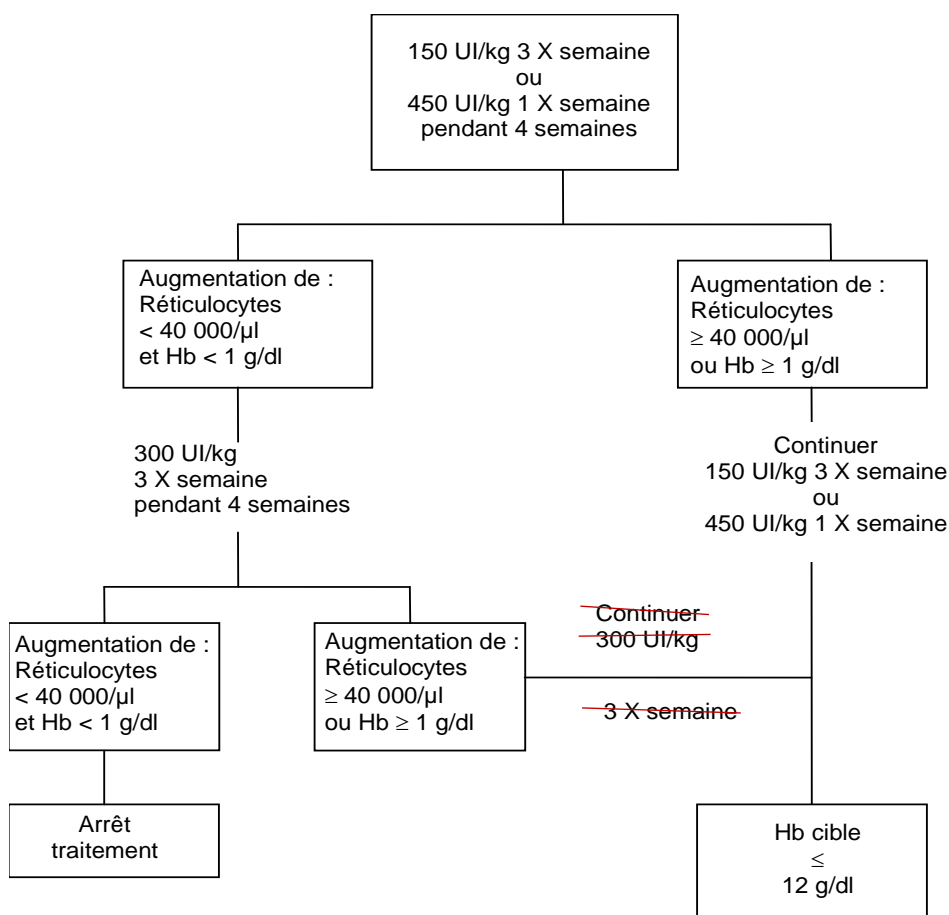
Si la concentration d'hémoglobine a augmenté de moins de 1 g/dL (moins de 0,62 mmol/L) et le nombre de réticulocytes a augmenté de moins de 40 000 cellules/µl par rapport aux valeurs initiales, la réponse est improbable et le traitement doit être arrêté.

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 décrit ci-après :



Les patients doivent être étroitement surveillés afin de s'assurer que la dose d'Agent Stimulant l'Erythropoïèse (ASE) la plus faible soit utilisée 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 en chirurgie participant à un programme de transfusions autologues différées

La posologie d'EPREX chez les patients ayant une anémie modérée (hématocrite entre 33 et 39 %) qui doivent donner au moins 4 unités de sang, est de 600 UI/kg 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 devant avoir une chirurgie orthopédique majeure programmée

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

Si pour des raisons médicales la période avant l'intervention doit être réduite à moins de 3 semaines, 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 suivant l'intervention.

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

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

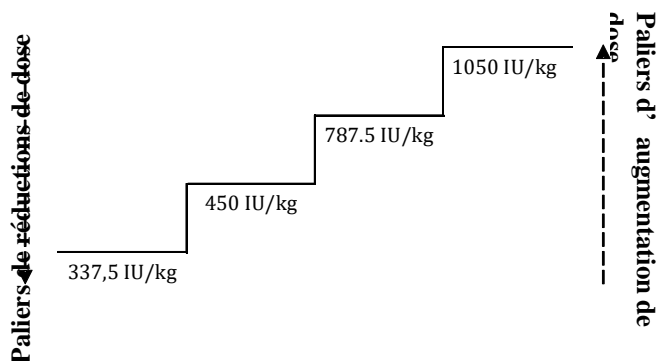
EPREX doit être administré aux patients présentant une anémie symptomatique (i.e. concentration d'hémoglobine ≤ 10 g/dL (6.2 mmol/L)).

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 en hémoglobine supérieure à 12 g/dL (7.5 mmol/L) doit être évitée.

Augmentation de dose : la dose ne doit pas être augmentée au-delà de 1050 UI/kg (dose totale de 80 000 UI) par semaine. Si le patient perd la réponse ou que la concentration en hémoglobine chute de ≥ 1 g/dL après la réduction de dose, celle-ci doit être augmentée d'un palier de dose. Un délai minimum de 4 semaines doit être respecté entre les augmentations de dose.

Suspension et diminution de dose : 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 conséquences de l'anémie peuvent varier avec l'âge, le sexe et les co-morbidités ; une évaluation par le médecin de l'état de santé et de l'évolution clinique du patient est nécessaire.

Chez les enfants, l'intervalle de concentrations d'hémoglobine recommandé est compris entre 9,5 g/dL et 11 g/dL (5,9 et 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 du taux 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 afin de s'assurer que la dose d'EPREX la plus faible soit utilisée pour obtenir un contrôle adéquat de l'anémie et des symptômes de l'anémie.

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

Chez les enfants hémodialysés, lorsque la voie intraveineuse est déjà disponible, 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, compris entre 9,5 g/dL et 11 g/dL (5,9 à 6,8 mmol/L) (ceci doit être réalisé par palier d'au moins 4 semaines).

- *Phase d'entretien*

Une adaptation appropriée de la dose devra être réalisée afin de maintenir un taux d'hémoglobine dans l'intervalle de concentrations désiré, compris entre 9,5 g/dL et 11 g/dL (5,9 et 6,8 mmol/L).

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

Les enfants avec un taux d'hémoglobine à l'instauration très bas (< 6,8 g/dL ou < 4,25 mmol/L) peuvent avoir besoin de doses d'entretien plus importantes que ceux dont le taux d'hémoglobine à l'instauration 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 insuffisants rénaux chroniques et anémiés, avant l'instauration de la dialyse ou étant en dialyse péritonéale, n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles concernant l'utilisation d'EPREX par voie sous-cutanée dans ces populations sont décrites dans la rubrique 5.1 mais aucune recommandation posologique ne peut être donnée.

Traitement des enfants ayant une anémie induite par la chimiothérapie

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

Traitement des enfants en chirurgie participant à un programme de transfusions autologues différées

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

Traitement des enfants devant avoir une chirurgie orthopédique majeure programmée

La sécurité et l'efficacité d'EPREX chez les enfants 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 dont l'accès à la voie intraveineuse est déjà disponible (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 en chirurgie participant à un programme de transfusions autologues différées

EPREX doit être administré par voie intraveineuse.

Traitement des patients adultes devant avoir une chirurgie orthopédique majeure 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 enfants insuffisants rénaux chroniques hémodialysés

Chez les enfants en insuffisance rénale chronique dont l'accès à la voie intraveineuse est déjà disponible (patients hémodialysés), l'administration d'EPREX par voie intraveineuse est préférable.

Administration intraveineuse

Administrer en une à cinq 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 l'aiguille à fistule, en la faisant suivre d'un rinçage par 10 mL de solution saline isotonique afin d'assurer le bon passage du produit dans la circulation.

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. En cas de volume plus important, 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 pour un bon dosage et une bonne administration doivent être fournies.

Comme avec les autres médicaments injectables, assurez-vous 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 ayant développé une érythroblastopénie à la suite d'un traitement par une érythropoïétine ne doivent pas être traités par EPREX ou par toute autre érythropoïétine (voir rubrique 4.4 – *Erythroblastopénie*).
- Hypertension non contrôlée.
- Toutes les contre-indications associées à un programme de transfusions autologues différées doivent être respectées chez les patients qui reçoivent EPREX au cours d'un tel programme.
- L'utilisation d'EPREX, chez les patients devant avoir une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée et ne participant pas à un programme de transfusions autologues différées, est contre-indiquée chez les patients présentant une pathologie vasculaire sévère coronarienne, des artères périphériques, carotidienne, ou cérébrales, y compris chez les patients présentant des antécédents récents d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral.
- Les patients en chirurgie 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 époétine alfa, la pression artérielle doit être suivie étroitement et contrôlée de façon appropriée. Epoétine alfa doit être utilisée avec précaution en présence d'une hypertension non ou insuffisamment traitée ou difficilement contrôlable. Il peut être nécessaire d'instaurer ou d'augmenter le traitement anti-hypertenseur. Si la pression artérielle ne peut être contrôlée, le traitement par époétine alfa doit être interrompu.

Des crises hypertensives avec encéphalopathie et convulsions, nécessitant l'attention immédiate d'un médecin et la prise en charge en soins intensifs, sont également survenues pendant le traitement par époétine alfa chez des patients dont la pression artérielle était précédemment normale ou basse. Une attention particulière devra être accordée aux céphalées violentes pseudo-migraineuses d'apparition brutale, comme un possible signal d'alarme (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 aux convulsions, comme les infections du SNC et les métastases cérébrales.

L'époétine alfa doit être utilisée 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 les thromboses veineuses ou artérielles et les 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 préexistants d'EVT, incluant obésité et antécédents d'EVT (par exemple, thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, et accident vasculaire cérébral).

Chez tous les patients, les taux d'hémoglobine doivent être étroitement surveillés en raison du risque potentiel augmenté d'évènements thrombo-emboliques et d'évolutions fatales lorsque les patients sont

traités à des taux d'hémoglobine supérieurs à l'intervalle de concentration correspondant à l'indication utilisée.

Lors d'un traitement par époétine alfa, une augmentation modérée et dose-dépendante de la numération plaquettaire, dans les limites de la normale, peut être observée. Celle-ci régresse avec la poursuite du traitement. De plus, des cas de thrombocytémie supérieurs au taux normal ont été rapportés. Il est conseillé de surveiller la numération plaquettaire à intervalles réguliers pendant les 8 premières semaines de traitement.

Toutes les autres causes d'anémie (carences en fer, folates ou vitamine B12, intoxication à l'aluminium, infection ou inflammation, pertes sanguines, hémolyse et fibrose médullaire quelle qu'en soit l'origine) doivent être évaluées et traitées avant d'instaurer le traitement par époétine alfa et de décider d'augmenter la posologie. Dans la plupart des cas, les taux de ferritine sérique chutent 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 les patients ayant une insuffisance rénale chronique, une supplémentation en fer (dose de fer élément par voie orale comprise entre 200 et 300 mg/jour chez les adultes, et entre 100 et 200 mg/jour chez les enfants) 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 (dose de fer élément par voie orale comprise entre 200 et 300 mg/jour) est recommandée si le coefficient de saturation de transferrine est inférieur à 20 %.
- Pour les patients participant à un programme de transfusions autologues différées, une supplémentation en fer (dose de fer élément de 200 mg/jour par voie orale) doit être administrée plusieurs semaines en amont de l'instauration du prélèvement autologue afin de constituer des réserves en fer élevées avant d'instaurer le traitement par époétine alfa, et pendant toute la durée du traitement par époétine alfa.
- Pour les patients devant avoir une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée, une supplémentation en fer (dose de fer élément de 200 mg/jour par voie orale) devra être administrée pendant toute la durée du traitement par époétine 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.

L'apparition ou l'aggravation d'une porphyrie a été très rarement observée chez les patients traités par époétine alfa. L'époétine alfa doit être utilisée avec précaution chez les patients atteints de porphyrie.

Des réactions indésirables cutanées sévères (SCAR), dont le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et le syndrome de Lyell, pouvant engager le pronostic vital ou être fatales ont été signalées dans le cadre de traitements à base d'époétine. Des cas plus graves ont été observés lors de l'utilisation d'époétines à longue durée d'action.

Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et symptômes et faire l'objet d'une surveillance étroite des réactions cutanées. Si des signes ou symptômes évoquant l'une de ces réactions apparaissent, 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 capuchon d'aiguille de la seringue préremplie contient du caoutchouc naturel sec (un dérivé du latex), qui peut provoquer de graves réactions allergiques chez les personnes sensibles au latex.

Les patients ne peuvent voir leur traitement modifié d'un ASE à un autre que sous une surveillance adaptée.

Erythroblastopénies

Des érythroblastopénies avec anticorps ont été rapportées après plusieurs mois ou 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 les patients présentant une perte soudaine d'efficacité définie par une baisse de l'hémoglobine (de 1 à 2 g/dL par mois) avec une augmentation des besoins transfusionnels, une numération des réticulocytes doit être réalisée et les causes habituelles de non réponse (carences en fer, folates 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 un faible taux de réticulocytes imposent l'arrêt immédiat 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 l'adulte et l'enfant en insuffisance rénale chronique :

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

Chez les patients en insuffisance rénale chronique, la concentration d'hémoglobine d'entretien ne doit pas dépasser la limite supérieure de l'intervalle des concentrations d'hémoglobine telle que recommandée dans la rubrique 4.2. Dans les études cliniques, un risque augmenté de décès et d'événements cardiovasculaires graves a été observé lorsque les ASE étaient administrés afin d'obtenir un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dL (7,5 mmol/L).

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

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

Les patients en insuffisance rénale chronique traités par époétine alfa par voie sous-cutanée devront être suivis régulièrement afin de rechercher une perte d'efficacité, définie par l'absence de réponse ou une diminution de la réponse au traitement par époétine alfa chez des patients antérieurement répondeurs à ce traitement. Cette perte d'efficacité est caractérisée par une diminution constante de l'hémoglobine malgré l'augmentation des doses d'époétine alfa (voir rubrique 4.8).

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

Des thromboses de la fistule artério-veineuse sont survenues chez les patients hémodialysés, particulièrement chez ceux ayant une tendance à l'hypotension ou présentant des complications au niveau de leur fistule (par exemple sténoses, anévrysmes, etc.). Une révision précoce de la fistule artério-veineuse et une prophylaxie anti-thrombotique par administration d'acide acétylsalicylique, par exemple, sont recommandées chez ces patients.

Une hyperkaliémie a été observée dans des cas isolés, bien que le lien de causalité n'ait pas été établi. L'ionogramme sanguin doit être surveillé chez les patients insuffisants rénaux chroniques. En

cas d'hyperkaliémie ou d'augmentation de la kaliémie, l'arrêt d'époétine alfa jusqu'à correction du taux sérique de potassium peut être envisagé en plus du traitement approprié de l'hyperkaliémie.

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

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

Traitement des patients ayant une 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 être présents à la surface de diverses cellules malignes. Comme pour tout facteur de croissance, la possibilité que les époétines puissent stimuler la croissance des tumeurs ne peut pas être exclue.

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 associée à une diminution du contrôle loco-régional ou à une diminution de la survie globale :

- une diminution du contrôle loco-régional chez des patients atteints d'un cancer de la tête et du cou avancé recevant une radiothérapie lorsque l'administration visait un taux d'hémoglobine supérieur à 14 g/dL (8,7 mmol/L),
- un raccourcissement de la survie globale et une augmentation du nombre de décès attribués à la progression de la maladie à 4 mois chez des patients atteints d'un cancer du sein métastatique recevant une chimiothérapie lorsque l'administration visait un taux d'hémoglobine de 12 à 14 g/dL (7,5 à 8,7 mmol/L),
- une augmentation du risque de décès lorsque l'administration visait un taux d'hémoglobine de 12 g/dL (7,5 mmol/L) chez des patients ayant une maladie maligne active ne recevant ni chimiothérapie ni radiothérapie. Les ASE ne sont pas indiqués pour une utilisation dans 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).

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

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

Patients adultes en chirurgie participant à un programme de transfusions autologues différées

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 devant avoir une chirurgie orthopédique majeure programmée

Les bonnes pratiques de gestion du sang doivent toujours être appliquées dans le cadre péri-opératoire. Les patients devant bénéficier d'une chirurgie orthopédique majeure programmée, doivent recevoir une prophylaxie antithrombotique appropriée, dans la mesure où des événements thrombotiques et vasculaires peuvent survenir chez ces patients, particulièrement chez ceux ayant une pathologie cardio-vasculaire sous-jacente. De plus, des précautions particulières doivent être prises chez les patients à risque de développer des thromboses veineuses profondes. Enfin, chez les

patients ayant un taux initial d'hémoglobine supérieur à 13 g/dL, la possibilité que le traitement par époétine alfa soit associé à un risque accru d'événements thrombotiques/vasculaires post-opératoires, ne peut 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

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

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

Il n'existe aucune donnée qui indique une éventuelle interaction d'époétine alfa avec le métabolisme d'autres médicaments. Les médicaments diminuant l'érythropoïèse peuvent diminuer la réponse à l'époétine alfa.

Etant donné que la ciclosporine se lie aux érythrocytes, une interaction demeure possible. Si l'époétine alfa est administrée en association avec la ciclosporine, les taux sanguins de ciclosporine doivent être surveillés et la dose de ciclosporine ajustée en fonction de l'augmentation de l'hématocrite.

Il n'existe pas de données indiquant une interaction entre 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

Il n'existe aucune étude spécifique et contrôlée 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

Il n'a pas été établi si l'époétine alfa exogène est excrétée dans le lait humain. L'époétine alfa doit être utilisée avec précaution chez la femme qui allaite. La décision de continuer/interrompre l'allaitement ou de continuer/interrompre le traitement par époétine alfa doit être prise en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement par époétine alfa pour la mère.

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 pression artérielle ou une aggravation d'une hypertension pré-existante. Une surveillance de la pression artérielle doit être réalisée, en particulier en début de traitement (voir rubrique 4.4).

Les effets indésirables survenant le plus fréquemment lors des études cliniques conduites 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, des congestions nasales et des rhinopharyngites, ont été rapportés lors d'études chez des patients adultes insuffisants rénaux non encore dialysés traités avec un intervalle d'administration prolongé.

Une augmentation de l'incidence des événements vasculaires thrombotiques (EVT) a été observée chez les patients recevant des ASE (voir rubrique 4.4).

Liste tabulée des effets indésirables

Sur un total de 3417 sujets ayant participé à 25 études randomisées, en double aveugle, contrôlées *versus* placebo ou un traitement de référence, le profil global de sécurité d'emploi d'EPREX a été évalué chez 2094 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 pré-dialyse [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 dans les SMD. Les effets indésirables rapportés chez $\geq 1\%$ 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 ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

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

Investigations	Présence d'anticorps anti-érythropoïétine	Rare
¹ Fréquent en dialyse. ² Inclut les événements artériels et veineux, d'issue fatale et non fatale, tels que thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, thrombose rétinienne, thrombose artérielle (y compris infarctus du myocarde), accidents vasculaires cérébraux (y compris infarctus cérébral et hémorragie cérébrale), accidents ischémiques transitoires, et thrombose d'une dérivation artérioveineuse (y compris la fistule de dialyse) et thrombose au niveau d'anévrismes de dérivations artérioveineuses. ³ Présenté dans la sous-rubrique ci-dessous et/ou dans la rubrique 4.4.		

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 convulsions, nécessitant l'attention immédiate d'un médecin et la prise en charge en soins intensifs, sont également survenues pendant le traitement par époétine alfa chez des patients dont la pression artérielle était préalablement normale ou basse. Une attention particulière devra être accordée aux céphalées violentes pseudo-migraineuses d'apparition brutale comme un possible signal d'alarme (voir rubrique 4.4).

Des cas d'érythroblastopénies avec anticorps ont été rapportés très rarement chez moins d'un cas pour 10 000 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).

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 en insuffisance rénale chronique et hémodialysée

L'exposition chez les enfants insuffisants rénaux chroniques hémodialysés, 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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

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

5. 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 la 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 pic et un retour aux valeurs initiales, a été observé pour les modifications des réticulocytes exprimées en pourcentage. 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 pourcentage des réticulocytes, de l'hémoglobine et du nombre total d'érythrocytes) a été similaire entre 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 ces deux schémas sur la production de réticulocytes.

Insuffisance rénale chronique

L'époétine alfa a montré stimuler l'érythropoïèse chez les patients IRC anémiques, incluant les patients en pré-dialyse et les patients dialysés. 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 les 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 pourcentage des réticulocytes, de l'hémoglobine et du nombre total d'érythrocytes 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 (Aire sous la courbe) des différents paramètres pharmacodynamiques 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 ainsi que chez les sujets anémiques atteints d'un cancer.

Patients adultes en chirurgie participant à un programme de transfusions autologues différées

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 devant avoir une intervention chirurgicale majeure programmée pour lesquels il n'est pas attendu que les prélèvements autologues couvrent complètement leurs besoins transfusionnels péri-opératoires. Les effets les plus importants sont observés chez les patients ayant un taux d'hémoglobine bas (≤ 13 g/dL).

Traitement des patients adultes devant avoir une chirurgie orthopédique majeure programmée

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

Efficacité et sécurité 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, trois fois par semaine, environ 95 % de l'ensemble des patients ont répondu par une augmentation cliniquement significative de l'hématocrite. Après environ deux 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 trois 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 de 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 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 six mois.

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

Une étude prospective randomisée (CHOIR) a été conduite chez 1 432 patients anémiques en 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 à 95 % : 1,0, 1,7 ; p = 0,03).

Des analyses post-hoc poolées des études cliniques conduites avec les ASE ont été réalisées chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique (patients dialysés, non dialysés, diabétiques, non diabétiques). Une tendance vers une augmentation du risque estimé de mortalité de toute cause confondue, d'événements cardiovasculaires et vasculaires cérébraux, associée à des doses cumulatives élevées d'ASE a été observée, indépendamment du fait que le patient soit ou non dialysé ou diabétique (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Traitement des patients ayant une anémie induite par la chimiothérapie

L'époétine alfa a été étudiée dans des essais cliniques chez des patients adultes, anémiques, atteints d'un cancer avec 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 transfusionnels après le premier mois de traitement chez les patients anémiques traités pour 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 une infiltration tumorale de la moelle osseuse répondent de manière équivalente au traitement par époétine alfa. Dans les études conduites avec une chimiothérapie, une intensité comparable de la chimiothérapie dans les bras 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 chez 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/ μ l dans les bras traités par époétine alfa et placebo.

Dans une étude prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, conduite chez 375 patients anémiques recevant une chimiothérapie sans platine pour diverses hémopathies malignes de type non myéloïdes, il a été observé une diminution significative des conséquences de l'anémie (par exemple : fatigue, baisse d'énergie et réduction de l'activité) mesurées par les instruments et échelles suivantes : Echelle générale d'évaluation fonctionnelle du traitement de l'anémie du cancer FACT-an, échelle de fatigue FACT-an, et échelle analogue linéaire du cancer (CLAS). Deux autres études, randomisées, contrôlées *versus* placebo, d'effectif plus réduit n'ont pas permis de montrer une amélioration significative des paramètres de qualité de vie sur les échelles EORTC-QLQ-C30 et CLAS respectivement.

La survie et la progression tumorale ont été étudiées dans cinq larges études contrôlées incluant un total de 2833 patients dont quatre étaient des études contrôlées contre placebo en double aveugle et une était une étude ouverte. Les études ont soit recruté des patients qui étaient traités par chimiothérapie (deux études) soit utilisé des populations de patients chez lesquelles les ASE n'étaient pas indiqués : anémie chez des patients atteint d'un cancer ne recevant pas de chimiothérapie, et patients avec des cancers de la tête et du cou recevant une radiothérapie. La concentration d'hémoglobine cible désirée dans deux études était >13 g/dL ; dans les trois autres études elle était comprise entre 12 et 14 g/dL. Dans l'étude ouverte il n'y a pas eu de différence de la survie globale entre les patients traités par l'érythropoïétine recombinante humaine et les groupes contrôles. Dans les quatre études contrôlées contre placebo les rapports de risques pour la survie globale ont été compris entre 1,25 et 2,47 en faveur des groupes contrôles. Ces études ont montré de façon cohérente un excès de mortalité inexpliqué, statistiquement significatif, chez les patients qui avaient une anémie associée à différents types de cancers fréquents qui recevaient une érythropoïétine recombinante humaine par comparaison aux groupes contrôles. Les résultats de survie globale dans les études ne pouvaient pas être expliqués de façon satisfaisante par les différences d'incidence de thromboses et complications associées entre ceux recevant une érythropoïétine recombinante humaine et ceux du groupe contrôle.

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. La 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 traité 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 conduite chez 2098 femmes anémiques atteintes d'un cancer du sein métastatique, en première ou seconde ligne de traitement par une chimiothérapie. Il s'agissait d'une étude de non-infériorité conçue afin d'exclure une augmentation du risque de 15 % de progression tumorale ou de décès chez les patients traités par de l'époétine alfa et des traitements standards en comparaison aux patients recevant des traitements standards seuls. 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. Le nombre de patients ayant reçu des transfusions de culots de globules rouges était significativement moins élevé dans le bras traité par de l'époétine alfa et des traitements standards (5,8 % *versus* 11,4 %) ; cependant, le nombre de patients ayant présenté des évènements thrombotiques vasculaires était significativement plus élevé dans le bras traité par de l'époétine alpha et des traitements standards (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 ($\leq 39\%$ 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 un 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 un 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 devant avoir une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée de la hanche ou du genou. L'époétine alfa a été administrée par voie sous-cutanée pendant 10 jours avant l'intervention chirurgicale, le jour de la chirurgie et pendant quatre jours après l'intervention chirurgicale. Les patients ont été stratifiés en fonction de leur taux initial d'hémoglobine (≤ 10 g/dL, > 10 à ≤ 13 g/dL et > 13 g/dL).

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

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

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

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

Traitement des patients adultes atteints de SMD 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 atteints 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 de référence pour le palier < 200 mU/mL sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Caractéristiques initiales des sujets avec un taux d'EPO sérique < 200mU/mL à l'inclusion

	Randomisé	
	Epoétine alfa	Placebo
Total (N) ^b	85 ^a	45
Taux d'EPO sérique < 200 mU/mL (N)	71	39
Hémoglobine (g/L)		
N	71	39
Moyenne	92,1 (8,57)	92,1 (8,51)
Médiane	94,0	96,0
Intervalle	(71, 109)	(69, 105)
Moyenne (IC à 95 %)	(90,1 ; 94.1)	(89,3 ; 94.9)
Transfusions antérieures		
N	71	39
Oui	31 (43,7 %)	17 (43,6 %)
≤ 2 unités CGR	16 (51,6 %)	11 (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 mU/mL il y avait respectivement 13 sujets dans le groupe époétine alfa et 6 sujets dans le groupe placebo.

La réponse érythroïde a été définie selon les critères de l'International Working Group (IWG) de 2006 comme une augmentation de l'hémoglobine ≥ 1,5 g/dL par rapport à l'état initial ou une réduction des

unités CGR transfusées, en nombre absolu, d'au moins 4 unités toutes les 8 semaines par rapport aux 8 semaines précédant l'état initial, et une durée de réponse d'au moins 8 semaines.

Une réponse érythroïde au cours des 24 premières semaines de l'étude a été démontrée pour 27/85 (31,8 %) sujets du groupe recevant l'époétine alfa comparativement à 2/45 (4,4 %) sujets du groupe placebo ($p < 0,001$). Tous les sujets qui ont répondu étaient dans le groupe présentant un taux d'EPO sérique < 200 mU/mL au moment de l'inclusion. Dans ce groupe, 20/40 (50 %) sujets sans transfusions préalables ont montré une réponse érythroïde au cours des 24 premières semaines, comparativement à 7/31 (22,6 %) sujets ayant reçu des transfusions antérieures (deux sujets ayant reçu une transfusion antérieure ont atteint 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 comparé au groupe placebo (49 vs 37 jours, $p = 0,046$). Après 4 semaines de traitement, le délai avant première transfusion était encore plus augmenté dans le groupe de l'époétine alfa (142 vs 50 jours, $p = 0,007$). Le pourcentage de sujets transfusés dans le groupe recevant l'époétine alfa est passé de 51,8 % dans les 8 semaines précédant l'état initial à 24,7 % entre les semaines 16 et 24, comparativement au groupe placebo qui a connu une augmentation du taux de transfusion de 48,9 % à 54,1 % sur les mêmes périodes.

Population pédiatrique

Insuffisance rénale chronique

L'époétine alfa a été évaluée dans une étude clinique 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 fractionnées en 2 ou 3 doses, 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 de concentrations d'hémoglobine désiré était de 9,6 à 11,2 g/dL. 81 % des patients ont atteint la concentration cible d'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 % recevaient le traitement 3 fois par semaine.

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

Les données cliniques concernant l'administration chez les enfants par voie sous-cutanée sont limitées. Dans 5 études non contrôlées, en ouvert, de faible effectif (nombre de patients allant de 9 à 22, total $N = 72$), l'époétine alfa a été administrée par voie sous-cutanée chez des enfants à des posologies initiales comprises entre 100 UI/kg/semaine et 150 UI/kg/semaine, avec la possibilité d'augmenter la posologie jusqu'à 300 UI/kg/semaine. Dans ces études, la plupart des patients étaient en pré-dialyse ($N = 44$), 27 patients étaient en dialyse péritonéale et 2 patients étaient en hémodialyse. L'âge des patients allait de 4 mois à 17 ans. De façon générale, ces études ont des limites méthodologiques mais le traitement a été associé à une tendance positive au regard des taux d'hémoglobine plus élevés. Aucun effet indésirable inattendu n'a été signalé (voir rubrique 4.2).

Anémie induite par la chimiothérapie

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

Dans l'étude de 16 semaines ($n = 222$), aucun effet statistiquement significatif n'a été observé concernant les scores du PedsQL Inventory (« Paediatric Quality of Life Inventory ») ou du PedsQL Cancer Module, déclarés par le patient ou par le parent, chez les patients traités par époétine alfa en comparaison au groupe ayant reçu le placebo (critère d'efficacité principal). De plus, aucune différence statistique n'a été observée pour la proportion de patients ayant nécessité des transfusions de concentrés de globules rouges entre le groupe époétine alfa et le groupe placebo.

Dans l'étude de 20 semaines (n = 225), aucune différence significative n'a été observée pour le critère d'efficacité principal, c'est-à-dire, pour la proportion de patients qui ont nécessité une transfusion de globules rouges après le jour 28 (62 % des patients traités par époétine alfa *versus* 69 % des patients traités par 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 en 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 deux 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 en 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.

Les données pharmacocinétiques chez les nouveau-nés sont limitées.

Une étude au cours de laquelle l'érythropoïétine a été administrée par voie intraveineuse chez 7 nouveau-nés prématurés de très faible poids à la naissance 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 comparé aux adultes en bonne santé, et que la clairance était environ 3 fois plus élevée chez les nouveau-nés prématurés comparé aux adultes en bonne santé.

Insuffisance rénale

Chez les patients en insuffisance rénale chronique, 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 époétine alfa a été associé à une fibrose infra-clinique de la moelle osseuse. La fibrose de la moelle osseuse est une complication connue de l'insuffisance rénale chronique chez l'Homme et peut être liée à une hyper-parathyroïdie secondaire ou à des facteurs inconnus. La fréquence de la fibrose médullaire n'a pas été augmentée lors d'une étude chez des patients hémodialysés traités par époétine alfa pendant 3 ans, par rapport à un groupe contrôle apparié de patients sous dialyse qui n'ont pas été traités par epoétine 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 réalisées. Des rapports contradictoires dans la littérature, basés sur des conclusions *in vitro* d'échantillons de tumeur humaine, suggèrent que les érythropoïétines puissent jouer un rôle de proliférateurs de tumeur. Ces résultats sont d'une signification incertaine en clinique.

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.
Glycine.
Eau pour préparations injectables.
Phosphate monosodique 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). Ces limites de température doivent être strictement respectées jusqu'à l'administration au patient. A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière. Ne pas congeler ou 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

0,3 mL (3 000 UI) de solution injectable en seringue préremplie (verre type I) avec un piston (recouvert de teflon), une aiguille avec un capuchon d'aiguille (le revêtement contient du caoutchouc naturel sec [un dérivé du latex] recouvert d'un capuchon en polypropylène) et un dispositif de protection d'aiguille PROTECS™ (polycarbonate) attaché à la seringue – boîte de 6.

0,4 mL (4 000 UI) de solution injectable en seringue préremplie (verre type I) avec un piston (recouvert de teflon), une aiguille avec un capuchon d'aiguille (le revêtement contient du caoutchouc naturel sec [un dérivé du latex] recouvert d'un capuchon en polypropylène) et un dispositif de protection d'aiguille PROTECS™ (polycarbonate) attaché à la seringue – boîte de 6.

0,5 mL (5 000 UI) de solution injectable en seringue préremplie (verre type I) avec un piston (recouvert de teflon), une aiguille avec un capuchon d'aiguille (le revêtement contient du caoutchouc naturel sec [un dérivé du latex] recouvert d'un capuchon en polypropylène) et un dispositif de protection d'aiguille PROTECS™ (polycarbonate) attaché à la seringue – boîte de 6.

0,6 mL (6 000 UI) de solution injectable en seringue préremplie (verre type I) avec un piston (recouvert de teflon), une aiguille avec un capuchon d'aiguille (le revêtement contient du caoutchouc naturel sec [un dérivé du latex] recouvert d'un capuchon en polypropylène) et un dispositif de protection d'aiguille PROTECS™ (polycarbonate) attaché à la seringue – boîte de 6.

0,8 mL (8 000 UI) de solution injectable en seringue préremplie (verre type I) avec un piston (recouvert de teflon), une aiguille avec un capuchon d'aiguille (le revêtement contient du caoutchouc naturel sec [un dérivé du latex] recouvert d'un capuchon en polypropylène) et un dispositif de protection d'aiguille PROTECS™ (polycarbonate) attaché à la seringue – boîte de 6.

1,0 mL (10 000 UI) de solution injectable en seringue préremplie (verre type I) avec un piston (recouvert de teflon), une aiguille avec un capuchon d'aiguille (le revêtement contient du caoutchouc naturel sec [un dérivé du latex] recouvert d'un capuchon en polypropylène) et un dispositif de protection d'aiguille PROTECS™ (polycarbonate) attaché à la seringue – boîte de 6.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Le produit ne doit pas être utilisé, et doit être éliminé :

- si le scellage est endommagé,
- si le liquide est coloré ou si vous pouvez voir des particules en suspension,
- si vous savez ou pensez que le produit a été accidentellement congelé, ou
- s'il y a eu une panne du réfrigérateur.

Ce produit est à usage unique seulement. Utiliser une seule dose d'EPREX de chaque seringue. Dans le cas où seule une partie de la dose contenue dans la seringue est nécessaire, le capuchon d'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. Voir la rubrique 3. Comment utiliser EPREX (instructions pour l'auto-injection d'EPREX) de la notice.

Les seringues préremplies sont équipées d'un dispositif de protection d'aiguille PROTECS™ afin d'éviter les piqûres accidentelles après l'injection. La notice contient les instructions complètes pour l'utilisation et la manipulation des seringues préremplies équipées d'un dispositif de protection d'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 MARCHÉ

JANSSEN-CILAG

1, RUE CAMILLE DESMOULINS
TSA 91003
92787 ISSY-LES-MOULINEAUX CEDEX 9

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

- 34009 364 668 8 3 : 0,3 mL (3 000 UI) de solution injectable en seringue préremplie (verre type I) avec un piston (recouvert de teflon), une aiguille avec un capuchon d'aiguille (le revêtement contient du caoutchouc naturel sec [un dérivé du latex] recouvert d'un capuchon en polypropylène) et un dispositif de protection d'aiguille (polycarbonate) attaché à la seringue – boîte de 6.
- 34009 364 669 4 4 : 0,4 mL (4 000 UI) de solution injectable en seringue préremplie (verre type I) avec un piston (recouvert de teflon), une aiguille avec un capuchon d'aiguille (le revêtement contient du caoutchouc naturel sec [un dérivé du latex] recouvert d'un capuchon en polypropylène) et un dispositif de protection d'aiguille (polycarbonate) attaché à la seringue – boîte de 6.
- 34009 354 970 3 1 : 0,5 mL (5 000 UI) de solution injectable en seringue préremplie (verre type I) avec un piston (recouvert de teflon), une aiguille avec un capuchon d'aiguille (le revêtement contient du caoutchouc naturel sec [un dérivé du latex] recouvert d'un capuchon en polypropylène) et un dispositif de protection d'aiguille (polycarbonate) attaché à la seringue – boîte de 6.
- 34009 354 972 6 0 : 0,6 mL (6 000 UI) de solution injectable en seringue préremplie (verre type I) avec un piston (recouvert de teflon), une aiguille avec un capuchon d'aiguille (le revêtement contient du caoutchouc naturel sec [un dérivé du latex] recouvert d'un capuchon en polypropylène), et un dispositif de protection d'aiguille (polycarbonate) attaché à la seringue – boîte de 6.
- 34009 354 974 9 9 : 0,8 mL (8 000 UI) de solution injectable en seringue préremplie (verre type I) avec un piston (recouvert de teflon), une aiguille avec un capuchon d'aiguille (le revêtement contient du caoutchouc naturel sec [un dérivé du latex] recouvert d'un capuchon en polypropylène) et un dispositif de protection d'aiguille (polycarbonate) attaché à la seringue – boîte de 6.
- 34009 349 312 1 5 : 1,0 mL (10 000 UI) de solution injectable en seringue préremplie (verre type I) avec un piston (recouvert de teflon), une aiguille avec un capuchon d'aiguille (le revêtement contient du caoutchouc naturel sec [un dérivé du latex] recouvert d'un capuchon en polypropylène) et un dispositif de protection d'aiguille (polycarbonate) attaché à la seringue – boîte de 6.

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

Date de première autorisation : 09 février 1994.

Date de dernier renouvellement : 04 août 2008.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

02 Juillet 2021

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Prescription initiale hospitalière d'une durée de un an.

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

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

EPREX 40000 UI/mL, solution injectable en seringue préremplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Epoétine alfa 40 000 UI/mL (336,0 microgrammes par mL)

produite sur cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) par la technique 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 transparente, incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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

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

EPREX est indiqué chez les adultes traités par chimiothérapie pour des tumeurs solides, un lymphome malin ou un myélome multiple, et à risque de transfusion en raison de leur état général (par exemple, état cardiovasculaire, anémie pré-existante 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 les dons de sang autologue. Le traitement doit être uniquement administré aux patients présentant une anémie modérée (concentration d'hémoglobine comprise entre 10 et 13 g/dL [soit 6,2 - 8,1 mmol/L], sans carence martiale) s'il n'existe pas ou peu de méthodes d'épargne du sang 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 avoir une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée, ayant un risque présumé important de complications transfusionnelles pour réduire l'exposition aux transfusions de sang homologues. L'utilisation devra être réservée aux patients ayant une anémie modérée (par exemple, concentration d'hémoglobine comprise entre 10 et 13 g/dL) qui n'ont pas accès à un programme de transfusions autologues différées et chez lesquels on s'attend à des pertes de sang modérées (900 à 1800 mL).

EPREX est indiqué pour le traitement de l'anémie symptomatique (concentration d'hémoglobine \leq 10 g/dL) chez les adultes atteints de syndromes myélodysplasiques (SMD) primitifs de risque faible ou intermédiaire 1, présentant un taux sérique d'érythropoïétine faible ($<$ 200 mU/mL).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Toutes les autres causes d'anémie (carences en fer, folates ou vitamine B₁₂, intoxication à l'aluminium, infection ou inflammation, pertes sanguines, hémolyse et fibrose médullaire quelle qu'en soit l'origine) doivent être évaluées et traitées avant d'instaurer un traitement par époétine alfa, et de décider d'augmenter la posologie. 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 les patients adultes en insuffisance rénale chronique :

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

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 afin d'augmenter l'hémoglobine à un taux ne dépassant pas 12 g/dL (7,5 mmol/L). Une augmentation du taux 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.

En raison de la variabilité intra-patient, des valeurs individuelles et occasionnelles du taux d'hémoglobine au-dessus et au-dessous de l'intervalle de concentrations d'hémoglobine désiré peuvent être observées chez un même patient. La variabilité du taux d'hémoglobine doit être prise en compte par l'adaptation de la posologie en tenant compte de l'intervalle de la concentration d'hémoglobine allant 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), réduire la dose d'EPREX de 25 %. Si le taux d'hémoglobine dépasse 13 g/dL (8,1 mmol/L), interrompre le traitement jusqu'à ce que le taux s'abaisse 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.

Les patients doivent être étroitement surveillés afin de s'assurer que la dose d'EPREX efficace la plus faible soit utilisée pour obtenir un contrôle adéquat de l'anémie et des symptômes de l'anémie tout en maintenant une concentration d'hémoglobine inférieure ou égale à 12 g/dL (7,5 mmol/L).

La prudence s'impose en cas d'augmentation de dose de l'ASE (Agent Stimulant l'Erythropoïèse) chez les patients ayant une insuffisance rénale chronique. Chez les patients ayant une réponse faible aux ASE, d'autres facteurs expliquant la faible réponse devront être considérés (voir rubriques 4.4 et 5.1).

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

Patients adultes en hémodialyse

Chez les patients en hémodialyse, lorsque la voie intraveineuse est déjà disponible, 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, compris entre 10 g/dL et 12 g/dL (6,2 mmol/L à 7,5 mmol/L) (ceci doit être réalisé par palier 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 devra être réalisée pour maintenir les valeurs de l'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 à l'instauration 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 à l'instauration est moins sévère (> 8 g/dL ou > 5 mmol/L).

Patients adultes insuffisants rénaux non encore dialysés

Lorsque la voie intraveineuse n'est pas encore disponible, 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 atteindre le but désiré (ceci doit être réalisé par palier d'au moins 4 semaines).

- *Phase d'entretien*

Lors de la phase d'entretien, EPREX peut être administré 3 fois par semaine ou, dans le cas d'une administration par voie sous-cutanée, une fois par semaine ou une fois toutes les deux semaines.

Une adaptation appropriée de la dose et de l'intervalle d'administration devra être réalisée pour maintenir les valeurs de l'hémoglobine au taux désiré : hémoglobine entre 10 g/dL et 12 g/dL (6,2 à 7,5 mmol/L). Une prolongation de l'intervalle d'administration peut nécessiter une augmentation de la dose.

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

Patients adultes en dialyse péritonéale

Lorsque la voie intraveineuse n'est pas encore disponible, 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 devra être réalisée pour maintenir les valeurs de l'hémoglobine au taux désiré, entre 10 g/dL et 12 g/dL (6,2 à 7,5 mmol/L).

Traitement des patients adultes ayant une anémie induite par la chimiothérapie

Les symptômes et conséquences de l'anémie peuvent varier avec l'âge, le sexe et l'impact global de la maladie ; une évaluation par le médecin de l'état de santé et de l'évolution clinique du patient est nécessaire.

EPREX doit être administré aux patients ayant une anémie (par exemple, une concentration d'hémoglobine \leq 10 g/dL (6,2 mmol/L)).

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

Alternativement, EPREX peut être administré par voie sous-cutanée à la dose initiale de 450 UI/kg une fois par semaine.

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

En raison de la variabilité intra-patient, des concentrations individuelles et occasionnelles du taux d'hémoglobine au-dessus et au-dessous de l'intervalle de concentrations d'hémoglobine désiré peuvent être observées chez un même patient. La variabilité du taux d'hémoglobine doit être prise en compte par l'adaptation de la posologie en tenant compte de l'intervalle de concentrations d'hémoglobine désiré, compris 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 l'adaptation posologique appropriée lorsque les concentrations d'hémoglobine dépassent 12 g/dL (7,5 mmol/L) sont décrites ci-dessous.

Si 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 après 4 semaines de traitement, la dose doit être maintenue à 150 UI/kg 3 fois par semaine ou 450 UI/kg 1 fois par semaine.

Si l'augmentation de la concentration d'hémoglobine est inférieure à 1 g/dL (inférieure à 0,62 mmol/L) et si le nombre de réticulocytes a augmenté de moins de 40 000 cellules/µl par rapport aux valeurs initiales, 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 (au moins 0,62 mmol/L) ou 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.

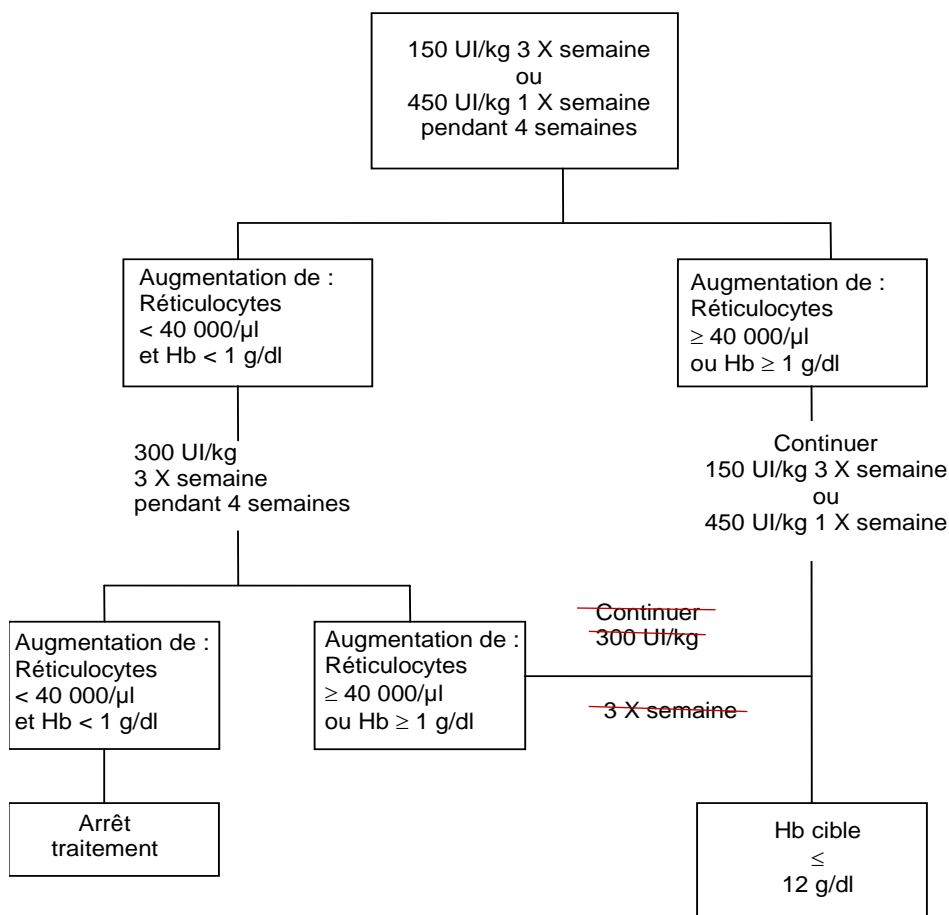
Si la concentration d'hémoglobine a augmenté de moins de 1 g/dL (moins de 0,62 mmol/L) et le nombre de réticulocytes a augmenté de moins de 40 000 cellules/µl par rapport aux valeurs initiales, la réponse est improbable et le traitement doit être arrêté.

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 décrit ci-après :



Les patients doivent être étroitement surveillés afin de s'assurer que la dose d'Agent Stimulant l'Erythropoïèse (ASE) la plus faible soit utilisée 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 en chirurgie participant à un programme de transfusions autologues différées

La posologie d'EPREX chez les patients ayant une anémie modérée (hématocrite entre 33 et 39 %) qui doivent donner au moins 4 unités de sang, est de 600 UI/kg 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 devant avoir une chirurgie orthopédique majeure programmée

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

Si pour des raisons médicales la période avant l'intervention doit être réduite à moins de 3 semaines, 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 suivant l'intervention.

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

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

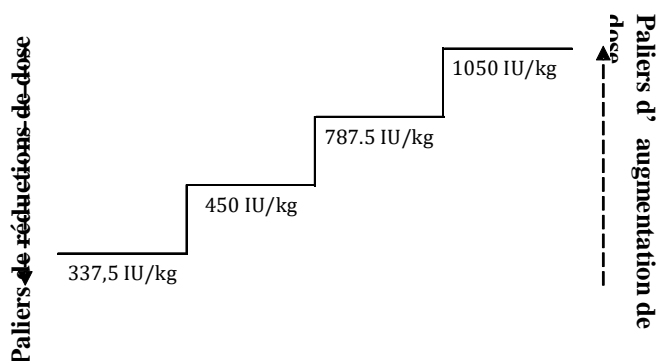
EPREX doit être administré aux patients présentant une anémie symptomatique (i.e. concentration d'hémoglobine ≤ 10 g/dL (6.2 mmol/L)).

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 en hémoglobine supérieure à 12 g/dL (7.5 mmol/L) doit être évitée.

Augmentation de dose : la dose ne doit pas être augmentée au-delà de 1050 UI/kg (dose totale de 80 000 UI) par semaine. Si le patient perd la réponse ou que la concentration en hémoglobine chute de ≥ 1 g/dL après la réduction de dose, celle-ci doit être augmentée d'un palier de dose. Un délai minimum de 4 semaines doit être respecté entre les augmentations de dose.

Suspension et diminution de dose : 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 conséquences de l'anémie peuvent varier avec l'âge, le sexe et les co-morbidités ; une évaluation par le médecin de l'état de santé et de l'évolution clinique du patient est nécessaire.

Chez les enfants, l'intervalle de concentrations d'hémoglobine recommandé est compris entre 9,5 g/dL et 11 g/dL (5,9 et 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 du taux 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 afin de s'assurer que la dose d'EPREX la plus faible soit utilisée pour obtenir un contrôle adéquat de l'anémie et des symptômes de l'anémie.

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

Chez les enfants hémodialysés, lorsque la voie intraveineuse est déjà disponible, 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, compris entre 9,5 g/dL et 11 g/dL (5,9 à 6,8 mmol/L) (ceci doit être réalisé par palier d'au moins 4 semaines).

- *Phase d'entretien*

Une adaptation appropriée de la dose devra être réalisée afin de maintenir un taux d'hémoglobine dans l'intervalle de concentrations désiré, compris entre 9,5 g/dL et 11 g/dL (5,9 et 6,8 mmol/L).

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

Les enfants avec un taux d'hémoglobine à l'instauration très bas (< 6,8 g/dL ou < 4,25 mmol/L) peuvent avoir besoin de doses d'entretien plus importantes que ceux dont le taux d'hémoglobine à l'instauration 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 insuffisants rénaux chroniques et anémiés, avant l'instauration de la dialyse ou étant en dialyse péritonéale, n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles concernant l'utilisation d'EPREX par voie sous-cutanée dans ces populations sont décrites dans la rubrique 5.1 mais aucune recommandation posologique ne peut être donnée.

Traitement des enfants ayant une anémie induite par la chimiothérapie

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

Traitement des enfants en chirurgie participant à un programme de transfusions autologues différées

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

Traitement des enfants devant avoir une chirurgie orthopédique majeure programmée

La sécurité et l'efficacité d'EPREX chez les enfants 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 dont l'accès à la voie intraveineuse est déjà disponible (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 en chirurgie participant à un programme de transfusions autologues différées

EPREX doit être administré par voie intraveineuse.

Traitement des patients adultes devant avoir une chirurgie orthopédique majeure 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 enfants insuffisants rénaux chroniques hémodialysés

Chez les enfants en insuffisance rénale chronique dont l'accès à la voie intraveineuse est déjà disponible (patients hémodialysés), l'administration d'EPREX par voie intraveineuse est préférable.

Administration intraveineuse

Administrer en une à cinq 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 l'aiguille à fistule, en la faisant suivre d'un rinçage par 10 mL de solution saline isotonique afin d'assurer le bon passage du produit dans la circulation.

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. En cas de volume plus important, 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 pour un bon dosage et une bonne administration doivent être fournies.

Comme avec les autres médicaments injectables, assurez-vous 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 ayant développé une érythroblastopénie à la suite d'un traitement par une érythropoïétine ne doivent pas être traités par EPREX ou par toute autre érythropoïétine (voir rubrique 4.4 – *Erythroblastopénie*).
- Hypertension non contrôlée.
- Toutes les contre-indications associées à un programme de transfusions autologues différées doivent être respectées chez les patients qui reçoivent EPREX au cours d'un tel programme.
- L'utilisation d'EPREX, chez les patients devant avoir une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée et ne participant pas à un programme de transfusions autologues différées, est contre-indiquée chez les patients présentant une pathologie vasculaire sévère coronarienne, des artères périphériques, carotidienne, ou cérébrales, y compris chez les patients présentant des antécédents récents d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral.
- Les patients en chirurgie 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 époétine alfa, la pression artérielle doit être suivie étroitement et contrôlée de façon appropriée. Epoétine alfa doit être utilisée avec précaution en présence d'une hypertension non ou insuffisamment traitée ou difficilement contrôlable. Il peut être nécessaire d'instaurer ou d'augmenter le traitement anti-hypertenseur. Si la pression artérielle ne peut être contrôlée, le traitement par époétine alfa doit être interrompu.

Des crises hypertensives avec encéphalopathie et convulsions, nécessitant l'attention immédiate d'un médecin et la prise en charge en soins intensifs, sont également survenues pendant le traitement par époétine alfa chez des patients dont la pression artérielle était précédemment normale ou basse. Une attention particulière devra être accordée aux céphalées violentes pseudo-migraineuses d'apparition brutale, comme un possible signal d'alarme (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 aux convulsions, comme les infections du SNC et les métastases cérébrales.

L'époétine alfa doit être utilisée 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 les thromboses veineuses ou artérielles et les 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 préexistants d'EVT, incluant obésité et antécédents d'EVT (par exemple, thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, et accident vasculaire cérébral).

Chez tous les patients, les taux d'hémoglobine doivent être étroitement surveillés en raison du risque potentiel augmenté d'évènements thrombo-emboliques et d'évolutions fatales lorsque les patients sont traités à des taux d'hémoglobine supérieurs à l'intervalle de concentration correspondant à l'indication utilisée.

Lors d'un traitement par époétine alfa, une augmentation modérée et dose-dépendante de la numération plaquettaire, dans les limites de la normale, peut être observée. Celle-ci régresse avec la poursuite du traitement. De plus, des cas de thrombocytémie supérieurs au taux normal ont été

rapportés. Il est conseillé de surveiller la numération plaquettaire à intervalles réguliers pendant les 8 premières semaines de traitement.

Toutes les autres causes d'anémie (carences en fer, folates ou vitamine B12, intoxication à l'aluminium, infection ou inflammation, pertes sanguines, hémolyse et fibrose médullaire quelle qu'en soit l'origine) doivent être évaluées et traitées avant d'instaurer le traitement par époétine alfa et de décider d'augmenter la posologie. Dans la plupart des cas, les taux de ferritine sérique chutent 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 les patients ayant une insuffisance rénale chronique, une supplémentation en fer (dose de fer élément par voie orale comprise entre 200 et 300 mg/jour chez les adultes, et entre 100 et 200 mg/jour chez les enfants) 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 (dose de fer élément par voie orale comprise entre 200 et 300 mg/jour) est recommandée si le coefficient de saturation de transferrine est inférieur à 20 %.
- Pour les patients participant à un programme de transfusions autologues différées, une supplémentation en fer (dose de fer élément de 200 mg/jour par voie orale) doit être administrée plusieurs semaines en amont de l'instauration du prélèvement autologue afin de constituer des réserves en fer élevées avant d'instaurer le traitement par époétine alfa, et pendant toute la durée du traitement par époétine alfa.
- Pour les patients devant avoir une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée, une supplémentation en fer (dose de fer élément de 200 mg/jour par voie orale) devra être administrée pendant toute la durée du traitement par époétine 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.

L'apparition ou l'aggravation d'une porphyrie a été très rarement observée chez les patients traités par époétine alfa. L'époétine alfa doit être utilisée avec précaution chez les patients atteints de porphyrie.

Des réactions indésirables cutanées sévères (SCAR), dont le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et le syndrome de Lyell, pouvant engager le pronostic vital ou être fatales ont été signalées dans le cadre de traitements à base d'époétine. Des cas plus graves ont été observés lors de l'utilisation d'époétines à longue durée d'action.

Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et symptômes et faire l'objet d'une surveillance étroite des réactions cutanées. Si des signes ou symptômes évoquant l'une de ces réactions apparaissent, 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 capuchon d'aiguille de la seringue préremplie contient du caoutchouc naturel sec (un dérivé du latex), qui peut provoquer de graves réactions allergiques chez les personnes sensibles au latex. Les patients ne peuvent voir leur traitement modifié d'un ASE à un autre que sous une surveillance adaptée.

Erythroblastopénies

Des érythroblastopénies avec anticorps ont été rapportées après plusieurs mois ou 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 les patients présentant une perte soudaine d'efficacité définie par une baisse de l'hémoglobine (de 1 à 2 g/dL par mois) avec une augmentation des besoins transfusionnels, une numération des réticulocytes doit être réalisée et les causes habituelles de non réponse (carences en fer, folates 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 un faible taux de réticulocytes imposent l'arrêt immédiat 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 l'adulte et l'enfant en insuffisance rénale chronique :

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

Chez les patients en insuffisance rénale chronique, la concentration d'hémoglobine d'entretien ne doit pas dépasser la limite supérieure de l'intervalle des concentrations d'hémoglobine telle que recommandée dans la rubrique 4.2. Dans les études cliniques, un risque augmenté de décès et d'événements cardiovasculaires graves a été observé lorsque les ASE étaient administrés afin d'obtenir un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dL (7,5 mmol/L).

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

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

Les patients en insuffisance rénale chronique traités par époétine alfa par voie sous-cutanée devront être suivis régulièrement afin de rechercher une perte d'efficacité, définie par l'absence de réponse ou une diminution de la réponse au traitement par époétine alfa chez des patients antérieurement répondeurs à ce traitement. Cette perte d'efficacité est caractérisée par une diminution constante de l'hémoglobine malgré l'augmentation des doses d'époétine alfa (voir rubrique 4.8).

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

Des thromboses de la fistule artério-veineuse sont survenues chez les patients hémodialysés, particulièrement chez ceux ayant une tendance à l'hypotension ou présentant des complications au niveau de leur fistule (par exemple sténoses, anévrysmes, etc.). Une révision précoce de la fistule artério-veineuse et une prophylaxie anti-thrombotique par administration d'acide acétylsalicylique, par exemple, sont recommandées chez ces patients.

Une hyperkaliémie a été observée dans des cas isolés, bien que le lien de causalité n'ait pas été établi. L'ionogramme sanguin doit être surveillé chez les patients insuffisants rénaux chroniques. En cas d'hyperkaliémie ou d'augmentation de la kaliémie, l'arrêt d'époétine alfa jusqu'à correction du taux sérique de potassium peut être envisagé en plus du traitement approprié de l'hyperkaliémie.

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

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

Traitement des patients ayant une 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 être présents à la surface de diverses cellules malignes. Comme pour tout facteur de croissance, la possibilité que les époétines puissent stimuler la croissance des tumeurs ne peut pas être exclue.

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 associée à une diminution du contrôle loco-régional ou à une diminution de la survie globale :

- une diminution du contrôle loco-régional chez des patients atteints d'un cancer de la tête et du cou avancé recevant une radiothérapie lorsque l'administration visait un taux d'hémoglobine supérieur à 14 g/dL (8,7 mmol/L),
- un raccourcissement de la survie globale et une augmentation du nombre de décès attribués à la progression de la maladie à 4 mois chez des patients atteints d'un cancer du sein métastatique recevant une chimiothérapie lorsque l'administration visait un taux d'hémoglobine de 12 à 14 g/dL (7,5 à 8,7 mmol/L),
- une augmentation du risque de décès lorsque l'administration visait un taux d'hémoglobine de 12 g/dL (7,5 mmol/L) chez des patients ayant une maladie maligne active ne recevant ni chimiothérapie ni radiothérapie. Les ASE ne sont pas indiqués pour une utilisation dans 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).

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

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

Patients adultes en chirurgie participant à un programme de transfusions autologues différées

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 devant avoir une chirurgie orthopédique majeure programmée

Les bonnes pratiques de gestion du sang doivent toujours être appliquées dans le cadre péri-opératoire. Les patients devant bénéficier d'une chirurgie orthopédique majeure programmée, doivent recevoir une prophylaxie antithrombotique appropriée, dans la mesure où des événements thrombotiques et vasculaires peuvent survenir chez ces patients, particulièrement chez ceux ayant une pathologie cardio-vasculaire sous-jacente. De plus, des précautions particulières doivent être prises chez les patients à risque de développer des thromboses veineuses profondes. Enfin, chez les patients ayant un taux initial d'hémoglobine supérieur à 13 g/dL, la possibilité que le traitement par époétine alfa soit associé à un risque accru d'événements thrombotiques/vasculaires post-opératoires, ne peut 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

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

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

Il n'existe aucune donnée qui indique une éventuelle interaction d'époétine alfa avec le métabolisme d'autres médicaments. Les médicaments diminuant l'érythropoïèse peuvent diminuer la réponse à l'époétine alfa.

Etant donné que la ciclosporine se lie aux érythrocytes, une interaction demeure possible. Si l'époétine alfa est administrée en association avec la ciclosporine, les taux sanguins de ciclosporine doivent être surveillés et la dose de ciclosporine ajustée en fonction de l'augmentation de l'hématocrite.

Il n'existe pas de données indiquant une interaction entre 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

Il n'existe aucune étude spécifique et contrôlée 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

Il n'a pas été établi si l'époétine alfa exogène est excrétée dans le lait humain. L'époétine alfa doit être utilisée avec précaution chez la femme qui allaite. La décision de continuer/interrompre l'allaitement ou de continuer/interrompre le traitement par époétine alfa doit être prise en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement par époétine alfa pour la mère.

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 pression artérielle ou une aggravation d'une hypertension pré-existante. Une surveillance de la pression artérielle doit être réalisée, en particulier en début de traitement (voir rubrique 4.4).

Les effets indésirables survenant le plus fréquemment lors des études cliniques conduites 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, des congestions nasales et des rhinopharyngites, ont été rapportés lors

d'études chez des patients adultes insuffisants rénaux non encore dialysés traités avec un intervalle d'administration prolongé.

Une augmentation de l'incidence des événements vasculaires thrombotiques (EVT) a été observée chez les patients recevant des ASE (voir rubrique 4.4).

Liste tabulée des effets indésirables

Sur un total de 3417 sujets ayant participé à 25 études randomisées, en double aveugle, contrôlées *versus* placebo ou un traitement de référence, le profil global de sécurité d'emploi d'EPREX a été évalué chez 2094 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 pré-dialyse [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 dans les SMD. Les effets indésirables rapportés chez $\geq 1\%$ 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 ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

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

¹ Fréquent en dialyse.
² Inclut les événements artériels et veineux, d'issue fatale et non fatale, tels que thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, thrombose rétinienne, thrombose artérielle (y compris

infarctus du myocarde), accidents vasculaires cérébraux (y compris infarctus cérébral et hémorragie cérébrale), accidents ischémiques transitoires, et thrombose d'une dérivation artério-veineuse (y compris la fistule de dialyse) et thrombose au niveau d'anévrismes de dérivations artérioveineuses.

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

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 convulsions, nécessitant l'attention immédiate d'un médecin et la prise en charge en soins intensifs, sont également survenues pendant le traitement par époétine alfa chez des patients dont la pression artérielle était préalablement normale ou basse. Une attention particulière devra être accordée aux céphalées violentes pseudo-migraineuses d'apparition brutale comme un possible signal d'alarme (voir rubrique 4.4).

Des cas d'érythroblastopénies avec anticorps ont été rapportés très rarement chez moins d'un cas pour 10 000 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).

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 en insuffisance rénale chronique et hémodialysée

L'exposition chez les enfants insuffisants rénaux chroniques hémodialysés, 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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

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

5. 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 la 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 pic et un retour aux valeurs initiales, a été observé pour les modifications des réticulocytes exprimées en pourcentage. 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 pourcentage des réticulocytes, de l'hémoglobine et du nombre total d'érythrocytes) a été similaire entre 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 ces deux schémas sur la production de réticulocytes.

Insuffisance rénale chronique

L'époétine alfa a montré stimuler l'érythropoïèse chez les patients IRC anémiques, incluant les patients en pré-dialyse et les patients dialysés. 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 les 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 pourcentage des réticulocytes, de l'hémoglobine et du nombre total d'érythrocytes 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 (Aire sous la courbe) des différents paramètres pharmacodynamiques 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 ainsi que chez les sujets anémiques atteints d'un cancer.

Patients adultes en chirurgie participant à un programme de transfusions autologues différées

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 devant avoir une intervention chirurgicale majeure programmée pour lesquels il n'est pas attendu que les prélèvements

autologues couvrent complètement leurs besoins transfusionnels péri-opératoires. Les effets les plus importants sont observés chez les patients ayant un taux d'hémoglobine bas (≤ 13 g/dL).

Traitement des patients adultes devant avoir une chirurgie orthopédique majeure programmée

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

Effacité 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, trois fois par semaine, environ 95 % de l'ensemble des patients ont répondu par une augmentation cliniquement significative de l'hématocrite. Après environ deux 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 trois 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 de 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 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 six mois.

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

Une étude prospective randomisée (CHOIR) a été conduite chez 1 432 patients anémiques en 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 à 95 % : 1,0, 1,7 ; $p = 0,03$).

Des analyses post-hoc poolées des études cliniques conduites avec les ASE ont été réalisées chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique (patients dialysés, non dialysés, diabétiques, non

diabétiques). Une tendance vers une augmentation du risque estimé de mortalité de toute cause confondue, d'événements cardiovasculaires et vasculaires cérébraux, associée à des doses cumulatives élevées d'ASE a été observée, indépendamment du fait que le patient soit ou non dialysé ou diabétique (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Traitement des patients ayant une anémie induite par la chimiothérapie

L'époétine alfa a été étudiée dans des essais cliniques chez des patients adultes, anémiques, atteints d'un cancer avec 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 transfusionnels après le premier mois de traitement chez les patients anémiques traités pour 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 une infiltration tumorale de la moelle osseuse répondent de manière équivalente au traitement par époétine alfa. Dans les études conduites avec une chimiothérapie, une intensité comparable de la chimiothérapie dans les bras 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 chez 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/ μ l dans les bras traités par époétine alfa et placebo.

Dans une étude prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, conduite chez 375 patients anémiques recevant une chimiothérapie sans platine pour diverses hémopathies malignes de type non myéloïdes, il a été observé une diminution significative des conséquences de l'anémie (par exemple : fatigue, baisse d'énergie et réduction de l'activité) mesurées par les instruments et échelles suivantes : Echelle générale d'évaluation fonctionnelle du traitement de l'anémie du cancer FACT-an, échelle de fatigue FACT-an, et échelle analogue linéaire du cancer (CLAS). Deux autres études, randomisées, contrôlées *versus* placebo, d'effectif plus réduit n'ont pas permis de montrer une amélioration significative des paramètres de qualité de vie sur les échelles EORTC-QLQ-C30 et CLAS respectivement.

La survie et la progression tumorale ont été étudiées dans cinq larges études contrôlées incluant un total de 2833 patients dont quatre étaient des études contrôlées contre placebo en double aveugle et une était une étude ouverte. Les études ont soit recruté des patients qui étaient traités par chimiothérapie (deux études) soit utilisé des populations de patients chez lesquelles les ASE n'étaient pas indiqués : anémie chez des patients atteints d'un cancer ne recevant pas de chimiothérapie, et patients avec des cancers de la tête et du cou recevant une radiothérapie. La concentration d'hémoglobine cible désirée dans deux études était >13 g/dL ; dans les trois autres études elle était comprise entre 12 et 14 g/dL. Dans l'étude ouverte il n'y a pas eu de différence de la survie globale entre les patients traités par l'érythropoïétine recombinante humaine et les groupes contrôles. Dans les quatre études contrôlées contre placebo les rapports de risques pour la survie globale ont été compris entre 1,25 et 2,47 en faveur des groupes contrôles. Ces études ont montré de façon cohérente un excès de mortalité inexplicé, statistiquement significatif, chez les patients qui avaient une anémie associée à différents types de cancers fréquents qui recevaient une érythropoïétine recombinante humaine par comparaison aux groupes contrôles. Les résultats de survie globale dans les études ne pouvaient pas être expliqués de façon satisfaisante par les différences d'incidence de thromboses et complications associées entre ceux recevant une érythropoïétine recombinante humaine et ceux du groupe contrôle.

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. La 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 traité 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'événements 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 conduite chez 2098 femmes anémiques atteintes d'un cancer du sein métastatique, en première ou seconde ligne de traitement par une chimiothérapie. Il s'agissait d'une étude de non-infériorité conçue afin d'exclure une augmentation du risque de 15 % de progression tumorale ou de décès chez les patients traités par de l'époétine alfa et des traitements standards en comparaison aux patients recevant des traitements standards seuls. 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. Le nombre de patients ayant reçu des transfusions de culots de globules rouges était significativement moins élevé dans le bras traité par de l'époétine alfa et des traitements standards (5,8 % *versus* 11,4 %) ; cependant, le nombre de patients ayant présenté des événements thrombotiques vasculaires était significativement plus élevé dans le bras traité par de l'époétine alfa et des traitements standards (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 ($\leq 39\%$ 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 un 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 un 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 devant avoir une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée de la hanche ou du genou. L'époétine alfa a été administrée par voie sous-cutanée pendant 10 jours avant l'intervention chirurgicale, le jour de la chirurgie et pendant quatre jours après l'intervention chirurgicale. Les patients ont été stratifiés en fonction de leur taux initial d'hémoglobine (≤ 10 g/dL, > 10 à ≤ 13 g/dL et > 13 g/dL).

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

Un essai en ouvert, à groupes parallèles, conduit chez des sujets adultes non carencés en fer ayant un taux d'hémoglobine avant traitement compris entre ≥ 10 et ≤ 13 g/dL et devant avoir une

intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée de la hanche ou du genou, a comparé le traitement par époétine alfa à la dose de 300 UI/kg administrée par voie sous-cutanée quotidiennement pendant 10 jours avant l'intervention chirurgicale, le jour de la chirurgie et pendant quatre jours après l'intervention, au traitement par époétine alfa à la dose de 600 UI/kg administrée par voie sous-cutanée une fois par semaine pendant 3 semaines avant l'intervention chirurgicale et le jour de la chirurgie.

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

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

Traitement des patients adultes atteints de SMD 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 de référence pour le palier < 200 mU/mL sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Caractéristiques initiales des sujets avec un taux d'EPO sérique < 200mU/mL à l'inclusion

	Randomisé	
	Epoétine alfa	Placebo
Total (N) ^b	85 ^a	45
Taux d'EPO sérique < 200 mU/mL (N)	71	39
Hémoglobine (g/L)		
N	71	39
Moyenne	92,1 (8,57)	92,1 (8,51)
Médiane	94,0	96,0
Intervalle	(71, 109)	(69, 105)
Moyenne (IC à 95 %)	(90,1 ; 94.1)	(89,3 ; 94.9)
Transfusions antérieures		
N	71	39
Oui	31 (43,7 %)	17 (43,6 %)
≤ 2 unités CGR	16 (51,6 %)	12 (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 mU/mL il y avait respectivement 13 sujets dans le groupe époétine alfa et 6 sujets dans le groupe placebo.

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

Une réponse érythroïde au cours des 24 premières semaines de l'étude a été démontrée pour 27/85 (31,8 %) sujets du groupe recevant l'époétine alfa comparativement à 2/45 (4,4 %) sujets du groupe placebo (p < 0,001). Tous les sujets qui ont répondu étaient dans le groupe présentant un taux d'EPO

sérique < 200 mU/mL au moment de l'inclusion. Dans ce groupe, 20/40 (50 %) sujets sans transfusions préalables ont montré une réponse érythroïde au cours des 24 premières semaines, comparativement à 7/31 (22,6 %) sujets ayant reçu des transfusions antérieures (deux sujets ayant reçu une transfusion antérieure ont atteint 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 comparé au groupe placebo (49 vs 37 jours, $p = 0,046$). Après 4 semaines de traitement, le délai avant première transfusion était encore plus augmenté dans le groupe de l'époétine alfa (142 vs 50 jours, $p = 0,007$). Le pourcentage de sujets transfusés dans le groupe recevant l'époétin alfa est passé de 51,8 % dans les 8 semaines précédant l'état initial à 24,7 % entre les semaines 16 et 24, comparativement au groupe placebo qui a connu une augmentation du taux de transfusion de 48,9 % à 54,1 % sur les mêmes périodes.

Population pédiatrique

Insuffisance rénale chronique

L'époétine alfa a été évaluée dans une étude clinique 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 fractionnées en 2 ou 3 doses, 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 de concentrations d'hémoglobine désiré était de 9,6 à 11,2 g/dL. 81 % des patients ont atteint la concentration cible d'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 % recevaient le traitement 3 fois par semaine.

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

Les données cliniques concernant l'administration chez les enfants par voie sous-cutanée sont limitées. Dans 5 études non contrôlées, en ouvert, de faible effectif (nombre de patients allant de 9 à 22, total $N = 72$), l'époétine alfa a été administrée par voie sous-cutanée chez des enfants à des posologies initiales comprises entre 100 UI/kg/semaine et 150 UI/kg/semaine, avec la possibilité d'augmenter la posologie jusqu'à 300 UI/kg/semaine. Dans ces études, la plupart des patients étaient en pré-dialyse ($N = 44$), 27 patients étaient en dialyse péritonéale et 2 patients étaient en hémodialyse. L'âge des patients allait de 4 mois à 17 ans. De façon générale, ces études ont des limites méthodologiques mais le traitement a été associé à une tendance positive au regard des taux d'hémoglobine plus élevés. Aucun effet indésirable inattendu n'a été signalé (voir rubrique 4.2).

Anémie induite par la chimiothérapie

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

Dans l'étude de 16 semaines ($n = 222$), aucun effet statistiquement significatif n'a été observé concernant les scores du PedsQL Inventory (« Paediatric Quality of Life Inventory ») ou du PedsQL Cancer Module, déclarés par le patient ou par le parent, chez les patients traités par époétine alfa en comparaison au groupe ayant reçu le placebo (critère d'efficacité principal). De plus, aucune différence statistique n'a été observée pour la proportion de patients ayant nécessité des transfusions de concentrés de globules rouges entre le groupe époétine alfa et le groupe placebo.

Dans l'étude de 20 semaines ($n = 225$), aucune différence significative n'a été observée pour le critère d'efficacité principal, c'est-à-dire, pour la proportion de patients qui ont nécessité une transfusion de globules rouges après le jour 28 (62 % des patients traités par époétine alfa *versus* 69 % des patients traités par 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 en 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 deux 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 en 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.

Les données pharmacocinétiques chez les nouveau-nés sont limitées.

Une étude au cours de laquelle l'érythropoïétine a été administrée par voie intraveineuse chez 7 nouveau-nés prématurés de très faible poids à la naissance 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 comparé aux adultes en bonne santé, et que la clairance était environ 3 fois plus élevée chez les nouveau-nés prématurés comparé aux adultes en bonne santé.

Insuffisance rénale

Chez les patients en insuffisance rénale chronique, 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 époétine alfa a été associé à une fibrose infra-clinique de la moelle osseuse. La fibrose de la moelle osseuse est une complication connue de l'insuffisance rénale chronique chez l'Homme et peut être liée à une hyper-parathyroïdie secondaire ou à des facteurs inconnus. La fréquence de la fibrose médullaire n'a pas été augmentée lors d'une étude chez des patients hémodialysés traités par époétine alfa pendant 3 ans, par rapport à un groupe contrôle apparié de patients sous dialyse qui n'ont pas été traités par 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 réalisées. Des rapports contradictoires dans la littérature, basés sur des conclusions *in vitro* d'échantillons de tumeur humaine, suggèrent que les érythropoïétines puissent jouer un rôle de proliférateurs de tumeur. Ces résultats sont d'une signification incertaine en clinique.

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.
Glycine.
Eau pour préparations injectables.
Phosphate monosodique 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). Ces limites de température doivent être strictement respectées jusqu'à l'administration au patient. A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière. Ne pas congeler ou 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

0,5 mL (20 000 UI) de solution injectable en seringue préremplie (verre type I) avec un piston (recouvert de teflon), une aiguille avec un capuchon d'aiguille (le revêtement contient du caoutchouc naturel sec [un dérivé du latex] recouvert d'un capuchon en polypropylène) et un dispositif de protection d'aiguille PROTECS™ (polycarbonate) attaché à la seringue – boîtes de 1, 4 et 6.

0,75 mL (30 000 UI) de solution injectable en seringue préremplie (verre type I) avec un piston (recouvert de teflon), une aiguille avec un capuchon d'aiguille (le revêtement contient du caoutchouc naturel sec [un dérivé du latex] recouvert d'un capuchon en polypropylène) et un dispositif de protection d'aiguille PROTECS™ (polycarbonate) attaché à la seringue – boîtes de 1, 4 et 6.

1,0 mL (40 000 UI) de solution injectable en seringue préremplie (verre type I) avec un piston (recouvert de teflon), une aiguille avec un capuchon d'aiguille (le revêtement contient du caoutchouc naturel sec [un dérivé du latex] recouvert d'un capuchon en polypropylène) et un dispositif de protection d'aiguille PROTECS™ (polycarbonate) attaché à la seringue – boîtes de 1, 4 et 6.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Le produit ne doit pas être utilisé, et doit être éliminé :

- si le scellage est endommagé,
- si le liquide est coloré ou si vous pouvez voir des particules en suspension,
- si vous savez ou pensez que le produit a été accidentellement congelé, ou
- s'il y a eu une panne du réfrigérateur.

Ce produit est à usage unique seulement. Utiliser une seule dose d'EPREX de chaque seringue. Dans le cas où seule une partie de la dose contenue dans la seringue est nécessaire, le capuchon d'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. Voir la rubrique 3. Comment utiliser EPREX (instructions pour l'auto-injection d'EPREX) de la notice.

Les seringues préremplies sont équipées d'un dispositif de protection d'aiguille PROTECS™ afin d'éviter les piqûres accidentelles après l'injection. La notice contient les instructions complètes pour l'utilisation et la manipulation des seringues préremplies équipées d'un dispositif de protection d'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 MARCHÉ

JANSSEN-CILAG

1, RUE CAMILLE DESMOULINS
TSA 91003
92787 ISSY-LES-MOULINEAUX CEDEX 9

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

- 34009 369 919 9 6 : 0,5 mL (20 000 UI), solution injectable en seringue préremplie (verre type I) avec un piston (recouvert de teflon), une aiguille avec un capuchon d'aiguille (le revêtement contient du caoutchouc naturel sec [un dérivé du latex] recouvert d'un capuchon en polypropylène) et un dispositif de protection d'aiguille (polycarbonate) attaché à la seringue – boîte de 1.
- 34009 369 920 7 8 : 0,5 mL (20 000 UI), solution injectable en seringue préremplie (verre type I) avec un piston (recouvert de teflon), une aiguille avec un capuchon d'aiguille (le revêtement contient du caoutchouc naturel sec [un dérivé du latex] recouvert d'un capuchon en polypropylène) et un dispositif de protection d'aiguille (polycarbonate) attaché à la seringue – boîte de 4.

- 34009 369 921 3 9 : 0,5 mL (20 000 UI), solution injectable en seringue préremplie (verre type I) avec un piston (recouvert de teflon), une aiguille avec un capuchon d'aiguille (le revêtement contient du caoutchouc naturel sec [un dérivé du latex] recouvert d'un capuchon en polypropylène) et un dispositif de protection d'aiguille (polycarbonate) attaché à la seringue – boîte de 6.
- 34009 383 276 4 9 : 0,75 mL (30 000 UI), solution injectable en seringue préremplie (verre type I) avec un piston (recouvert de teflon), une aiguille avec un capuchon d'aiguille (le revêtement contient du caoutchouc naturel sec [un dérivé du latex] recouvert d'un capuchon en polypropylène) et un dispositif de protection d'aiguille (polycarbonate) attaché à la seringue – boîte de 1.
- 34009 383 277 0 0 : 0,75 mL (30 000 UI), solution injectable en seringue préremplie (verre type I) avec un piston (recouvert de teflon), une aiguille avec un capuchon d'aiguille (le revêtement contient du caoutchouc naturel sec [un dérivé du latex] recouvert d'un capuchon en polypropylène) et un dispositif de protection d'aiguille (polycarbonate) attaché à la seringue – boîte de 4.
- 34009 383 278 7 8 : 0,75 mL (30 000 UI), solution injectable en seringue préremplie (verre type I) avec un piston (recouvert de teflon), une aiguille avec un capuchon d'aiguille (le revêtement contient du caoutchouc naturel sec [un dérivé du latex] recouvert d'un capuchon en polypropylène) et un dispositif de protection d'aiguille (polycarbonate) attaché à la seringue – boîte de 6.
- 34009 369 923 6 8 : 1 mL (40 000 UI), solution injectable en seringue préremplie (verre type I) avec un piston (recouvert de teflon), une aiguille avec un capuchon d'aiguille (le revêtement contient du caoutchouc naturel sec [un dérivé du latex] recouvert d'un capuchon en polypropylène) et un dispositif de protection d'aiguille (polycarbonate) attaché à la seringue – boîte de 1.
- 34009 369 924 2 9 : 1 mL (40 000 UI), solution injectable en seringue préremplie (verre type I) avec un piston (recouvert de teflon), une aiguille avec un capuchon d'aiguille (le revêtement contient du caoutchouc naturel sec [un dérivé du latex] recouvert d'un capuchon en polypropylène) et un dispositif de protection d'aiguille (polycarbonate) attaché à la seringue – boîte de 4.
- 34009 369 925 9 7 : 1 mL (40 000 UI), solution injectable en seringue préremplie (verre type I) avec un piston (recouvert de teflon), une aiguille avec un capuchon d'aiguille (le revêtement contient du caoutchouc naturel sec [un dérivé du latex] recouvert d'un capuchon en polypropylène) et un dispositif de protection d'aiguille (polycarbonate) attaché à la seringue – boîte de 6.

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

Date de première autorisation : 09 février 1994.

Date de dernier renouvellement : 04 août 2008.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

02 Juillet 2021

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Prescription initiale hospitalière d'une durée de un an.

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

PRIX ET REMBOURSEMENT

CODE CIP/UCD	FORME PHARMACEUTIQUE ET DOSAGE	LISTE D'INSCRIPTION (SEC SOC / COLL / LISTE EN SUS / RETROCESSION)	TAUX DE REMBOURSEMENT	PFHT	PPTTC	CTJ (SI APPLICABLE)
3400936466654	EPREX 2 000 UI/ml (époétine alfa), solution injectable, 0,5 ml en seringue pré-remplie (B/6)	Coll	65%	30.9€	35.88€	5.98€
3400936466715	EPREX 4 000 UI/ml (époétine alfa), solution injectable, 0,5 ml en seringue pré-remplie (B/6)	Coll	65%	61.8€	71.35€	11.89€
3400936466883	EPREX 10 000 UI/ml (époétine alfa), solution injectable, 0,3 ml en seringue pré-remplie (B/6)	Coll	65%	92.7€	106.82€	17.80€
3400936466944	EPREX 10 000 UI/ml (époétine alfa), solution injectable, 0,4 ml en seringue pré-remplie (B/6)	Coll	65%	123.6€	142.29€	23.72€
3400935497031	EPREX 10 000 UI/ml (époétine alfa), solution injectable, 0,5 ml en seringue pré-remplie (B/6)	Coll	65%	154.5€	177.74€	29.62€
3400935497260	EPREX 10 000 UI/ml (époétine alfa), solution injectable, 0,6 ml en seringue pré-remplie (B/6)	Coll	65%	185.4€	213.05€	35.51€
3400935497499	EPREX 10 000 UI/ml (époétine alfa), solution injectable, 0,8 ml en seringue pré-remplie (B/6)	Coll	65%	247.2€	283.68€	47.28€
3400934931215	EPREX 10 000 UI/ml (époétine alfa), solution injectable, 1 ml en seringue pré-remplie (B/6)	Coll	65%	309€	354.30€	59.05€
3400936991996	EPREX 40 000 UI/ml (époétine alfa), solution injectable, 0,5 ml	Coll	65%	103€	118.64€	118.64€

	en seringue préremplie (B/1)					
3400938327649	EPREX 40 000 UI/ml (époétine alfa), solution injectable, 0,75 ml en seringue préremplie (B/1)	Coll	65%	154.5€	177.74€	177.74€
3400936992368	EPREX 40 000 UI/ml (époétine alfa), solution injectable, 1 ml en seringue préremplie (B/1)	Coll	65%	206€	236.59€	236.59€

Janssen

Information médicale, Pharmacovigilance, Réclamations qualité,
Informations logistiques et commerciales, Approvisionnements d'urgence

0 800 25 50 75 Service & appel gratuits

Depuis les DROM-COM et l'étranger : +33 (0) 1 55 00 40 03
Accessible 24h/24 et 7j/7 pour les appels urgents

E-mail : medisource@its.jnj.com

Janssen-Cilag traite vos données personnelles conformément au Règlement Général à la Protection des Données (RGPD) n°2016/679 et à la loi Informatique et Libertés modifiée à des fins de suivi de notre relation professionnelle et à la satisfaction de ses obligations légales. Vous disposez d'un droit d'accès, de rectification, de suppression de vos données pour motif légitime ainsi que du droit à la portabilité de vos données. Vous disposez également d'un droit à la limitation du traitement des données vous concernant et du droit de retirer votre consentement. Pour exercer vos droits, vous pouvez contacter notre service Information et Documentation Médicales par mail à "medisource@its.jnj.com" ou par courrier à l'adresse Janssen Cilag, 1 rue Camille Desmoulins, TSA 91003, 92787 Issy-Les-Moulineaux Cedex 9. Pour plus d'informations sur vos droits, nous vous invitons à consulter notre Politique de Protection de la Vie Privée sur notre site janssen.com/france rubrique « Nous contacter ».

JANSSEN-CILAG, Société par Actions Simplifiée au capital social de 2.956.660 Euros, immatriculée au Registre du Commerce et des Sociétés de Nanterre sous le n° B 562 033 068, dont le siège social est au 1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003, 92787 Issy-les-Moulineaux.

JANSSEN-CILAG s'est engagé dans une démarche d'amélioration continue de la Qualité de sa Visite Médicale et met à votre disposition un numéro d'appel pour recueillir vos remarques/suggestions : Service client Janssen® / N° vert 0 800 25 50 75.

Ces remarques/suggestions seront recueillies dans un fichier déclaré à la CNIL ; en application des dispositions de la loi "Informatique et Libertés" modifiée, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et de suppression auprès du Pharmacien Responsable de notre laboratoire pour les données à caractère personnel vous concernant.