

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

PrEPREX®

époétine alfa

Solution stérile

Seringues préremplies à usage unique munies de la gaine PROTECS® :

1 000 UI/0,5 mL, 2 000 UI/0,5 mL, 3 000 UI/0,3 mL,
4 000 UI/0,4 mL, 5 000 UI/0,5 mL, 6 000 UI/0,6 mL,
8 000 UI/0,8 mL, 10 000 UI/mL,
20 000 UI/0,5 mL,
30 000 UI/0,75 mL, 40 000 UI/mL

Hormone régulatrice de l'érythropoïèse

Janssen Inc.
19 Green Belt Drive
Toronto (Ontario) M3C 1L9
www.janssen.com/canada

Date de l'autorisation initiale :
16 février 1990

Date de révision :
21 avril 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 259837

Marques de commerce utilisées sous licence.
© 2022 Janssen Inc.

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques	04/2022
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.4 Administration	04/2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Sensibilité et résistance	08/2021

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	5
1.2 Personnes âgées	5
2 CONTRE-INDICATIONS	5
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	6
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	7
4.1 Considérations posologiques	7
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	7
4.4 Administration	13
5 SURDOSAGE	13
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	14
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	14
7.1 Populations particulières	23
7.1.1 Femmes enceintes	23
7.1.2 Femmes qui allaitent	24
7.1.3 Enfants	24
8 EFFETS INDÉSIRABLES	24
8.1 Aperçu des effets indésirables	24
8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques	25
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques - enfants	30
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	31
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché	32
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	33

9.4	Interactions médicament-médicament	33
9.5	Interactions médicament-aliment	33
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	33
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire.....	33
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	33
10.1	Mode d'action.....	33
10.2	Pharmacodynamie	33
10.3	Pharmacocinétique.....	39
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	45
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	45
	PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES	46
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES.....	46
14	ÉTUDES CLINIQUES	46
14.1	Essais cliniques par indication.....	46
	Insuffisance rénale chronique.....	46
	Sujets infectés par le VIH et traités par la zidovudine	50
	Cancer.....	51
	Chirurgie.....	58
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	61
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....	72

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

EPREX® (époétine alfa) sert à augmenter ou à maintenir la population de globules rouges (déterminée au moyen de l'hématocrite ou du taux d'hémoglobine) et à diminuer les besoins transfusionnels. Le traitement par Eprex n'est pas destiné aux sujets qui sont atteints d'une anémie grave nécessitant une correction immédiate. Eprex peut permettre d'éviter des transfusions d'entretien, mais il ne remplace pas les transfusions d'urgence. On doit maîtriser la tension artérielle avant d'instaurer le traitement par Eprex, puis la surveiller de près et la corriger au besoin pendant le traitement. Le traitement par Eprex n'est pas indiqué pour les autres causes de l'anémie (carence en fer ou en folates, hémolyse, hémorragie digestive, etc.) pour lesquelles il existe des traitements spécifiques.

Eprex (époétine alfa) est indiqué pour:

- le traitement de l'anémie chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique, tant chez les personnes dialysées (patients atteints d'insuffisance rénale chronique au stade terminal) que chez les personnes non-dialysées (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), **PATIENTS ATTEINTS D'INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE**).
- le traitement de l'anémie liée à l'insuffisance rénale chronique nécessitant la dialyse chez les nourrissons et les enfants de 1 mois à 16 ans (voir [1.1 Enfants](#)).
- le traitement de l'anémie transfusodépendante liée au traitement par la zidovudine chez les sujets infectés par le VIH. Eprex est efficace chez les sujets infectés par le VIH qui sont traités par la zidovudine à une dose inférieure ou égale à 4 200 mg par semaine et dont le taux sérique d'érythropoïétine endogène est inférieur ou égal à 500 mU/mL.
- le traitement de l'anémie due à l'effet de la chimiothérapie administrée en concomitance, en tenant compte des résultats d'études démontrant une réduction des besoins de transfusions de globules rouges chez les patients atteints d'un cancer avancé ou métastatique de type non myéloïde qui reçoivent un traitement chimiothérapique pendant au moins deux mois. Des études sont en cours afin de déterminer si Eprex augmente la mortalité ou diminue la survie sans progression ou sans rechute.
 - Chez les patients dont l'espérance de vie est longue, la décision d'administrer des agents stimulant l'érythropoïèse (ASE) doit se baser sur une évaluation du potentiel bénéfique et des risques, avec la participation du patient concerné. Cette évaluation doit prendre en compte les facteurs du tableau clinique spécifique comme (sans en exclure d'autres) le type de tumeur et son stade, le degré d'anémie, l'espérance de vie, le milieu dans lequel le patient est traité et les risques connus des transfusions et des ASE.
 - S'il s'agit d'une mesure appropriée, la transfusion de globules rouges doit être le traitement privilégié pour la prise en charge de l'anémie chez les patients dont l'espérance de vie est longue et qui reçoivent une chimiothérapie myélosuppressive.

- Eprex n'est pas indiqué pour les patients qui reçoivent des agents hormonaux, des produits thérapeutiques biologiques ou une radiothérapie, sauf en cas de chimiothérapie myélosuppressive concomitante.
- Le traitement par Eprex est indiqué pour diminuer le nombre d'allotransfusions et accélérer la récupération érythrocytaire chez les sujets qui doivent subir une chirurgie majeure programmée (y compris ceux qui ne veulent pas ou ne peuvent pas participer à un programme d'autotransfusion) et dont le taux d'hémoglobine avant traitement est supérieur à 100 g/L mais inférieur ou égal à 130 g/L. Le traitement par Eprex est indiqué pour réduire les allotransfusions et accélérer le rétablissement érythroïde chez ces patients.
- Eprex est indiqué pour faciliter le prélèvement de sang autologue dans le cadre d'un programme d'autotransfusion et peut diminuer le risque d'allotransfusion chez les sujets dont le taux d'hémoglobine est de 100 à 130 g/L qui doivent subir une chirurgie majeure programmée et qui auront vraisemblablement besoin d'un plus grand volume de sang qu'ils ne peuvent fournir par des prélèvements en l'absence d'Eprex.

1.1 Enfants

Pédiatrie (1 mois à 16 ans) : D'après les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'innocuité et l'efficacité d'Eprex ont été établies chez les enfants. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication pour cette population. L'innocuité et l'efficacité chez les patients pédiatriques de moins d'un mois d'âge n'ont pas été établies (voir [7.1.3 Enfants et 14 ÉTUDES CLINIQUES](#), **Insuffisance rénale chronique, Patients pédiatriques atteints d'insuffisance rénale chronique sous dialyse**).

1.2 Personnes âgées

Aucune donnée n'est disponible.

2 CONTRE-INDICATIONS

Eprex (époétine alfa) est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Survenue d'une érythroblastopénie à la suite d'un traitement par toute hormone régulatrice de l'érythropoïèse (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), **Système immunitaire**).
- Hypertension non maîtrisée.
- Hypersensibilité connue aux produits dérivés de cellules de mammifères ou à un constituant quelconque du produit (voir [6 FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#)).
- Impossibilité de recevoir un traitement antithrombotique adéquat, pour quelque raison que ce soit.

Chez les sujets qui doivent subir une intervention chirurgicale programmée et qui ne participent pas à un programme d'autotransfusion, l'emploi d'Eprex est contre-indiqué en présence d'une grave maladie coronarienne, artérielle périphérique, carotidienne ou cérébrovasculaire, y compris la survenue récente d'un infarctus du myocarde ou d'un accident vasculaire cérébral.

Chez les patients traités par Eprex, on doit respecter les contre-indications définies par les directives et les méthodes de pratique des programmes d'autotransfusion.

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

TOUS LES PATIENTS

- Afin de minimiser les risques de décès, d'effets indésirables cardiovasculaires graves et d'accidents vasculaires cérébraux, suivre la posologie recommandée pour chacune des indications d'Eprex (époétine alfa) et des autres ASE (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) : ***Incidence accrue de mortalité, d'effets indésirables cardiovasculaires graves, d'accidents thrombo-emboliques et d'accidents vasculaires cérébraux*** ainsi que [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).
- Chez les patients traités avec Eprex avant une chirurgie programmée afin de réduire le besoin de transfusions de sang allogénique, on recommande une prophylaxie antithrombotique suffisante, selon les normes de soins actuelles, pour réduire l'incidence de thrombose veineuse profonde.
- Les patients présentant une hypertension non maîtrisée ne doivent pas être traités par Eprex. La tension artérielle doit faire l'objet d'une régulation adéquate avant l'instauration du traitement.
- Il faut être prudent quand on utilise Eprex chez un patient qui a des antécédents de crises convulsives.
- Des cas d'érythroblastopénie médiée par des anticorps ont été signalés après un traitement par des ASE.

PATIENTS ATTEINTS D'INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE

- Dans des études contrôlées, les patients traités par des ASE en vue d'atteindre un taux d'hémoglobine de 130 g/L ou plus ont été plus à risque de décès, d'effets indésirables cardiovasculaires graves et d'accidents vasculaires cérébraux. Individualiser la posologie pour atteindre et maintenir des taux d'hémoglobine compris entre 100 et 115 g/L, sans dépasser 120 g/L.

PATIENTS ATTEINTS DE CANCER

- Dans certains essais cliniques contrôlés, les ASE ont augmenté le risque de décès et d'effets indésirables cardiovasculaires et d'événements thromboemboliques graves.
- Dans certaines études cliniques chez des patients atteints de cancers du sein, de la tête ou du cou, lymphoïdes, cervicaux ou pulmonaires non à petites cellules, les ASE ont raccourci la survie globale et/ou ont augmenté le risque de progression tumorale ou de rechute quand la posologie prescrite avait pour objectif une hémoglobine supérieure ou égale à 120 g/L.
- Pour réduire au minimum les risques susmentionnés, utiliser la posologie minimale nécessaire pour éviter les transfusions de globules rouges.
- Utiliser les ASE uniquement pour traiter l'anémie due à une chimiothérapie myélosuppressive concomitante.
- S'il s'agit d'une mesure appropriée, la transfusion de globules rouges doit être le traitement privilégié pour la prise en charge de l'anémie chez les patients dont l'espérance de vie est longue et qui reçoivent une chimiothérapie myélosuppressive.
- Après la fin d'une cure de chimiothérapie, on doit arrêter l'administration d'Eprex.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

IMPORTANT : Voir Monographie, Partie I : [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), *Incidence accrue de mortalité, d'effets indésirables cardiovasculaires graves, d'accidents thrombo-emboliques et d'accidents vasculaires cérébraux*. Suivre la posologie recommandée pour chaque indication d'Eprex.

Eprex (époétine alfa) peut être administré sous forme d'injection intraveineuse ou sous-cutanée (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#), **PATIENTS ATTEINTS D'INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE**).

Afin d'obtenir une réponse optimale au traitement par Eprex, il faut s'assurer que les réserves en fer soient suffisantes et une supplémentation en fer doit être administrée au besoin (voir **Monographie, Partie I : [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Surveillance et examens de laboratoire, *Bilan ferrique***).

Autoadministration et renseignements pour le patient

Dans les situations où le médecin estime que le patient ou l'aidant peut administrer par voie sous-cutanée l'injection Eprex de façon efficace et sans danger, des directives appropriées quant à la posologie et à l'administration doivent être données. Les premières doses doivent être administrées sous surveillance. Après les examens cliniques et de laboratoire de départ, on doit surveiller la réponse à Eprex, la tension artérielle et les taux sériques de tous les patients, y compris de ceux qui sont jugés capables d'assurer l'autoadministration, comme il est indiqué dans la **Partie I de la Monographie : [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)**. On doit demander au patient de consulter les **RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS** en entier. Ces renseignements n'indiquent pas tous les effets possibles. On doit dire au patient quels sont les signes et symptômes en cas de réaction allergique au médicament et que faire le cas échéant.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

PATIENTS ATTEINTS D'INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE

Le traitement de l'anémie chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique doit être individualisé. Lors de la sélection de la modalité thérapeutique (fer, agent stimulant l'érythropoïèse, transfusion de sang) et de la quantité de produit thérapeutique administré, il faut tenir compte de l'état général du patient et de son plan de traitement (p. ex. présence d'affections concomitantes, facteurs de risque, transplantation rénale planifiée, etc.) de même que des lignes directrices nationales. Le traitement par Eprex ne doit être instauré que si le taux d'hémoglobine est en dessous de 100 g/L.

La dose d'Eprex conseillée au départ est de 50 à 100 UI/kg trois fois par semaine chez les patients adultes. Dans le cas des patients pédiatriques atteints d'insuffisance rénale chronique sous dialyse, la dose d'Eprex conseillée au départ est de 50 UI/kg trois fois par semaine. Il faut réduire la dose lorsque le taux d'hémoglobine approche 120 g/L ou qu'il augmente de plus de 10 g/L au cours de toute période de deux semaines.

Il faut individualiser la posologie d'Epex pour atteindre et maintenir le taux d'hémoglobine dans l'intervalle recommandé de 100 à 115 g/L, sans dépasser 120 g/L. Si le taux d'hémoglobine s'écarte de la fourchette recommandée, la posologie d'Epex doit être ajustée conformément aux recommandations posologiques ci-dessous.

On doit garder à l'esprit que l'administration de protéines humaines recombinantes par voie sous-cutanée peut accroître le risque d'immunogénicité. Chez les patients hémodialysés, la voie intraveineuse est recommandée.

L'administration d'Epex par voie intraveineuse se fait généralement sous forme de bolus intraveineux lent trois fois par semaine. Bien que l'administration d'Epex soit indépendante de la dialyse, la solution Epex peut être administrée par l'abord veineux à la fin de la dialyse pour éviter d'avoir recours à un autre abord veineux. Quand on passe de la voie intraveineuse à la voie sous-cutanée, on doit surveiller le patient de près pour s'assurer que le taux d'hémoglobine réagit comme il convient. Les données disponibles à l'heure actuelle semblent indiquer que les patients ayant comme valeur de départ un taux d'hémoglobine inférieur à 60 g/L pourraient nécessiter des doses d'entretien plus élevées que ceux dont le taux d'hémoglobine de départ est supérieur à 80 g/L. Le traitement par Epex n'est pas recommandé pour les patients ayant besoin de la correction immédiate d'une anémie grave.

Pendant le traitement, on doit contrôler régulièrement les paramètres hématologiques. Les directives thérapeutiques générales figurent dans le Tableau 1.

Tableau 1

Dose de départ	Diminuer la dose (par paliers de 25 UI/kg)	Augmenter la dose (par paliers de 25 UI/kg)	Dose d'entretien	Intervalle d'Hb recommandé
Adultes : 50 à 100 UI/kg trois fois par semaine i.v. ou s.c.	1) Si le taux d'Hb approche 120 g/L ou 2) si le taux d'Hb augmente de plus de 10 g/L sur toute période de 2 semaines.	Si le taux d'Hb n'augmente pas de 10 g/L après 8 à 12 semaines de traitement et si l'on n'a pas atteint le taux d'Hb visé.	Individualiser	100 à 115 g/L (ne pas dépasser 120 g/L)
Patients pédiatriques : 50 UI/kg trois fois par semaine i.v. ou s.c.				

i.v = intraveineux; s.c = sous-cutané

Modification de la dose

Après un traitement par Epex, il faut un certain temps aux cellules souches de la lignée érythrocytaire pour parvenir à maturité, être libérées dans la circulation et augmenter enfin le taux d'hémoglobine. De plus, la durée de vie des hématies, qui a un effet sur l'hémoglobine, peut varier à cause de l'urémie. En conséquence, après avoir modifié la dose, il faudra peut-être deux à six semaines pour obtenir une variation (augmentation ou diminution) cliniquement importante du taux d'hémoglobine.

On ne doit pas modifier la dose plus d'une fois par mois, sauf en cas de nécessité clinique. Après avoir modifié la dose, on doit mesurer l'hémoglobine une fois par semaine pendant au moins deux à six semaines (voir **Monographie, Partie I : [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Surveillance et examens de laboratoire – Patients atteints d'insuffisance rénale chronique**).

- Si le taux d'hémoglobine augmente et approche 120 g/L, on doit diminuer la dose d'environ 25 UI/kg trois fois par semaine. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter ou que celui-ci est de 120 g/L malgré cette diminution, on doit interrompre le traitement jusqu'à ce que l'hémoglobine commence à diminuer et reprendre alors le traitement à une dose plus faible.
- Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 10 g/L au cours de toute période de deux semaines, on doit diminuer immédiatement la dose. Après avoir diminué la dose, on doit contrôler le taux d'hémoglobine une fois par semaine pendant deux à six semaines et modifier la dose au fur et à mesure (voir **Dose d'entretien**).
- Si, après huit semaines de traitement, l'hémoglobine n'a pas augmenté de 10 g/L et que les réserves en fer sont suffisantes (voir **Absence ou perte de réponse au traitement** dans la présente section), on peut augmenter la dose d'Epex par paliers de 25 UI/kg trois fois par semaine. Par la suite, on peut augmenter à nouveau la dose de 25 UI/kg trois fois par semaine, toutes les quatre à six semaines, jusqu'à ce qu'on obtienne la réponse désirée.

Dose d'entretien

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique, on doit individualiser la dose d'entretien.

Si le taux d'hémoglobine reste, ou descend, au-dessous de l'intervalle recommandé, on doit réévaluer les réserves en fer. Si le coefficient de saturation de la sidérophiline est inférieur à 20 %, on doit administrer un complément de fer. S'il est supérieur à 20 %, on peut augmenter la dose d'Epex de 25 UI/kg trois fois par semaine. On ne doit pas augmenter ainsi la dose plus d'une fois par mois, à moins que le tableau clinique ne le justifie, puisqu'il faut deux à six semaines à l'hémoglobine pour répondre à l'augmentation. Après avoir augmenté la dose, on doit mesurer le taux d'hémoglobine pendant deux à six semaines.

Absence ou perte de réponse au traitement

Plus de 95 % des patients atteints d'insuffisance rénale chronique ont réagi par une augmentation cliniquement significative du taux d'hémoglobine, et presque tous les sujets sont devenus transfuso-indépendants dans les deux mois environ suivant l'instauration du traitement par Epex.

Lorsque le patient ne répond pas au traitement ou que sa réponse au traitement ne se maintient pas, on doit examiner les autres causes selon le tableau clinique (voir **Monographie, Partie I : [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)**).

Pour les patients dont le taux d'hémoglobine n'a pas atteint la fourchette de 100 à 120 g/L malgré un ajustement approprié de la dose d'Epex sur une période de 12 semaines :

- Ne pas administrer de doses plus élevées d'Epex et utiliser la dose la plus faible permettant de maintenir un taux d'hémoglobine suffisamment élevé pour éviter la nécessité de recourir à des transfusions récurrentes de globules rouges;
- Évaluer les autres étiologies possibles de l'anémie et les traiter (voir **Monographie, Partie I : [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Absence ou perte de réponse au traitement**);
- Par la suite, continuer à surveiller l'hémoglobine et, si la réponse s'améliore, adapter la posologie d'Epex de la manière décrite ci-dessus; augmenter la dose avec prudence chez les patients qui ne répondent pas ou ne répondent plus au traitement;
- Si la réponse ne s'améliore pas et que le patient a besoin de transfusions récurrentes de globules rouges, arrêter le traitement par Epex.

SUJETS INFECTÉS PAR LE VIH ET TRAITÉS PAR LA ZIDOVUDINE

Avant d'instituer le traitement par Epex, il est conseillé de mesurer le taux sérique d'érythropoïétine endogène (avant transfusion). Tout indique que les sujets qui sont traités par la zidovudine et dont le taux d'érythropoïétine est supérieur à 500 mU/mL ne réagiront probablement pas au traitement par Epex, à moins qu'on ne diminue ou interrompe temporairement le traitement par la zidovudine.

Dose de départ

Pour les patients dont le taux sérique d'érythropoïétine est inférieur ou égal à 500 mU/mL, la dose d'Epex qu'on conseille au départ est de 100 UI/kg, par injection intraveineuse ou sous-cutanée, trois fois par semaine pendant huit semaines.

Augmentation de la dose

Au cours de la phase de modification posologique, on doit mesurer l'hémoglobine une fois par semaine. Si la diminution des besoins transfusionnels ou l'augmentation du taux d'hémoglobine ne sont pas satisfaisantes après huit semaines de traitement, on peut augmenter la dose d'Epex à raison de 50 à 100 UI/kg trois fois par semaine. Par la suite, on doit évaluer la réponse toutes les quatre à huit semaines et, au besoin, augmenter la dose à raison de 50 à 100 UI/kg trois fois par semaine. Si le patient n'a pas encore réagi de façon satisfaisante à une dose d'Epex de 300 UI/kg trois fois par semaine au 12^e mois du traitement, il est inutile de poursuivre celui-ci, parce qu'il est peu probable que le patient réponde à une dose d'Epex plus élevée.

Dose d'entretien

Après avoir obtenu la réponse désirée (c.-à-d. la diminution des besoins transfusionnels ou l'augmentation du taux d'hémoglobine), on doit modifier la dose d'Epex de façon à maintenir la réponse en tenant compte de la variation de la dose de zidovudine et de la présence d'épisodes infectieux ou inflammatoires intercurrents. Si le taux d'hémoglobine dépasse 120 g/L, on doit suspendre le traitement jusqu'à ce que le taux descende au-dessous de 120 g/L, puis reprendre le traitement à une dose inférieure de 25 % à la dose précédente et la modifier de façon à maintenir le taux d'hémoglobine désiré.

Intervalle du taux d'hémoglobine

Le traitement par Eprex semble le plus bénéfique quand on maintient le taux d'hémoglobine dans l'intervalle entre 120 et 130 g/L. Cependant, chez les sujets infectés par le VIH et traités par la zidovudine, le taux d'hémoglobine ne doit pas dépasser 120 g/L.

PATIENTS ATTEINTS DE CANCER RECEVANT UNE CHIMIOTHÉRAPIE

Eprex ne doit pas être instauré si le taux d'hémoglobine est supérieur ou égal à 100 g/L. L'administration d'Eprex doit être arrêtée à la fin d'une cure de chimiothérapie.

Dose de départ

On peut utiliser deux schémas posologiques d'Eprex chez les adultes : 150 UI/kg par voie sous-cutanée trois fois par semaine ou 40 000 UI par voie sous-cutanée une fois par semaine.

Modification de la dose

Trois fois par semaine

Dose de départ	150 UI/kg s.c. (trois fois par semaine)
Augmenter la dose à 300 UI/kg pendant 4 semaines	Si la réponse n'est pas satisfaisante (c.-à-d. si, à l'issue de 4 semaines de traitement, il n'y a pas de diminution des besoins transfusionnels ou si l'hémoglobine n'a pas augmenté de 10 g/L ou plus)
Réduire la dose de 25 %	Si l'hémoglobine atteint un taux permettant d'éviter les transfusions ou si elle augmente de plus de 10 g/L au cours d'une période quelconque de 2 semaines
Suspendre l'administration	Si l'hémoglobine dépasse un taux permettant d'éviter les transfusions ou dépasse 120 g/L. Réinstaurer le traitement à une dose inférieure de 25 % à la dose précédente
Arrêter l'administration	Arrêter Eprex s'il n'y a pas de réponse à l'issue de 8 semaines de traitement d'après l'augmentation des taux d'hémoglobine ou la diminution des besoins de transfusion de globules rouges

Une fois par semaine

Dose de départ	40 000 UI s.c. (une fois par semaine)
Augmenter la dose à 60 000 UI/semaine pendant 4 semaines	Si la réponse n'est pas satisfaisante (c.-à-d. si, à l'issue de 4 semaines de traitement, il n'y a pas de diminution des besoins transfusionnels ou si l'hémoglobine n'a pas augmenté de 10 g/L ou plus)
Réduire la dose de 25 %	Si l'hémoglobine atteint un taux permettant d'éviter les transfusions ou si elle augmente de plus de 10 g/L au cours d'une période quelconque de 2 semaines
Suspendre l'administration	Si l'hémoglobine dépasse un taux permettant d'éviter les transfusions ou dépasse 120 g/L. Réinstaurer le traitement à une dose inférieure de 25 % à la dose précédente
Arrêter l'administration	Arrêter Eprex s'il n'y a pas de réponse à l'issue de 8 semaines de traitement d'après l'augmentation des taux d'hémoglobine ou la diminution des besoins de transfusion de globules rouges

Taux sérique d'érythropoïétine endogène

Chez les patients qui suivent un programme de chimiothérapie cyclique, il ne semble pas y avoir de lien important entre le taux sérique d'érythropoïétine endogène et la réponse au traitement par Eprex.

L'emploi d'Eprex n'est pas recommandé chez les sujets dont le taux sérique d'érythropoïétine est très élevé (p. ex. > 200 mU/mL).

FUTURS OPÉRÉS

Emploi d'Eprex pour réduire l'exposition au sang allogénique

Le schéma posologique conseillé est de 600 UI/kg par voie sous-cutanée une fois par semaine pendant trois semaines (les 21^e, 14^e et 7^e jours) avant la chirurgie et ensuite le jour de la chirurgie.

Si la période avant la chirurgie est de moins de trois semaines, on peut, comme solution de rechange, administrer 300 UI/kg par voie sous-cutanée pendant dix jours consécutifs avant la chirurgie, le jour de la chirurgie et les quatre premiers jours postopératoires.

Emploi d'Eprex en association avec l'autotransfusion

Si le délai de prélèvement préopératoire le permet, on doit administrer Eprex deux fois par semaine pendant trois semaines avant la chirurgie. Si l'hématocrite ou le taux d'hémoglobine du patient est acceptable, on prélève, à chaque visite, une unité de sang qu'on conserve en vue de l'autotransfusion.

Le schéma posologique conseillé est de 600 UI/kg par voie intraveineuse deux fois par semaine.

4.4 Administration

REMARQUE : Tous les formats des seringues préremplies Eprex présentent maintenant une étiquette décollable sur le corps de la seringue. La portion décollable de l'étiquette doit être enlevée du corps de la seringue et apposée sur la fiche médicale du patient. Cette étiquette servira à suivre les numéros de lot des seringues préremplies Eprex et leur utilisation.

1. **Ne pas agiter.** L'agitation peut dénaturer la glycoprotéine et la rendre biologiquement inactive.
2. Avant d'administrer un médicament par voie parentérale, il faut vérifier qu'il ne contient pas de particules et que sa couleur n'a pas changé. Ne pas utiliser de seringue préremplie qui contient des particules ou qui a une coloration anormale.
3. Voie intraveineuse : L'administration de la solution stérile Eprex doit se faire pendant au moins une à cinq minutes selon la dose totale. Bien que l'administration d'Eprex soit indépendante de la dialyse, Eprex peut être administré par l'abord veineux à la fin de la dialyse pour éviter d'avoir recours à un autre abord veineux. Chez les sujets présentant des symptômes pseudo-grippaux, il se peut qu'une injection plus lente soit préférable.
4. Voie sous-cutanée : Le volume maximal par point d'injection est de 1 mL. Si le volume à injecter est plus élevé, on doit employer plus d'un point d'injection. Les injections doivent être faites dans les membres ou la paroi abdominale antérieure. On doit changer de site à chaque injection.
5. Seringue préremplie à usage unique : Ne contient aucun agent de conservation. Ne pas réutiliser la seringue. Chaque seringue Eprex est à usage unique et ne doit servir que pour l'administration d'une seule dose. Jeter toute partie inutilisée.
6. Ne pas administrer par perfusion intraveineuse ou mélanger avec d'autres liquides injectables.
7. On a constaté que la préparation tamponnée aux phosphates atténue la réaction au point d'injection.

5 SURDOSAGE

La quantité maximale d'Eprex (époétine alfa) qui peut être administrée sans danger en dose unique ou en doses multiples n'a pas été établie. Des doses allant jusqu'à 1 500 UI/kg trois fois par semaine pendant trois ou quatre semaines n'ont entraîné aucun effet toxique directement lié à Eprex chez des patients adultes. On a administré des doses d'Eprex allant jusqu'à 3 000 UI/kg en une seule journée à des êtres humains sans apparition d'effets toxiques aigus.

Le traitement par Eprex peut entraîner une polycythémie si on ne surveille pas le taux d'hémoglobine de près et si on ne modifie pas la dose comme il convient. Si l'hémoglobine dépasse l'intervalle recommandé, on peut interrompre le traitement par Eprex jusqu'à l'obtention du taux d'hémoglobine recommandé; on peut ensuite reprendre le traitement par Eprex à une dose plus faible (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Si la polycythémie est préoccupante, une phlébotomie peut être indiquée afin de permettre au taux d'hémoglobine

de retrouver une valeur acceptable. En cas de crises hypertensives ou convulsives pouvant être liées à une surdose d'Eprex, on doit donner des soins de soutien.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Pour faciliter la traçabilité des médicaments biologiques, y compris des agents biosimilaires, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de noter le nom commercial et la dénomination commune (ingrédient actif), ainsi que d'autres indicateurs propres au produit, comme le numéro d'identification du médicament (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Intraveineuse/ sous-cutanée	1 000 UI/0,5 mL, 2 000 UI/0,5 mL, 3 000 UI/0,3 mL, 4 000 UI/0,4 mL, 5 000 UI/0,5 mL, 6 000 UI/0,6 mL, 8 000 UI/0,8 mL, 10 000 UI/mL, 20 000 UI/0,5 mL, 30 000 UI/0,75 mL, 40 000 UI/mL	Glycine, polysorbate 80, chlorure de sodium, phosphate monobasique de sodium dihydraté, phosphate dibasique de sodium dihydraté, dans de l'eau pour préparations injectables.

Seringues préremplies munies de la gaine PROTECS®

Les seringues préremplies contiennent l'ingrédient actif époétine alfa ainsi que les ingrédients inactifs suivants :

Stabilisant : Glycine, polysorbate 80.

Autres ingrédients inactifs : Chlorure de sodium, phosphate dibasique de sodium dihydraté, phosphate monobasique de sodium dihydraté, et eau pour préparations injectables.

Le capuchon de l'aiguille de la seringue préremplie contient un caoutchouc naturel sec (un dérivé du latex).

Pour réduire le risque de piqûre accidentelle, chaque seringue préremplie est munie de la gaine PROTECS® qui s'actionne automatiquement de façon à recouvrir l'aiguille une fois que le contenu de la seringue a été délivré en entier.

Voir la présentation des emballages sur la liste de prix publiée.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

Généralités

Afin d'améliorer la traçabilité des ASE, il faut clairement inscrire le nom commercial de l'ASE administré dans le dossier du patient.

Les patients ne peuvent passer d'un ASE à un autre que sous une supervision appropriée.

Absence ou perte de réponse au traitement

Quand la réponse à Eprex est insuffisante, on doit en chercher la cause. Si le patient ne réagit pas ou si sa réponse ne se maintient pas, les étiologies suivantes doivent être envisagées et évaluées :

1. Carence martiale : Presque tous les patients finissent par avoir besoin d'une recharge en fer (voir **Surveillance et examens de laboratoire, Bilan ferrique**);
2. Infection, inflammation ou affection maligne sous-jacentes;
3. Perte de sang occulte;
4. Hémopathie sous-jacente (thalassémie, anémie réfractaire ou autre trouble myélodysplasique);
5. Carence en acide folique ou en vitamine B₁₂;
6. Hémolyse;
7. Intoxication par l'aluminium;
8. Ostéite fibrokystique;
9. Épisodes inflammatoires ou traumatiques;
10. Érythroblastopénie.

Généralités – Patients atteints d'insuffisance rénale chronique

Le taux d'hémoglobine pendant le traitement par des ASE ne doit pas dépasser 120 g/L tant pour l'homme que pour la femme. Il faut réduire la dose d'Eprex lorsque le taux d'hémoglobine approche 120 g/L ou qu'il augmente de plus de 10 g/L au cours de toute période de deux semaines. Les patients atteints d'insuffisance rénale chronique ont été plus à risque de décès, d'événements cardiovasculaires graves et d'accidents vasculaires cérébraux lorsqu'ils étaient traités par des ASE en vue d'atteindre un taux d'hémoglobine égal ou supérieur à 130 g/L. Il faut individualiser la posologie pour atteindre et maintenir des taux d'hémoglobine dans la fourchette recommandée de 100 à 115 g/L (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Généralités – Futurs Opérés

Emploi d'Eprex en association avec l'autotransfusion

Chez les patients traités par Eprex, on doit respecter les mises en garde et précautions définies par les directives et les méthodes de pratique des programmes d'autotransfusion.

Emploi d'Eprex pour réduire l'exposition au sang allogénique

Accidents thrombotiques et vasculaires

Chez des patients devant subir une chirurgie orthopédique majeure programmée, un risque d'accidents thrombotiques peut se présenter et ce risque doit être soigneusement pesé contre les avantages que le traitement apporterait pour ce groupe de patients. Les patients devant subir une chirurgie programmée doivent recevoir une prophylaxie antithrombotique suffisante selon les normes de soins actuelles.

Un risque accru de thrombose veineuse profonde (TVP) a été observé chez des patients traités par Eprex devant subir une chirurgie rachidienne et ne recevant aucune anticoagulation prophylactique. Les patients doivent recevoir une prophylaxie antithrombotique suffisante pour

réduire l'incidence de TVP (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#), **Chirurgie, Emploi d'Epex pour réduire l'exposition au sang allogénique**).

Dans le cadre d'une étude clinique randomisée et contrôlée par placebo chez des sujets subissant un pontage aortocoronarien qui ne participaient pas à un programme d'autotransfusion, on a observé un taux accru de mortalité (7 décès sur 126 patients recevant Epex par rapport à aucun décès sur 56 dans le groupe recevant le placebo). Parmi les sept décès dans le groupe traité par Epex, trois étaient associés à des épisodes infectieux intercurrents et les quatre autres sont survenus durant la période d'administration du médicament à l'étude. Ces quatre décès ont été associés à des accidents thrombotiques et on ne peut pas exclure la possibilité d'un lien causal avec Epex.

Généralités – Patients atteints de cancer

Chez les patients atteints de cancer sous chimiothérapie, il faut tenir compte du délai de 2 ou 3 semaines entre l'administration d'un ASE et l'apparition des globules rouges induite par l'érythropoïétine lorsqu'on évalue si le traitement par l'époétine alfa est approprié (surtout chez les patients à risque de transfusion).

Augmentation de la mortalité et/ou augmentation du risque de progression tumorale ou de rechute

Chez des patients atteints d'un cancer avancé de la tête ou du cou qui recevaient de la radiothérapie, les ASE, lorsque administrés en vue d'atteindre un taux d'hémoglobine supérieur à 120 g/L ont réduit le délai avant progression tumorale. Les ASE ont également réduit le temps de survie chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique et des patients présentant une lymphopathie maligne, les unes et les autres recevant de la chimiothérapie, lorsqu'ils étaient administrés en vue d'atteindre un taux d'hémoglobine supérieur ou égal à 120 g/L.

De plus, les ASE ont raccourci la survie chez des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules ainsi que, dans le cadre d'une autre étude, chez des patients qui présentaient des cancers divers et ne recevaient pas de chimiothérapie ou de radiothérapie; dans ces deux études, les ASE étaient administrés en vue d'atteindre un taux d'hémoglobine supérieur ou égal à 120 g/L.

Dans le cadre d'une étude clinique chez des patients atteints de cancer présentant une pathologie maligne évolutive qui ne recevaient ni chimiothérapie ni radiothérapie, un risque accru de décès a été observé lorsque des ASE ont été administrés en vue d'atteindre un taux d'hémoglobine de 120 g/L. Epex n'est pas indiqué pour le traitement de patients atteints de cancer dont l'anémie n'est pas liée à une chimiothérapie (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#), **Cancer, Progression tumorale, incidence accrue de mortalité et d'accidents thrombo-emboliques**).

Au vu des données ci-dessus, s'il s'agit d'une mesure appropriée, la transfusion de globules rouges doit être le traitement privilégié pour la prise en charge de l'anémie chez les patients atteints de cancer. La décision d'administrer des ASE doit être fondée sur l'évaluation du potentiel bénéfique et des risques associés à la participation de chaque patient. Cette évaluation doit prendre en compte les facteurs du tableau clinique spécifique comme (sans en

exclure d'autres) le type de tumeur et son stade, le degré d'anémie, l'espérance de vie, le milieu dans lequel le patient est traité et les risques connus des transfusions et des ASE.

Cancérogenèse et mutagenèse

Des études portant sur la cancérogenèse à long terme n'ont pas été effectuées. L'époétine alfa n'induit pas de mutation bactérienne au niveau des gènes (test d'Ames), ni d'aberration chromosomique dans les cellules de mammifères ou dans les micronucléus de souris, ni de mutation génique au locus HGPRT (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Appareil cardiovasculaire

Hypertension

Les patients présentant une hypertension non maîtrisée ne doivent pas être traités par Eprex (époétine alfa). Pendant le traitement par Eprex, la tension peut augmenter, particulièrement en début de traitement quand le taux d'hémoglobine est en hausse et surtout chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique.

Chez les patients qui répondent à Eprex par une augmentation rapide du taux d'hémoglobine (p. ex. > 10 g/L au cours de toute période de deux semaines), on doit diminuer la dose d'Eprex à cause du lien qu'il peut y avoir entre une augmentation trop rapide du taux d'hémoglobine et une exacerbation de l'hypertension.

Chez tous les patients traités par Eprex, on doit mesurer l'hématocrite ou le taux d'hémoglobine au moins une fois par semaine jusqu'à stabilisation, et ensuite périodiquement.

Chez tous les patients traités par Eprex, on doit surveiller la tension artérielle de près et la corriger au besoin. Il faut informer les patients de l'importance de l'observance du traitement antihypertenseur et des restrictions alimentaires durant un traitement par Eprex.

Au cours du traitement par Eprex, il sera peut-être nécessaire d'instituer ou d'intensifier un traitement antihypertensif. Si on ne peut pas maîtriser la tension artérielle, on doit interrompre le traitement par Eprex jusqu'à ce que la maîtrise de la tension soit rétablie.

Des crises hypertensives accompagnées d'encéphalopathie et de crises convulsives, nécessitant l'attention immédiate d'un médecin et des soins médicaux intensifs se sont également produites au cours d'un traitement par Eprex chez des patients dont la tension artérielle était auparavant normale ou basse. La survenue de céphalées inhabituelles (comme une céphalée de type migraine soudaine en coup de poignard) ou une augmentation du nombre de céphalées peut constituer un signe d'alarme; on doit donc y prêter une attention toute particulière (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES, Hypertension](#)).

Incidence accrue de mortalité, d'effets indésirables cardiovasculaires graves, d'accidents thrombo-emboliques et d'accidents vasculaires cérébraux

Pendant l'hémodialyse, les patients traités par Eprex ont parfois besoin d'une héparinisation accrue pour empêcher la formation de caillots dans le rein artificiel. L'incidence de la formation de caillots dans l'abord vasculaire (fistule artérioveineuse) est d'environ 0,25 cas par année-

malade de traitement par Eprex. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique (tant chez les personnes dialysées que non-dialysées), l'incidence d'autres accidents thrombotiques (p. ex. les infarctus du myocarde, les accidents vasculaires cérébraux et les accidents ischémiques transitoires) est inférieure à 0,04 cas par année-malade de traitement par Eprex. On doit surveiller de près les patients qui présentent une angiopathie préexistante.

Dans des études cliniques, les patients atteints d'insuffisance rénale chronique et traités par des ASE en vue d'atteindre un taux d'hémoglobine de 130 g/L ou plus ont été plus à risque de décès, d'effets indésirables cardiovasculaires graves et d'accidents vasculaires cérébraux. Aucun essai n'a pu déterminer un taux cible d'hémoglobine, une dose ou une stratégie posologique qui n'augmente pas ces risques. Les patients atteints d'insuffisance rénale chronique dont la réponse hémoglobinique au traitement par ASE est insuffisante peuvent présenter un risque encore plus élevé d'effets indésirables cardiovasculaires et de mortalité que les autres patients. Eprex et les autres ASE ont augmenté le risque de décès et d'effets indésirables cardiovasculaires et thrombo-emboliques graves dans les études cliniques contrôlées menées auprès de patients atteints de cancer. Ces effets comprenaient : infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, insuffisance cardiaque congestive et augmentation du risque d'événements thrombo-emboliques artériels et veineux graves, dont la thrombose de l'abord vasculaire d'hémodialyse. Une élévation du taux d'hémoglobine supérieure à 10 g/L en deux semaines peut contribuer à ce risque (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#), **Insuffisance rénale chronique et Cancer**).

Les patients atteints d'insuffisance rénale chronique qui présentent une réponse faible aux ASE peuvent avoir un risque accru de mortalité et d'effets indésirables cardiovasculaires. Ces patients doivent être évalués à la recherche d'anomalies traitables (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), **Absence ou perte de réponse au traitement** et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), **PATIENTS ATTEINTS D'INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE**). On doit peser attentivement ces risques contre les avantages du traitement par ASE, particulièrement chez les patients atteints de cancer présentant des facteurs de risque accrus d'événements vasculaires thrombotiques (EVT), comme ceux ayant des antécédents d'EVT (p. ex. thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire) (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), **PATIENTS ATTEINTS D'INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE** et **PATIENTS ATTEINTS DE CANCER RECEVANT UNE CHIMIOTHÉRAPIE**).

Pour réduire au minimum le risque de décès et d'effets indésirables cardiovasculaires graves, la prescription d'Eprex et celle d'autres ASE doit suivre la posologie recommandée pour chaque indication. Pour les patients atteints d'insuffisance rénale chronique, il faut individualiser la posologie pour obtenir et maintenir des taux d'hémoglobine dans la fourchette recommandée de 100 à 115 g/L. Les concentrations d'hémoglobine ne doivent pas dépasser 120 g/L et leur vitesse d'augmentation ne doit pas dépasser 10 g/L sur toute période de 2 semaines. Pour les patients atteints de cancer, il faut utiliser la dose minimale qui suffit pour éviter les transfusions sanguines. (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Appareil cardiovasculaire – Futurs Opérés

Rarement, la tension artérielle peut augmenter durant la période périopératoire chez les patients traités par Eprex. Par conséquent, on doit surveiller la tension artérielle.

Accidents thrombotiques et vasculaires

Indépendamment du traitement par Eprex, des accidents thrombotiques et vasculaires peuvent se produire après des phlébotomies répétées chez les patients en chirurgie atteints d'une maladie cardiovasculaire sous-jacente. Par conséquent, chez de tels patients qui participent à des programmes d'autotransfusion, on doit restaurer systématiquement la volémie.

Système sanguin et lymphatique

L'innocuité et l'efficacité du traitement par Eprex n'ont pas été établies chez les patients ayant une hémopathie sous-jacente (p. ex. drépanocytose, syndrome myélodysplasique ou trouble d'hypercoagulabilité).

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Insuffisance hépatique

L'innocuité d'Eprex n'a pas été établie chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Porphyrie

De rares cas de première survenue ou d'exacerbation d'une porphyrie ont été observés chez des patients traités par Eprex. Il faut être prudent quand on administre Eprex à des patients atteints de porphyrie.

Antécédents de goutte

On a observé une augmentation du taux sérique d'acide urique (et de phosphore) chez les volontaires sains et les patients atteints d'insuffisance rénale chronique non dialysés dont le taux d'hémoglobine avait augmenté rapidement en réponse au traitement par Eprex. Cet effet est peut-être lié à l'augmentation de la vitesse de synthèse de l'acide nucléique dans la moelle osseuse. Par conséquent, il faut être prudent quand on administre Eprex à des patients ayant des antécédents de goutte.

Système immunitaire

Érythroblastopénie

On a signalé chez des patients traités par Eprex des cas d'érythroblastopénie et d'anémie sévère, en présence ou non d'autres types de cytopénie, associées à des anticorps antiérythropoïétine neutralisants. Ce phénomène a été signalé chez des patients recevant Eprex. Tout patient qui développe soudainement une perte de réponse à Eprex accompagnée d'une anémie sévère et d'un faible nombre de réticulocytes, doit être évalué quant à l'origine de cette perte d'effet thérapeutique, y compris en recherchant la présence d'anticorps antiérythropoïétine neutralisants. Si l'on suspecte une anémie associée à de tels anticorps, il faut arrêter le traitement par Eprex et par toute autre protéine érythropoïétique. Contactez Janssen Inc. au 1 800 567-3331 pour réaliser des essais de dépistage d'anticorps liants ou neutralisants. Le traitement par Eprex doit être arrêté définitivement chez les patients présentant une anémie médiée par des anticorps. Chez ces patients, le traitement ne doit pas être remplacé par une autre protéine érythropoïétique en raison de la possibilité de réaction croisée des anticorps (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Surveillance et examens de laboratoire

Hématologie

Chez tous les patients traités par Eprex, on doit mesurer l'hématocrite ou le taux d'hémoglobine une fois par semaine jusqu'à stabilisation, et ensuite périodiquement. (Pour des épreuves de laboratoire supplémentaires chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique, voir **Surveillance et examens de laboratoire – Patients atteints d'insuffisance rénale chronique, *Hématologie***).

Pendant le traitement par Eprex, le nombre des plaquettes peut augmenter modérément, dans les limites de la normale, en fonction de la dose. Cette augmentation régresse à mesure que le traitement se poursuit. De plus, une thrombocytémie dépassant l'intervalle normal a été rapportée. On doit procéder régulièrement à la numération des plaquettes pendant les huit premières semaines de traitement.

Bilan ferrique

Chez la plupart des patients atteints d'insuffisance rénale chronique, des patients atteints de cancer et des sujets infectés par le VIH, le taux sérique de ferritine diminue à mesure que l'hématocrite augmente. On doit donc évaluer les réserves en fer, y compris le coefficient de saturation de la sidérophiline (le taux sérique de fer divisé par la capacité de fixation du fer) et le taux sérique de ferritine, tant avant que pendant le traitement par Eprex. Le coefficient de saturation de la sidérophiline doit être d'au moins 20 % et le taux sérique de ferritine doit être d'au moins 100 ng/mL. Il est conseillé d'administrer un complément de fer (du fer élément par voie orale ou du fer par voie intraveineuse) pour augmenter et maintenir le coefficient de saturation de la sidérophiline à un niveau qui favorisera l'érythropoïèse stimulée par Eprex.

Tous les futurs opérés traités par Eprex doivent prendre du fer en quantité suffisante tout au long de leur traitement pour favoriser l'érythropoïèse et ne pas épuiser leurs réserves en fer. Une supplémentation en fer doit être instaurée si possible avant de commencer un traitement par Eprex afin de constituer des réserves en fer suffisantes.

Évaluation des taux de vitamine B₁₂ et de folates

Avant d'instituer un traitement par Eprex, on doit évaluer les taux sériques de vitamine B₁₂ et de folates. Une carence en vitamine B₁₂ et/ou en folates peut affaiblir la réponse au traitement; il faut donc en chercher la cause selon les pratiques médicales d'usage.

Surveillance et examens de laboratoire – Patients atteints d'insuffisance rénale chronique

Hématologie

Avant de modifier la dose d'Eprex, il faut se donner un délai suffisant pour évaluer la réponse du patient. On doit déterminer le taux d'hémoglobine une fois par semaine jusqu'à ce qu'il se stabilise dans l'intervalle recommandé et qu'on établisse la dose d'entretien. Chaque fois que l'on modifie la dose, on doit mesurer l'hémoglobine une fois par semaine pendant au moins deux à six semaines, jusqu'à ce qu'elle se stabilise en réponse à la modification de la dose. On doit ensuite mesurer le taux d'hémoglobine à intervalles réguliers.

On doit réaliser régulièrement un hémogramme (formule leucocytaire et numération plaquettaire comprises). Au cours des essais cliniques, on a observé de faibles augmentations du nombre des plaquettes et du nombre des leucocytes. Bien que ces augmentations aient été statistiquement significatives, elles n'ont pas été cliniquement importantes, et les valeurs sont restées dans les limites de la normale.

Pour éviter que le taux d'hémoglobine atteigne trop vite l'intervalle recommandé de 100 à 115 g/L ou qu'il dépasse 120 g/L, on doit suivre les lignes directrices concernant les modifications de la dose et la fréquence de celles-ci (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Le temps de saignement, qui est typiquement prolongé dans l'insuffisance rénale chronique, revient vers la normale après correction de l'anémie chez les patients traités par Eprex. Le temps de saignement diminue aussi après correction de l'anémie par les transfusions.

Biochimie

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique, on doit contrôler régulièrement les valeurs chimiques sériques (y compris l'azote uréique, l'acide urique, la créatinine, le phosphore et le potassium). Dans les essais cliniques chez les patients dialysés, on a observé de faibles augmentations des taux sériques d'azote uréique, de créatinine, de phosphore et de potassium. Chez certains non-dialysés traités par Eprex, on a observé de faibles augmentations des taux sériques d'acide urique et de phosphore. Bien que ces changements aient été statistiquement significatifs, les valeurs sont restées dans les limites normalement observées chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique.

On doit surveiller de près la fonction rénale et l'équilibre hydroélectrolytique des adultes atteints d'insuffisance rénale chronique non dialysés, parce qu'une sensation de mieux-être peut masquer le besoin de dialyse chez certains d'entre eux. Chez les patients non dialysés, des études contrôlées par placebo de l'évolution du dysfonctionnement rénal sur une période de plus d'un an ne sont pas encore terminées. Dans des essais à plus court terme chez les adultes atteints d'insuffisance rénale chronique non dialysés, les modifications du taux de créatinine et de la clairance de la créatinine chez les sujets traités par Eprex n'ont pas été statistiquement différentes de celles observées chez les sujets traités par le placebo. Chez ces patients, l'analyse de la pente 1/créatinine sérique par rapport au temps indique qu'il n'y a eu aucun changement significatif après institution du traitement par Eprex.

Système nerveux

Crises convulsives

Il faut être prudent quand on utilise Eprex chez un patient qui a des antécédents de crises convulsives ou des états médicaux le prédisposant à une activité convulsive tels que des infections du SNC ou des métastases cérébrales. Si on décide de traiter un tel patient par Eprex, il est conseillé de surveiller plus étroitement tous les facteurs de risque possibles. Puisque les patients atteints d'insuffisance rénale chronique courent un risque accru de crises convulsives pendant les 90 premiers jours de traitement, on doit surveiller de près leur tension artérielle, vérifier attentivement qu'ils ne présentent pas de symptômes neurologiques prémonitoires et les avertir d'éviter les activités potentiellement dangereuses, comme conduire

un véhicule ou faire fonctionner des machines lourdes pendant cette période.

Il est conseillé de diminuer la dose d'Epex si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 10 g/L au cours de toute période de deux semaines.

L'innocuité et l'efficacité du traitement par Epex n'ont pas été établies chez les patients ayant des antécédents connus de crises convulsives.

Systeme nerveux – Patients atteints de cancer

Crises convulsives

Lors d'un essai clinique contrôlé par placebo à double insu portant sur l'administration d'Epex une fois par semaine, des crises convulsives sont survenues chez 1,2 % (n = 2/168) des patients évaluable pour l'innocuité ayant reçu Epex par rapport à 0 % (n = 0/165) chez des patients ayant reçu le placebo. Les crises chez des patients ayant reçu Epex une fois par semaine sont apparues dans le cadre d'une augmentation significative du taux d'hémoglobine par rapport à la valeur de départ, mais on n'a pas observé d'augmentation significative au niveau de la tension artérielle. Il est possible que les deux patients aient été atteints d'une autre affection du SNC qui pourrait expliquer l'apparition des crises convulsives.

Fonction rénale – Patients atteints d'insuffisance rénale chronique

Dialyse

Le traitement par Epex entraîne une augmentation du taux d'hémoglobine et une diminution du volume plasmatique, ce qui pourrait avoir un effet sur l'efficacité de la dialyse. Dans les études réalisées jusqu'ici, l'augmentation du taux d'hémoglobine ne semble pas nuire au fonctionnement des dialyseurs ou à l'efficacité de l'hémodialyse à débit élevé. Pendant l'hémodialyse, les patients atteints d'insuffisance rénale chronique traités par Epex ont parfois besoin d'une héparinisation accrue pour empêcher la formation de caillots dans le rein artificiel.

Des thromboses du shunt sont survenues chez des patients hémodialysés, en particulier chez ceux qui avaient tendance à faire de l'hypotension ou chez qui la fistule artérioveineuse faisait état de complications (p.ex. sténoses, anévrismes, etc.). Chez ces patients, une révision précoce du shunt et un traitement de prévention contre les thromboses par administration d'acide acétylsalicylique, par exemple, sont recommandés.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique marginalement dialysés, il faut parfois modifier la prescription dialytique. Comme chez tous les dialysés, on doit contrôler régulièrement les valeurs chimiques sériques (y compris l'azote uréique, la créatinine, le phosphore et le potassium) chez les patients traités par Epex pour s'assurer que la prescription dialytique est correcte.

Régime alimentaire

À mesure que le taux d'hémoglobine augmente et que le bien-être et la qualité de vie du patient s'améliorent, on doit insister sur l'importance d'observer les prescriptions alimentaires et dialytiques. L'hyperkaliémie, en particulier, n'est pas rare chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique.

Prédialyse

Chez les patients en prédialyse, on doit surveiller la tension artérielle et le taux d'hémoglobine tout aussi souvent que chez les dialysés au stade terminal de l'insuffisance rénale chronique. On doit surveiller de près la fonction rénale et l'équilibre hydroélectrolytique parce qu'une sensation de mieux-être peut masquer le besoin de dialyse chez certains d'entre eux.

Selon les renseignements obtenus jusqu'ici, l'emploi d'Epex chez les patients en prédialyse n'accélère pas l'évolution de l'insuffisance rénale.

Sensibilité et résistance

Quand on administre un produit biologique par voie parentérale, il faut prendre les précautions nécessaires au cas où des réactions allergiques ou d'autres réactions indésirables se produiraient. En cas de réaction anaphylactoïde, on doit abandonner immédiatement le traitement par Epex et instituer le traitement approprié.

Des réactions d'hypersensibilité, y compris des cas d'éruption cutanée, d'urticaire, de réaction anaphylactique et d'œdème de Quincke, ont été rapportées.

Le capuchon de l'aiguille de la seringue préremplie Epex contient un caoutchouc naturel sec (un dérivé du latex), qui peut causer des réactions allergiques chez les personnes sensibles au latex.

Appareil cutané

Réactions cutanées sévères

Des réactions cutanées sous forme de vésicules et de desquamation, y compris des cas d'érythème polymorphe et de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ou de nécrolyse épidermique toxique (NET), ont été rapportées chez un petit nombre de patients traités par Epex (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#), [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)). Si une réaction cutanée sévère telle que le SSJ ou la NET est soupçonnée, le traitement par Epex doit être interrompu immédiatement.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Bien qu'Epex ait eu des effets indésirables chez le rat à des doses plus de cinq fois supérieures à celle utilisée chez l'être humain, on ne sait pas si Epex peut avoir des effets sur le potentiel reproductif ou sur le fœtus quand on l'administre à une femme enceinte. On ne doit donc administrer Epex à une femme enceinte que si les avantages escomptés justifient les risques pour le fœtus.

Chez certaines patientes atteintes d'insuffisance rénale chronique, les menstruations sont réapparues après le traitement par Epex; par conséquent, on doit discuter du risque de grossesse et évaluer la nécessité d'un moyen de contraception.

7.1.2 Femmes qui allaitent

On ne sait pas si Eprex est excrété dans le lait humain. Puisque beaucoup de médicaments le sont, il faut être prudent quand on administre Eprex à une femme qui allaite.

L'emploi d'Eprex n'est pas recommandé chez les femmes enceintes ou qui allaitent devant subir une intervention chirurgicale et participant à un programme d'autotransfusion sanguine.

7.1.3 Enfants

Patients pédiatriques dialysés

Eprex est indiqué chez des enfants âgés de 1 mois à 16 ans pour le traitement de l'anémie associée à une insuffisance rénale chronique nécessitant la dialyse. L'innocuité et l'efficacité chez des patients pédiatriques de moins d'un mois d'âge n'ont pas été établies (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#), **Insuffisance rénale chronique, Patients pédiatriques atteints d'insuffisance rénale chronique sous dialyse**). Les données sur l'innocuité issues de ces essais indiquent qu'il n'y a pas de risque accru pour les patients pédiatriques atteints d'insuffisance rénale chronique sous dialyse par rapport au profil d'innocuité d'Eprex chez les patients adultes atteints d'insuffisance rénale chronique (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Il existe dans la littérature publiée des données à l'appui de l'innocuité et de l'efficacité d'Eprex chez les patients pédiatriques dialysés.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Hypertension

L'effet indésirable le plus fréquent au cours du traitement par Eprex (époétine alfa), surtout chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique, est l'augmentation de la tension artérielle ou l'aggravation d'une hypertension préexistante en fonction de la dose (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Des crises hypertensives accompagnées d'encéphalopathie et de crises convulsives sont survenues dans des cas isolés, y compris chez des patients jusque-là normotendus.

Accidents thrombotiques et vasculaires

Parmi les réactions indésirables graves, on compte des thromboses et des embolies veineuses et artérielles (y compris des cas d'issue fatale), telles que thrombose veineuse profonde, thrombose artérielle, embolie pulmonaire, anévrisme, thrombose rétinienne, formation de caillots dans un abord vasculaire (fistule AV) et thrombose d'un shunt (y compris dans le matériel de dialyse). De plus, des accidents vasculaires cérébraux (dont des infarctus cérébraux et des hémorragies cérébrales) ainsi que des accidents ischémiques transitoires ont été rapportés chez des sujets recevant Eprex.

Dans des études cliniques chez des patients en chirurgie dont le taux d'hémoglobine avant traitement était supérieur à 100 g/L mais inférieur ou égal à 130 g/L (soit la population recommandée) et qui ne participaient pas à un programme d'autotransfusion, le taux des thromboses veineuses profondes (TVP) a été similaire chez les sujets traités par Eprex et les sujets traités par le placebo. Cependant, chez les sujets dont le taux d'hémoglobine avant

traitement était supérieur à 130 g/L, le taux des TVP a été plus élevé dans le groupe traité par Eprex que dans le groupe traité par le placebo, mais il était dans les limites de l'incidence signalée dans les publications concernant les sujets ayant subi une intervention orthopédique (47 à 74 % sans traitement anticoagulant et 3 à 37 % avec traitement anticoagulant).

Dans une étude examinant l'emploi d'Eprex chez 182 sujets devant subir un pontage aorto-coronarien, 23 % des sujets traités par Eprex et 29 % des sujets traités par le placebo ont eu des accidents thrombotiques ou vasculaires. Parmi les sujets traités par Eprex, il y a eu quatre décès associés à un accident thrombotique ou vasculaire, et un rôle causal d'Eprex ne peut pas être exclu.

Affection pseudo-grippale

Des affections pseudo-grippales, comprenant céphalées, douleurs articulaires, myalgies et pyrexie, peuvent se manifester, surtout au début du traitement.

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité, y compris des cas d'éruption cutanée (dont l'urticaire), d'œdème de Quincke et de réaction anaphylactique ont été rapportées.

Crises convulsives

Des crises convulsives ont été signalées chez des patients traités par Eprex.

8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques

PATIENTS ATTEINTS D'INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE

L'analyse des études réalisées jusqu'ici indique qu'Eprex est généralement bien toléré, quelle que soit la voie d'administration. Les événements indésirables signalés sont des séquelles fréquentes de l'insuffisance rénale chronique et ne sont pas nécessairement attribuables au traitement par Eprex. Dans des études à double insu contrôlées par placebo et effectuées auprès de 335 patients atteints d'insuffisance rénale chronique (tant en pré-dialyse qu'en cours de dialyse), les événements indésirables ayant été signalés chez plus de 5 % des sujets traités par Eprex (n = 200) pendant la phase en insu sont les suivants:

Tableau 2

Événement indésirable	Eprex (n = 200)	Placebo (n = 135)
Hypertension	24,0 %	18,5 %
Céphalées	16,0 %	11,9 %
Arthralgie	11,0 %	5,9 %
Nausées	10,5 %	8,9 %
Œdème	9,0 %	10,4 %
Fatigue	9,0 %	14,1 %
Diarrhée	8,5 %	5,9 %
Vomissements	8,0 %	5,2 %
Douleurs thoraciques	7,0 %	8,8 %
Réaction cutanée au point d'injection	7,0 %	11,9 %
Asthénie	7,0 %	11,9 %
Étourdissements	7,0 %	12,6 %
Formation d'un caillot dans la fistule	6,8 %	2,3 %

SUJETS INFECTÉS PAR LE VIH ET TRAITÉS PAR LA ZIDOVUDINE

Les événements indésirables qui ont été signalés dans les essais cliniques d'Eprex chez les sujets infectés par le VIH et traités par la zidovudine concordaient avec l'évolution de l'infection par le VIH. Dans les essais à double insu, contrôlés par placebo d'une durée de trois mois auxquels ont participé environ 300 sujets infectés par le VIH et traités par la zidovudine, les événements indésirables dont l'incidence a été supérieure ou égale à 10 % chez les sujets traités par Eprex (n = 144) ou par le placebo sont les suivants:

Tableau 3

Événement indésirable	Eprex (n = 144)	Placebo (n = 153)
Pyrexie	38 %	29 %
Fatigue	25 %	31 %
Céphalées	19 %	14 %
Toux	18 %	14 %
Diarrhée	16 %	18 %
Éruption cutanée	16 %	8 %
Congestion respiratoire	15 %	10 %
Nausées	15 %	12 %
Essoufflements	14 %	13 %
Asthénie	11 %	14 %
Réaction cutanée au point d'injection	10 %	7 %
Étourdissements	9 %	10 %

Il n'y a pas eu de différence statistiquement significative entre les groupes thérapeutiques en ce qui concerne l'incidence des événements indésirables susmentionnés.

D'après l'incidence des infections opportunistes, le taux de mortalité, le taux sérique d'antigène p24 et la réplication du VIH dans des lignées de cellules infectées *in vitro*, le traitement par Eprex ne semble pas potentialiser l'évolution de l'infection par le VIH.

PATIENTS ATTEINTS DE CANCER

Les événements indésirables signalés au cours d'essais cliniques étudiant Eprex administré trois fois par semaine chez les patients atteints de cancer concordent avec les états pathologiques sous-jacents. Dans des études à double insu, contrôlées par placebo d'une durée allant jusqu'à trois mois chez 413 patients atteints de cancer, les événements indésirables dont l'incidence a été supérieure ou égale à 10 % chez les sujets traités par Eprex ou par le placebo sont les suivants:

Tableau 4

Événement indésirable	Eprex (n = 213)	Placebo (n = 200)
Nausées	23 %	29 %
Pyrexie	22 %	21 %
Asthénie	17 %	16 %
Fatigue	15 %	20 %
Vomissements	15 %	18 %
Diarrhée	15 %	9 %
Œdème	14 %	8 %
Étourdissements	10 %	9 %
Réaction cutanée au point d'injection	10 %	10 %
Constipation	10 %	9 %
Essoufflements	8 %	15 %*
Diminution de l'appétit	8 %	12 %
Douleur au tronc	8 %	12 %
Frissons	7 %	10 %

* Incidence significativement plus élevée chez les sujets traités par le placebo ($p = 0,030$).

En ce qui concerne l'incidence de ces événements indésirables, il n'y a eu aucune différence statistiquement significative entre les sujets traités par Eprex et les sujets traités par le placebo, à part les essoufflements, dont l'incidence a été plus élevée chez les sujets traités par le placebo que chez les sujets traités par Eprex.

Des accidents vasculaires thrombotiques peuvent survenir chez les patients atteints de cancer en raison de la maladie, des comorbidités ou du traitement. Une incidence accrue d'événements thrombo-emboliques a été rapportée chez des patients atteints de cancer recevant des ASE, y compris Eprex.

Dans le cadre d'un essai clinique contrôlé par placebo à double insu portant sur l'administration d'Eprex une fois par semaine pendant un maximum de quatre mois chez 333 patients atteints de cancer et évaluables pour l'innocuité, les événements indésirables ont été rapportés en utilisant les Critères communs de toxicité (CCT) du NCI. Le tableau ci-après montre les événements indésirables survenus à une incidence supérieure à 10 % tant chez des patients ayant reçu Eprex que chez ceux ayant reçu le placebo. Le profil d'innocuité d'Eprex administré une fois par semaine a été comparable à celui du placebo; les événements indésirables survenus dans les deux groupes concordent avec ceux que l'on pouvait attendre chez des patients atteints d'un cancer avancé ou en raison du traitement anticancéreux.

Tableau 5

Pourcentage de patients ayant participé à l'essai portant sur l'administration une fois par semaine et ayant rapporté des événements indésirables		
Catégorie des CCT	Eprex (n = 168)	Placebo (n = 165)
Événements indésirables (tous les grades)		
Fatigue	51 %	52 %
Nausées	35 %	30 %
Alopécie	25 %	29 %
Appareil neurosensoriel	23 %	23 %
Vomissements	20 %	16 %
Diarrhée – sans colostomie	20 %	22 %
Anorexie	18 %	19 %
Constipation	18 %	22 %
Dyspnée	16 %	22 %
Douleur	9 %	11 %
Anémie	8 %	13 %

D'après les données de survie comparables et les pourcentages de patients ayant reçu Eprex une fois par semaine et de patients ayant reçu le placebo dont le traitement a été interrompu en raison de décès (7 % p/r à 5 %), d'évolution de la maladie (7 % p/r à 8 %) ou d'événements indésirables (1 % p/r à 1 %), le résultat clinique des patients ayant été traités par Eprex a été comparable à celui des patients ayant reçu le placebo.

FUTURS OPÉRÉS

Emploi d'Eprex pour réduire l'exposition au sang allogénique

On a combiné les événements indésirables observés dans les groupes traités par Eprex (à la dose de 300 ou 100 UI/kg par jour ou de 600 UI/kg par semaine) et ceux traités par le placebo dans le cadre de quatre études de chirurgie orthopédique. Les événements indésirables signalés par au moins 10 % des sujets de n'importe quel groupe sont les suivants :

Tableau 6: Pourcentage de patients ayant signalé un événement indésirable^a

Événement indésirable	Eprex 300 ^b ou 100 ^c UI/kg par jour (n = 546)	Eprex 600 ^d UI/kg par semaine (n = 73)	Placebo (n = 250)
Pyrexie	45 %	47 %	52 %
Réaction cutanée au point d'injection	42 %	26 %	40 %
Nausées	37 %	45 %	34 %
Constipation	34 %	51 %	32 %
Vomissements	17 %	21 %	11 %
Douleur cutanée	17 %	5 %	19 %
Insomnie	14 %	21 %	11 %
Céphalées	13 %	10 %	9 %
Prurit	12 %	14 %	10 %
Étourdissements	10 %	11 %	9 %
Diarrhée	9 %	10 %	9 %
Infection urinaire	8 %	11 %	10 %
Œdème	8 %	11 %	8 %
Arthralgie	8 %	10 %	6 %
Rétention urinaire	7 %	11 %	7 %
Confusion	5 %	12 %	6 %
Flatulence	4 %	10 %	4 %
Anxiété	3 %	11 %	6 %

^a Tous les patients ayant participé aux études de chirurgie orthopédique, quel qu'ait été leur taux d'hémoglobine de départ.

^b 300 UI/kg par jour pendant 5 ou 10 jours avant la chirurgie, le jour de la chirurgie et pendant 3 ou 4 jours après la chirurgie (9, 14 ou 15 doses quotidiennes).

^c 100 UI/kg par jour pendant 10 jours avant la chirurgie, le jour de la chirurgie et pendant 4 jours après la chirurgie (15 doses quotidiennes).

^d 600 UI/kg une fois par semaine à partir de la 3^e semaine avant la chirurgie et le jour de la chirurgie (4 doses hebdomadaires).

Chaque événement indésirable a été signalé par une proportion similaire de sujets traités par Eprex et de sujets traités par le placebo.

Emploi d'Eprex en association avec l'autotransfusion

L'incidence des événements indésirables a été calculée à partir de cinq études à double insu, contrôlées par placebo et d'une étude à simple insu, en combinant tous les sujets traités par Eprex (n = 402), sans tenir compte de la dose administrée, et tous les sujets traités par le placebo (n = 242). Les événements indésirables dont l'incidence a été supérieure ou égale à 5 % chez les sujets traités par Eprex ou par le placebo sont les suivants :

Tableau 7

Événement indésirable	Eprex (n = 402)	Placebo (n = 242)
Fatigue	18,41 %	19,01 %
Étourdissements	12,19 %	13,64 %
Nausées	11,44 %	9,09 %
Céphalées	9,20 %	11,98 %
Asthénie	5,47 %	3,72 %
Diarrhée	3,48 %	7,02 %

En général, il n'y a eu aucune différence notable dans l'incidence des différents événements indésirables entre les sujets traités par Eprex et ceux traités par le placebo.

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques - enfants

Patients pédiatriques atteints d'insuffisance rénale chronique sous dialyse :

Eprex est généralement bien toléré chez les patients pédiatriques dialysés. Les événements indésirables signalés correspondent aux séquelles classiques des patients subissant une dialyse, et on n'a pas établi de lien entre ces événements et le traitement par Eprex. Dans le cadre d'essais cliniques à double insu portant sur 123 enfants dialysés, seul un événement indésirable, une myalgie, est survenu avec une fréquence supérieure statistiquement significative chez des patients traités par Eprex (20 %) par rapport à ceux ayant reçu un placebo (6 %), $p = 0,03$. Les événements indésirables rapportés chez plus de 5 % des patients traités par Eprex sont présentés au Tableau 8 ci-après :

Tableau 8

Événement indésirable	Eprex (n = 59)	Placebo (n = 64)
Hypertension	25,4 %	17,2 %
Vomissements	22,0 %	21,9 %
Céphalées	22,0 %	29,7 %
Myalgie	20,3 %	6,3 %
Douleurs abdominales	20,3 %	25,0 %
Infection de l'abord vasculaire	20,3 %	12,5 %
Péritonite	16,9 %	14,1 %
Fièvre	13,6 %	15,6 %
Prurit	11,9 %	3,1 %
Infection des voies respiratoires supérieures	11,9 %	14,1 %
Hyperkaliémie	11,9 %	10,9 %
Nausées	11,9 %	12,5 %
Pharyngite	10,2 %	7,8 %
Toux	10,2 %	9,4 %
Constipation	10,2 %	6,3 %
Douleurs thoraciques	10,2 %	3,1 %
Complications au niveau de l'abord vasculaire	10,2 %	6,3 %
Étourdissements	8,5 %	10,9 %
Convulsions	8,5 %	6,3 %
Hypotension	8,5 %	14,1 %
Symptômes pseudo-grippaux	8,5 %	6,3 %
Formation d'un caillot dans le cathéter d'abord	8,5 %	1,6 %
Thrombose de l'abord vasculaire	6,8 %	1,6 %
Pneumonie	6,8 %	3,1 %
Élévation de l'azote non protéique	5,1 %	0,0 %
Arthralgie	5,1 %	3,1 %
Hyperphosphatémie	5,1 %	1,6 %
Otite	5,1 %	1,6 %
Malaise	5,1 %	7,8 %

Parmi les événements indésirables signalés à une fréquence supérieure à 5 % chez les patients pédiatriques (Tableau 8) qui n'avaient pas été rapportés par les patients adultes auparavant, on compte : myalgie, douleurs abdominales, infection de l'abord vasculaire, péritonite, fièvre, prurit, infection des voies respiratoires supérieures, hyperkaliémie, pharyngite, toux, constipation, complication au niveau de l'abord vasculaire, convulsions, hypotension, symptômes pseudo-grippaux, thrombose de l'abord vasculaire, pneumonie, élévation de l'azote non protéique, hyperphosphatémie, otite, malaise.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Les événements indésirables suivants ont été rapportés à une incidence supérieure à 1 % mais inférieure à 5 %. Aucun événement indésirable n'a été rapporté à une incidence inférieure à 1 %.

Point d'administration : réaction au point d'injection

Organisme entier : frissons, rejet de greffe d'organe, complications de la dialyse, syncope, douleur liée à une incision, bouffées de chaleur, fatigue, œdème périphérique, œdème périorbitaire, œdème péri-buccal, douleur liée à l'abord, érythème au site d'abord, œdème au site d'abord, fuites de liquide par l'abord, cellulite au site d'abord

Cardiovasculaire : hypertension aggravée, insuffisance cardiaque

SNC/SNP : vertige, somnolence, paresthésie, migraine, encéphalopathie hypertensive

Affections endocriniennes : augmentation des glucocorticoïdes

Gastro-intestinal : hémorragie gastro-intestinale, augmentation de la salivation, gastro-entérite, trouble gastro-intestinal, gastrite, flatulence, dyspepsie, diarrhée, anorexie

Auditif/vestibulaire : otite moyenne, otalgie

Fréquence et rythme cardiaques : arrêt cardiaque

Hématologique : thrombocytémie, lymphœdème, ecchymose

Hépatique et biliaire : hépatite infectieuse

Métabolique/nutritionnel : hypokaliémie, hypocalcémie, hypercalcémie, augmentation de la SGPT, hypertriglycéridémie

Musculosquelettique : douleur aux membres, dorsalgie, douleur squelettique, trouble musculosquelettique, faiblesse musculaire, arthropathie

Myocardique/endocardique/péricardique : souffle cardiaque, trouble cardiaque

Affections psychiatriques : hallucinations

Reproduction : vaginite (femme), masse aux seins (hommes)

Mécanisme de résistance : sepsis, infection, infection virale, infection fongique

Respiratoire : sifflement, congestion des voies respiratoires supérieures, sinusite, épistaxis, dyspnée, bronchospasme, atélectasie

Peau et tissu sous-cutané : éruption, peau sèche, éruption maculopapulaire, folliculite, érythème, cellulite, acné

Affections des voies urinaires : urémie, infection urinaire, albuminurie

Affections vasculaires : syndrome de compression de la veine cave supérieure

Affections oculaires : conjonctivite, vision anormale

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Réactions immunitaires

Dans les rapports reçus après la commercialisation, de très rares cas d'érythroblastopénie ont été signalés avec des érythropoïétines recombinantes, y compris Eprex. De rares cas ont été rapportés chez des patients atteints d'hépatite C et traités avec de l'interféron et de la ribavirine en même temps qu'ils recevaient des ASE. L'utilisation des ASE n'est pas autorisée dans la prise en charge de l'anémie liée à l'hépatite C. Des anticorps antiérythropoïétine neutralisants ont été signalés chez la plupart de ces patients (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire](#)).

Affections hématologiques et du système lymphatique :

Des cas d'érythroblastopénie médiée par des anticorps de l'érythropoïétine et des cas de thrombocytémie ont été signalés.

Affections de la peau et des annexes cutanées :

Des effets indésirables cutanés graves, y compris des cas de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ou de nécrolyse épidermique toxique (NET) qui peuvent mettre la vie en danger ou être

mortels, ont été rapportés en association avec le traitement à l'époétine (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), **Appareil cutané, Réactions cutanées sévères**).

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.4 Interactions médicament-médicament

Rien n'indique que le traitement par Eprex modifie le métabolisme d'autres médicaments. Les médicaments qui diminuent l'érythropoïèse peuvent diminuer la réponse à Eprex.

Puisque la cyclosporine se lie aux globules rouges, il existe une possibilité d'interaction médicamenteuse. En cas d'administration concomitante d'Eprex et de cyclosporine, on doit surveiller la cyclosporinémie et modifier la dose de cyclosporine au besoin.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune interaction avec les examens de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

L'érythropoïétine (EPO) est une hormone glycoprotéique produite principalement par les reins en réponse à l'hypoxie et est le régulateur clé de la production de globules rouges. L'EPO participe à toutes les phases du développement des érythroïdes et a son effet principal au niveau des précurseurs érythroïdes. Une fois que l'EPO se lie à son récepteur de surface cellulaire, il active les voies de transduction du signal qui interfèrent avec l'apoptose et qui stimulent la prolifération des cellules érythroïdes. L'EPO humaine recombinante (époétine alfa), exprimée dans les cellules ovariennes de hamster chinois, a une séquence de 165 acides aminés identique à celle de l'EPO urinaire humaine; les 2 sont indiscernables sur la base d'essais fonctionnels. Le poids moléculaire apparent de l'érythropoïétine est de 32 000 à 40 000 daltons.

10.2 Pharmacodynamie

PATIENTS ATTEINTS D'INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE

Normalement, la production endogène de l'érythropoïétine est fonction du degré d'oxygénation des tissus. L'hypoxie et l'anémie augmentent généralement la production de l'érythropoïétine, qui, à son tour, stimule l'érythropoïèse. Chez le sujet sans insuffisance rénale chronique, le taux plasmatique d'érythropoïétine varie entre 0,01 et 0,03 U/mL et devient 100 à 1 000 fois plus élevé en cas d'hypoxie ou d'anémie. Par contraste, chez le patient atteint d'insuffisance rénale

chronique, la production de l'érythropoïétine est insuffisante et cette carence en érythropoïétine est la cause principale de son anémie.

On a démontré qu'Epex stimule l'érythropoïèse chez les patients qui ont une insuffisance rénale chronique et qui sont atteints d'anémie, tant chez ceux qui sont en dialyse que chez ceux qui n'ont pas besoin d'être dialysés régulièrement. La réponse à Epex se manifeste d'abord par une augmentation du nombre des réticulocytes dans les dix jours qui suivent son administration et ensuite par une augmentation du nombre des globules rouges, du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite, généralement dans les deux à six semaines.

En général, puisqu'il faut plusieurs jours pour que les progéniteurs érythroïdes parviennent à maturité et passent dans la circulation, une augmentation cliniquement significative de l'hématocrite ne s'observe pas dans un délai de moins de deux semaines et peut nécessiter jusqu'à six semaines chez certains patients. Une fois que l'hématocrite a atteint l'intervalle recommandé (entre 30 et 36 %), ce taux peut être maintenu par l'administration d'Epex sous réserve d'une absence de carence martiale et de maladies concomitantes.

La vitesse d'augmentation de l'hématocrite varie d'un sujet à l'autre et dépend de la dose d'Epex. Les doses thérapeutiques sont comprises approximativement entre 50 et 300 UI/kg trois fois par semaine. Parmi les autres facteurs ayant un effet sur la vitesse et l'importance de la réponse, citons les réserves en fer, l'hématocrite de départ et la présence de problèmes médicaux concomitants.

SUJETS INFECTÉS PAR LE VIH ET TRAITÉS PAR LA ZIDOVUDINE

Chez les sujets infectés par le VIH et traités par la zidovudine, la réponse à Epex se manifeste par une diminution des besoins transfusionnels et une augmentation de l'hématocrite. Chez les sujets infectés par le VIH, la capacité de réponse au traitement par Epex dépend du taux sérique d'érythropoïétine endogène avant le traitement. Les sujets qui sont infectés par le VIH, traités par la zidovudine et dont le taux sérique d'érythropoïétine endogène est inférieur ou égal à 500 mU/mL répondent au traitement par Epex. Ceux dont le taux sérique d'érythropoïétine endogène est supérieur à 500 mU/mL semblent ne pas répondre au traitement par Epex. Chez les sujets infectés par le VIH et traités par la zidovudine, il est probable que le taux sérique d'érythropoïétine endogène soit lié à la gravité de la détérioration induite par la zidovudine au niveau des progéniteurs érythroïdes dans la moelle osseuse.

PATIENTS ATTEINTS DE CANCER

Dans le cancer, l'anémie peut être liée à l'effet des agents chimiothérapeutiques administrés concomitamment. On a démontré qu'Epex, administré trois fois par semaine, augmente le taux d'hémoglobine et diminue les besoins transfusionnels des patients anémiques atteints de cancer (après le premier mois de traitement). De plus, on a démontré qu'Epex administré une fois par semaine augmente l'hémoglobine et réduit les besoins transfusionnels des patients anémiques atteints de cancer après le premier mois de traitement (aux mois 2, 3 et 4).

Dans une série d'essais cliniques menés auprès de 413 patients anémiques atteints de cancer recevant Epex trois fois par semaine et dont 289 sujets suivaient une chimiothérapie cyclique,

le taux sérique d'érythropoïétine endogène était inférieur ou égal à 150 mU/mL chez environ 75 % des sujets et supérieur à 500 mU/mL chez environ 5 % des sujets. Chez les sujets suivant une chimiothérapie cyclique, il n'y a pas eu de rapport statistiquement significatif entre la réponse au traitement par Eprex et le taux sérique d'érythropoïétine endogène de départ; cependant, il est déconseillé de traiter les patients dont le taux sérique d'érythropoïétine est très élevé (p. ex. > 200 mU/mL).

Lors d'un essai portant sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie au cours duquel on a comparé les schémas posologiques de 150 UI/kg trois fois par semaine et de 40 000 UI une fois par semaine chez des sujets sains (n = 6 par groupe) et chez des sujets anémiques atteints de cancer (n = 9 par groupe), les profils de temps d'évolution au niveau du pourcentage des réticulocytes, du taux d'hémoglobine et du nombre total des globules rouges ont été semblables entre les deux schémas posologiques chez les sujets sains et chez les sujets anémiques atteints de cancer. Les ASC des paramètres pharmacodynamiques respectifs ont été comparables entre les schémas posologiques de 150 UI/kg trois fois par semaine et 40 000 UI une fois par semaine chez les sujets sains ainsi que chez les sujets anémiques atteints de cancer, bien que l'augmentation du taux d'hémoglobine et du nombre des globules rouges ait été légèrement inférieure chez les patients anémiques atteints de cancer à celle observée chez les sujets sains (d'après l'ASC de l'hémoglobine et des globules rouges tout au long de la période de l'étude).

Les ASE sont des facteurs de croissance qui stimulent principalement la production de globules rouges. Les récepteurs de l'érythropoïétine peuvent s'exprimer à la surface de diverses cellules tumorales.

FUTURS OPÉRÉS

Emploi d'Eprex pour réduire l'exposition au sang allogénique

Les sujets qui subissent une chirurgie majeure programmée ont souvent besoin d'allogreffe pendant et après leur chirurgie à cause des pertes de sang peropératoires et postopératoires. On a démontré que, chez les patients dont le taux d'hémoglobine avant traitement est supérieur à 100 g/L mais inférieur ou égal à 130 g/L, Eprex diminue le risque d'allogreffe et accélère la récupération érythrocytaire (en augmentant le taux d'hémoglobine, l'hématocrite et le nombre des réticulocytes).

Emploi d'Eprex en association avec l'autotransfusion

On a démontré qu'Eprex stimule la production des globules rouges et permet ainsi de limiter la baisse de l'hématocrite et d'augmenter le volume de sang pouvant être préalablement prélevé chez les adultes qui doivent subir une chirurgie majeure programmée et qui ne pourront vraisemblablement pas fournir tout le volume de sang dont ils auront besoin durant la période périopératoire. Les effets les plus marqués s'observent chez les patients dont l'hématocrite est faible ($\leq 39\%$).

Réponses hématologiques

Chez des volontaires sains recevant des doses de 40 000 UI administrées une fois par semaine dans le cadre d'études de quatre semaines, les valeurs de C_{max} étaient six fois supérieures et les valeurs d'ASC_(0-168h) trois fois supérieures à celles obtenues avec un schéma posologique de

150 UI/kg trois fois par semaine. L'augmentation moyenne des taux d'hémoglobine était comparable pour les posologies de 150 UI/kg trois fois par semaine ($3,1 \pm 0,86$ g/dL) et de 40 000 UI une fois par semaine ($3,1 \pm 0,84$ g/dL). Au cours de la période d'étude d'un mois, on a constaté que les profils chronologiques d'évolution du taux d'hémoglobine et du nombre total de globules rouges étaient semblables dans les deux schémas posologiques.

Cependant, on a signalé des différences statistiquement significatives entre les hommes et les femmes en ce qui concerne les paramètres de réponse pharmacodynamique de l'ASC_{Hb} et de l'ASC_{GR} à la posologie de 40 000 UI une fois par semaine. Les conséquences cliniques de ces différences n'ont pas été étudiées puisque les volontaires sains n'étaient pas des sujets qui devaient subir une intervention chirurgicale. Lorsque les données démographiques correspondant aux posologies de 40 000 UI administrées une fois par semaine et de 150 UI/kg administrées trois fois par semaine étaient analysées séparément ou combinées et stratifiées par sexe, une différence pondérale significative entre hommes et femmes a été constatée dans chaque groupe de traitement. La posologie doit être individualisée selon un ratio UI/kg (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Pharmacodynamie non clinique

Le Tableau 9 résume l'activité biologique de l'époétine alfa *in vitro*.

Tableau 9

<u>Système étudié</u>	<u>Espèce</u>	<u>Concentrations étudiées</u>	<u>Observations</u>
Incorporation de fer dans des cellules médullaires cultivées	Rat	0,5 à 5 UI/mL	Augmentation de l'incorporation de ⁵⁹ Fe dans l'hème des cellules traitées à l'époétine alfa. Courbe dose-réponse identique à celle de l'u-HuEPO.
Formation des CFU-E	Souris	0,075 à 0,75 UI/mL	Le nombre de CFU-E a augmenté proportionnellement à la dose d'époétine alfa.
Formation des BFU-E	Souris	0,1 à 3 UI/mL	Le nombre de BFU-E a augmenté en fonction de la dose d'époétine alfa.
Formation des BFU-E	Humain	0,5 à 3 UI/mL	L'époétine alfa a pu soutenir la croissance et la différenciation des progéniteurs érythroïdes humains.
Activité du CSF	Souris	10 UI/mL	L'époétine alfa n'a pas augmenté la formation des colonies non érythrocytaires.
Activation des BFU	Humain	0,63 et 1,25 UI/mL	L'époétine alfa n'a eu aucun effet sur l'activation des BFU dans les mononucléaires humains.
Formation des mégacaryocytes	Souris	Jusqu'à 3,2 UI/mL	L'époétine alfa a augmenté le nombre de mégacaryocytes dans les cellules médullaires cultivées de souris.
Dosage radio-immunologique	Antisérums de lapin (U/anti-U) (R/anti-U) (R/anti-R)		Courbes parallèles semblant indiquer que l'époétine alfa et l'u HuEPO sont identiques.
Utérus non gravide	Rat	10 à 1 000 UI/mL	Par rapport au véhicule, aucun effet significatif sur les contractions spontanées.
Utérus gravide	Rat	10 à 1 000 UI/mL	Aucune différence significative entre le médicament et le véhicule quant aux effets sur les contractions spontanées ou provoquées par l'oxytocine.
Iléon	Cobaye	10 à 1 000 UI/mL	À la dose de 1 000 UI/mL, l'époétine alfa a parfois produit des contractions iléales.
Trachée	Cobaye	10 à 1 000 UI/mL	Aucun effet sur la tension au repos ni sur la réponse à l'histamine.
Canal déférent	Cobaye	10 à 1 000 UI/mL	Aucun effet sur la réponse à l'adrénaline exogène.
Oreillettes	Cobaye	10 à 1 000 UI/mL	Aucune différence entre le médicament et le véhicule quant à la force contractile et la fréquence.
Sang	Lapin	10 à 1 000 UI/mL	Aucune augmentation de l'hémolyse dans le sang des lapins traités <i>in vitro</i> .

Dans les essais de pharmacologie générale *in vivo*, l'époétine alfa, administrée à des doses allant jusqu'à 1 000 UI/mL, n'a pas exercé d'action pharmacologique sur le système cardiorespiratoire, sur les muscles lisses isolés ni sur la coagulation.

De plus, dans les dosages radio-immunologiques effectués avec divers antisérums, l'époétine alfa a réagi de la même façon que l'érythropoïétine urinaire (u-HuEPO). L'u-HuEPO et l'époétine alfa, son équivalent recombinant, semblent indifférenciables en ce qui concerne les paramètres de réactivité biologique et immunologique mesurés par ces méthodes. Le Tableau 10 résume l'activité biologique de l'époétine alfa *in vivo*.

Tableau 10

<u>Système étudié</u>	<u>Espèce</u>	<u>Doses étudiées</u>	<u>Observations</u>
Polyglobulie exhypoxique	Souris	1,5 UI/mL	L'époétine alfa a augmenté l'hématopoïèse.
Hématocrite	Souris	50 à 1 500 UI/kg i.p.	L'époétine alfa a causé une augmentation de l'hématocrite qui, aux doses de 150 UI/kg et plus, a été statistiquement significative.
Néphrectomie partielle	Rat	10 UI i.m. par jour 5 jours par sem. pendant 2 sem.	Par rapport au véhicule, l'époétine alfa a causé une augmentation de l'hématocrite.
Hématocrite	Chien	280 et 2 800 UI/kg i.v.	Par rapport au véhicule, l'époétine alfa a causé une augmentation de l'hématocrite, du nombre de réticulocytes et du nombre d'érythrocytes en fonction de la dose.
Effet de la r-HuEPO sur le nombre des plaquettes	Souris	300 à 1 200 UI/kg i.p. par jour pendant 5 jours	Augmentation de l'hématocrite, mais aucun effet sur le nombre des plaquettes. Augmentation du nombre des mégacaryocytes dans la rate.
Anémie provoquée par le melphalan	Chien	100 et 300 UI/kg	L'époétine alfa atténue l'anémie provoquée par le melphalan, comme le démontre la prévention de la diminution des érythrocytes et des réticulocytes.
Propulsion intestinale de farine de charbon	Souris	20 à 2 000 UI/kg i.v.	Aucun effet significatif.
Fonction rénale	Rat	20 à 2 000 UI/kg i.v.	Aucun effet significatif sur le volume urinaire ni sur les électrolytes urinaires.
Coagulation sanguine	Rat	20 à 2 000 UI/kg i.v.	Aucun effet sur le temps de prothrombine, sur le temps de céphaline activé ni sur le temps de recalcification.
Fibrinolyse	Rat	20 à 2 000 UI/kg i.v.	Aucun effet significatif sur le temps de lyse des euglobines.
Système cardiorespiratoire	Chien anesthésié	20 à 2 000 UI/kg i.v.	Aucune altération significative de la tension artérielle, de la fréquence cardiaque, de l'ECG, du débit sanguin ni de la fréquence respiratoire.
Système cardiorespiratoire	Chien conscient	20 à 2 000 UI/kg i.v.	Aucune différence significative entre le médicament et le véhicule pour ce qui est de la tension artérielle, de la fréquence cardiaque et de l'ECG.

Système nerveux central	Souris	20 à 2 000 UI/kg i.v.	Aucun effet sur le comportement général, sur la coordination motrice, sur les contorsions provoquées par l'acide acétique ni sur l'effet anticonvulsivant de l'hexobarbital pendant le sommeil. Aucun effet statistiquement significatif sur l'activité locomotrice. À la dose de 2 000 UI/kg, diminution significative de la température corporelle 4 heures après le traitement.
Système nerveux central	Rat	20 à 2 000 UI/kg i.v.	Aucun effet sur le seuil de la douleur ni sur les réflexes spinaux mono- ou polysynaptiques. Aucun effet antipyrétique.
Système nerveux central	Lapin	20 à 2 000 UI/kg i.v.	Aucun effet sur l'EEG.

Dans les essais de pharmacologie générale *in vivo*, l'époétine alfa, administrée à des doses allant jusqu'à 2 000 UI/kg, n'a pas exercé d'action pharmacologique significative. Le seul effet pharmacologique noté a été une diminution de la température corporelle chez la souris après l'administration intraveineuse de l'époétine alfa à la dose de 2 000 UI/kg. Puisque cette dose est supérieure à la dose cliniquement efficace (20 à 500 UI/kg i.v.), ce problème ne devrait pas se poser en clinique. Par conséquent, selon les résultats des essais dans divers systèmes pharmacologiques, l'époétine alfa ne semble pas exercer d'action pharmacologique significative qui pourrait nuire à son innocuité en clinique.

10.3 Pharmacocinétique

Chez les sujets sains, une augmentation proportionnelle à la dose des concentrations sériques d'époétine alfa a été observée après l'administration intraveineuse de 150 et 300 UI/kg, trois fois par semaine. L'administration de doses uniques de 300 à 2 400 UI/kg d'époétine alfa par voie sous-cutanée a entraîné 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 visant à explorer la prolongation de l'intervalle posologique (40 000 UI une fois par semaine et 80 000, 100 000, et 120 000 UI toutes les deux semaines), une relation linéaire mais non proportionnelle à la dose a été observée entre la C_{max} moyenne et la dose, et entre l'ASC moyenne et la dose à l'état d'équilibre.

Quand on administre Eprex par voie intraveineuse à des patients atteints d'insuffisance rénale chronique, il est éliminé à une vitesse qui concorde avec la cinétique de premier ordre, sa demi-vie dans la circulation variant entre 4 et 13 heures chez les adultes et entre 6,2 et 8,7 heures chez les patients pédiatriques. Aux doses thérapeutiques, on peut déceler l'érythropoïétine dans le plasma pendant au moins 24 heures. En ce qui concerne la demi-vie, il n'y a pas de différence apparente entre les adultes non dialysés dont le taux sérique de créatinine est supérieur à 264 $\mu\text{mol/L}$ (3 mg/dL) et les adultes sous dialyse. Chez les volontaires sains, la demi-vie d'Eprex en solution stérile administrée par voie intraveineuse est d'environ 20 % plus courte que chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique.

Après l'administration sous-cutanée d'Epex à des patients atteints d'insuffisance rénale chronique et à des patients sans insuffisance rénale chronique, son taux sérique atteint son maximum après 5 à 24 heures et diminue lentement par la suite. Par rapport à l'administration intraveineuse, Epex est absorbé plus lentement lorsqu'il est administré par voie sous-cutanée et son taux sérique, qui se maintient pendant 48 heures, est donc plus faible. Après administration sous-cutanée, l'ASC₀₋₄₈ est estimée à environ 15 % de celle par voie intraveineuse, et ce, à dose égale.

Chez les sujets sains, on n'a pas signalé d'accumulation marquée d'époétine alfa dans le cadre d'études cliniques. Des taux sanguins comparables sont obtenus après la première injection et les injections suivantes chez les sujets sains, traités par des doses multiples. La demi-vie chez ces sujets était estimée à environ 24 heures. La biodisponibilité de l'époétine alfa administrée par voie sous-cutanée représente environ 20 % de celle de l'époétine alfa administrée par voie intraveineuse.

Malgré ces différences, l'effet d'Epex sur les paramètres hématologiques reste proportionnel à la dose quelle que soit la voie d'administration.

Dans le cadre d'un essai de phase I portant sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie, au cours duquel on a comparé un schéma posologique de 150 UI/kg administrées par voie sous-cutanée trois fois par semaine à un schéma posologique de 40 000 UI administrées par voie sous-cutanée une fois par semaine chez des sujets sains, on a estimé les paramètres suivants au moyen de données corrigées pour tenir compte de la concentration d'érythropoïétine endogène avant la dose durant la semaine 4 : les C_{max} moyennes (ÉT) ont été respectivement de 191 (100,1) et de 785 (427,3) mUI/mL; les C_{min} moyennes (ÉT) ont été respectivement de 39 (17,9) et de 13 (9,5) mUI/mL; et les t_{1/2} moyennes ont été respectivement de 31,8 et de 39,3 heures une fois les schémas posologiques de 150 UI/kg trois fois par semaine (n = 24) et de 40 000 UI une fois par semaine (n = 22) administrés (voir Tableau 11). D'après une comparaison des ASC, la biodisponibilité de l'époétine alfa suivant l'administration du schéma posologique de 40 000 UI une fois par semaine par rapport à celui de 150 UI/kg trois fois par semaine a été de 176 %.

Tableau 11 : Paramètres pharmacocinétiques des sujets sains de l'étude EPO-PHI-370

	C _{max} (mUI/mL)	C _{min} (mUI/mL)	t _{1/2} (h)
150 IU/kg trois fois par semaine (n = 24)	191 (100,1)	39 (17,9)	31,8
40 000 IU une fois par semaine (n = 22)	785 (427,3)	13 (9,5)	39,3
Données de l'étude EPO-PHI-370			

Dans le cadre d'un autre essai de phase I portant sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie, on a estimé les paramètres pharmacocinétiques au moyen de données corrigées pour tenir compte de la concentration d'érythropoïétine endogène avant la dose en comparant un schéma posologique de 150 UI/kg administré trois fois par semaine à un schéma posologique de 40 000 UI une fois par semaine chez des sujets sains (n = 6 par groupe) et

chez des sujets anémiques atteints de cancer (n = 9 par groupe). Les paramètres moyens respectifs (ÉT) pour les schémas posologiques de 150 UI/kg trois fois par semaine et de 40 000 UI une fois par semaine chez des sujets sains ont été les suivants : C_{max} : 163 (53,6) et 1 036 (237,9) mUI/mL; C_{min} : 29 (10,4) et 9,2 (5,71) mUI/mL; t_{max} : 9,0 (3,29) et 21 (7,1) heures; t_{1/2} : 25,2 (6,76) [n = 4] et 28,9 (7,98) heures; CL/F : 31,2 (11,48) et de 12,6 (3,05) mL/h/kg. Les paramètres moyens respectifs (ÉT) pour les schémas posologiques de 150 UI/kg trois fois par semaine et de 40 000 UI une fois par semaine chez des sujets anémiques atteints de cancer ont été les suivants : C_{max} : 263 (179,1) et 931 (596,9) mUI/mL; C_{min} : 54 (41,8) et 34 (32,3) mUI/mL; t_{max} : 8,3 (8,58) et 43 (16,0) heures; t_{1/2} : 29,9 (2,43) [n = 4] et 22,9 (7,55) [n = 7] heures; CL/F : 45,8 (58,81) et 11,3 (6,45) mL/h/kg (voir Tableau 12). Les paramètres pharmacocinétiques de l'époétine alfa ont été semblables chez les sujets anémiques atteints de cancer et chez les sujets sains.

Tableau 12 : Paramètres pharmacocinétiques des sujets sains et des sujets anémiques atteints de cancer de l'étude PHI 377

	C _{max} (mUI/mL)	C _{min} ^b (mUI/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	CL/F (mL/h/kg)
Sujets sains					
150 UI/kg trois fois par semaine (n = 6) ^a	163 (53,6)	29 (10,4)	9,00 (3,29)	25,2 (6,76) [n = 4]	31,2 (11,48)
40 000 UI une fois par semaine (n = 6)	1 036 (237,9)	9,2 (5,71)	21,0 (7,10)	28,9 (7,98)	12,6 (3,05)
Sujets anémiques atteints de cancer					
150 UI/kg trois fois par semaine (n = 9) ^a	263 (179,1)	54 (41,8)	8,3 (8,58)	29,9 (2,43) [n = 4]	45,8 (58,81)
40 000 UI une fois par semaine (n = 9)	931 (596,9)	34 (32,3)	43 (16,0)	22,9 (7,55) [n = 7]	11,3 (6,45)
Données de l'étude PHI 377					

^a « n » tel qu'indiqué, sauf indication contraire

^b La C_{min} a été estimée en faisant la moyenne hebdomadaire des concentrations sériques prédozes pendant l'étude

Cependant, le degré de variabilité associé aux paramètres pharmacocinétiques a été supérieur chez les patients anémiques atteints de cancer.

Pharmacocinétique non clinique

Absorption

Dans les premières études de la pharmacocinétique et du métabolisme de l'époétine alfa exogène chez l'animal, son administration s'est faite par voie intraveineuse. Par conséquent, la vitesse et l'étendue de son absorption n'ont pas été étudiées. Cependant, on a montré, dans un modèle de lapin urémique, que l'époétine alfa marquée à l'iode 125 était presque complètement absorbée à partir de la cavité péritonéale vide.

Dans une étude à doses multiples chez le macaque cynomolgus, le taux sérique d'époétine alfa a été plus élevé par rapport à la valeur de départ après l'administration sous-cutanée de 1 000 UI/kg, la seule dose administrée par cette voie. L'époétine alfa a été absorbée lentement

à partir du point d'injection; la baisse de son taux sérique a donc été beaucoup plus lente que celle observée après son administration intraveineuse. Dans la partie sur la pharmacologie clinique humaine, on examine ces observations et leur intérêt sur le plan clinique en comparant la cinétique de l'époétine alfa après son administration par voies intraveineuse et sous-cutanée.

Distribution

Dans des études chez le rat dans lesquelles on a utilisé des techniques de marquage isotopique, les concentrations tissulaires de radioactivité après l'administration intraveineuse d'époétine alfa marquée à l'iode 125 ont été les plus élevées dans la moelle osseuse, la rate et les reins.

Parmi les autres organes dans lesquels on a décelé de la radioactivité (en plus du plasma), il y a l'hypophyse, les poumons, le foie et les glandes surrénales.

Dans la glande thyroïde, le taux de radioactivité a augmenté avec le temps. Cette augmentation a été attribuée à la fixation de l'iode 125 libre, laquelle était prévisible puisqu'on n'avait pas pris de mesures pour empêcher cette fixation dans la glande thyroïde.

Au départ, le volume de distribution de l'époétine alfa marquée à l'iode 125 et administrée par voie intraveineuse était proche de celui du volume plasmatique.

On a examiné la distribution de l'époétine alfa exogène chez le rat par autoradiographie du corps entier et par contrôle de son taux dans les divers tissus.

Dans les expériences d'autoradiographie du corps entier, on a sacrifié les animaux 0,5, 1, 4 et 24 heures après le traitement. Le taux le plus élevé de radioactivité a été décelé dans la moelle osseuse 30 minutes après le traitement. Le taux de radioactivité était aussi relativement élevé dans la glande thyroïde, le sang, le cortex du rein, la rate, les poumons, le foie et les glandes surrénales. Il n'y avait presque aucune activité dans le cerveau, le tube digestif, les muscles et la moelle épinière. La distribution de la radioactivité était similaire 30 minutes et une heure après le traitement. Dans tous les tissus, sauf la glande thyroïde, la radioactivité est revenue à son taux de départ 24 heures après le traitement.

Ces observations concordaient très bien avec le taux de radioactivité mesuré dans les divers tissus des animaux sacrifiés 0,5, 1, 4, 8 et 24 heures après le traitement. Trente minutes après le traitement, le taux le plus élevé de radioactivité a été décelé dans la moelle osseuse. Il y avait aussi un taux élevé de radioactivité 30 minutes après le traitement dans la rate et les reins, puis, par ordre décroissant, dans l'hypophyse, le foie et les glandes surrénales. Dans ces organes, la radioactivité a diminué avec le temps parallèlement au taux de radioactivité dans le plasma. Cependant, le taux de radioactivité était faible dans le cerveau, le thymus, la peau et les ganglions mésentériques. Aucune radioactivité n'a été décelée dans les érythrocytes aux divers temps de mesure.

Dans la glande thyroïde, le taux de radioactivité a augmenté au cours des 24 heures de l'étude. Cette augmentation a été attribuée à la fixation de l'iode 125 libre, ce qui était prévisible puisqu'on n'avait pas pris de mesures pour empêcher cette fixation dans la glande thyroïde.

Puisque l'érythropoïétine est le principal régulateur de l'érythropoïèse, il n'est pas surprenant que l'époétine alfa marquée soit passée rapidement à la moelle osseuse.

Au départ, le volume de distribution de l'époétine alfa iodée et administrée par voie intraveineuse était proche de celui du volume plasmatique. Par la suite, l'hormone marquée a été éliminée du plasma en deux phases. En utilisant de l'albumine marquée comme marqueur de l'espace vasculaire, on a observé que l'accumulation d'époétine alfa marquée à l'iode 125 était insuffisante dans le foie, les reins, la rate et la moelle osseuse pour expliquer la composante initiale de la courbe de disparition plasmatique. Ainsi, cette composante s'expliquerait par la distribution de l'hormone entre le plasma et l'espace extravasculaire, duquel elle a été éliminée par la suite.

Métabolisme

Le métabolisme de l'époétine alfa endogène et de l'époétine alfa exogène se produirait surtout dans le foie. Selon les études chez le rat, cela s'explique par le fait que l'hormone désialylée est éliminée très efficacement par les récepteurs du galactosyl du foie. Par conséquent, l'hormone désialylée est séquestrée en grande partie dans le foie, où elle est ensuite rapidement catabolisée en petits produits non identifiés qui sont libérés dans le plasma puis excrétés par les reins.

Les données sur l'excrétion urinaire confirment la clairance hépatique observée chez le rat. Environ 90 % de la dose administrée a été récupérée dans les urines, mais seulement environ 3 % de celle-ci constituait une substance immunoréactive.

L'érythropoïétine endogène est synthétisée comme une proforme dont la tête, composée de 27 acides aminés, est fabriquée au cours de la sécrétion. D'un poids moléculaire d'environ 34 000 daltons, l'hormone biologiquement active est fortement glycosylée et particulièrement riche en résidus d'acide sialique. Les résidus d'acide sialique ne sont pas nécessaires à l'expression de son activité biologique *in vitro*, mais ils le sont *in vivo*. En effet, ils empêchent l'hormone d'être éliminée trop tôt de la circulation. Une réduction de la teneur de l'hormone en acide sialique se traduit par une réduction considérable de sa demi-vie biologique. Cela s'explique par le fait que l'hormone désialylée est éliminée très efficacement par les récepteurs du galactosyl du foie. Ces aspects du métabolisme de l'érythropoïétine ont été examinés, et les données obtenues chez le rat sont décrites ci-dessous.

À la suite de l'administration d'époétine alfa désialylée et marquée à l'iode 125 à des rats Sprague-Dawley mâles, seulement 24 % de la substance a été récupérée dans le plasma comme radioactivité précipitable dans l'acide trichloroacétique moins de deux minutes après l'injection, et 96 % de l'hormone a été éliminée du plasma avec une demi-vie de deux minutes. La radioactivité acido-précipitable dans le foie a augmenté au fur et à mesure que la radioactivité acido-précipitable dans le plasma a diminué. Lors de l'accumulation maximale, 87 % de la radioactivité acido-précipitable était séquestrée dans le foie.

À la suite de la fixation de la protéine radiomarquée par le foie, il y a eu une augmentation rapide de la radioactivité intracellulaire acido-soluble puis, environ 14 minutes plus tard, une augmentation similaire de la radioactivité acido-soluble dans le plasma.

La clairance et l'accumulation hépatique rapides de l'érythropoïétine désialylée ont été inhibées par le mannane de levure asialo-orosomucoïde, mais non par le mannane de levure orosomucoïde ni le sulfate de dextran 500. Ainsi, sa fixation par le foie serait réglée en partie par les récepteurs du galactosyl des cellules hépatiques. L'oxydation de l'hormone désialylée a rétabli sa récupération et sa clairance plasmatiques au niveau de celles de l'époétine alfa, mais elle l'a rendue biologiquement inactive. On ne connaît pas encore les autres déterminants servant peut-être de lieux de reconnaissance pour le métabolisme de l'époétine alfa.

On a aussi étudié le métabolisme en incubant de l'époétine alfa marquée à l'iode 125 avec divers homogénats tissulaires de rat à 37 °C. Presque 100 % de la radioactivité ajoutée a été récupérée de la fraction précipitable par l'acide trichloroacétique dans le foie, la rate et les muscles à tous les moments d'échantillonnage (0, 0,5, 1, 2 et 4 heures). Dans les reins, cependant, la radioactivité acido-précipitable a diminué avec le temps, et le taux de récupération, quatre heures après le début de l'incubation, a été de 80,7 %.

La récupération de la radioactivité immunoréactive a diminué au cours de l'expérience dans tous les tissus incubés à 37 °C. Dans les reins et le foie, la diminution a été relativement rapide.

L'utilisation de l'hormone intacte, et non de l'époétine alfa désialylée, dans ces études *in vitro* a probablement influencé la vitesse à laquelle l'époétine alfa a été métabolisée. De plus, bien que les résultats *in vitro* impliquent le rein comme organe métabolique chez le rat, il faut que l'époétine alfa s'accumule dans les cellules rénales pour que cet organe joue un rôle d'inactivation *in vivo*.

Élimination

Les données sur l'excrétion urinaire de l'époétine alfa marquée à l'iode 125 ont confirmé les observations sur la clairance hépatique présentées ci-dessus. On a comparé l'excrétion de la radioactivité dans les urines et les fèces de rats normaux et de rats partiellement néphrectomisés. Chez les rats normaux, 86,9 % et 5,7 % de la dose avait été excrétée respectivement dans les urines et les fèces 96 heures après le traitement. Seulement 5,6 % de la dose a été récupérée dans la fraction précipitable par l'acide trichloroacétique dans les urines, et seulement 2,8 % de la dose totale a été trouvée comme radioactivité immunoréactive dans les urines. Chez les rats partiellement néphrectomisés, 81,5 % et 4,8 % de la dose totale avait été excrétée respectivement dans les urines et les fèces pendant le même temps.

L'excrétion a été légèrement retardée par rapport à celle des rats normaux. Dans les urines, la radioactivité acido-précipitable représentait respectivement 3,6 % et 3,3 % de la dose.

La teneur en érythropoïétine des urines de 24 heures a été mesurée chez un certain nombre de sujets malades et de sujets sains. Un faible taux moyen d'érythropoïétine a été observé dans la polyglobulie essentielle (< 10 mU/mL) et dans l'anémie associée à l'urémie (< 16 mU/mL) et à la polyarthrite rhumatoïde (< 20 mU/mL). Un taux plus élevé a été observé en association avec la polyglobulie hypoxique et l'anémie (> 75 mU/mL) dues à une carence en fer (80 mU/mL), à des pertes de sang (> 100 mU/mL) et à une hypoplasie médullaire (anémie aplasique; > 14 000 mU/mL). Ainsi, l'excrétion urinaire de l'érythropoïétine endogène intacte contribuerait aussi minimalement à la clairance générale de l'hormone chez l'être humain dans des conditions normales.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants** : Le profil pharmacocinétique d'Epex chez les enfants et les adolescents semble être comparable à celui observé chez les adultes. Il n'existe que des données limitées concernant les nouveau-nés.
- **Personnes âgées** : Aucune donnée n'est disponible.
- **Sexe** : Aucune donnée n'est disponible.
- **Origine ethnique** : Aucune donnée n'est disponible.
- **Insuffisance hépatique** : L'innocuité d'Epex n'a pas été établie chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.
- **Insuffisance rénale** : Selon les renseignements obtenus jusqu'ici, l'emploi d'Epex chez les patients en pré-dialyse n'accélère pas l'évolution de l'insuffisance rénale.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver entre 2° et 8° C. Tenir à l'abri de la lumière. **Ne pas congeler. Ne pas agiter.**

Quand la seringue préremplie est sur le point d'être utilisée, elle peut être sortie du réfrigérateur et gardée à température ambiante (pas plus de 25 °C) pendant une seule période de sept jours au maximum.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Si le traitement se fait à domicile, le patient doit être bien informé de l'importance de se débarrasser convenablement du matériel utilisé pour l'injection et de ne pas réutiliser les aiguilles, les seringues ni les restants de médicament. Le patient doit disposer d'un récipient résistant à la perforation pour l'élimination des seringues et des aiguilles usagées. Une fois ce récipient plein, le patient doit le jeter selon les directives du médecin.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : EPREX®

Nom chimique : époétine alfa

Formule moléculaire et masse moléculaire : Environ 30 400 daltons après glycosylation complète (environ 18 000 daltons pour la chaîne peptidique).

Formule développée : Chaîne peptidique de 165 acides aminés. Séquence identique à celle de l'érythropoïétine urinaire humaine.

Propriétés physicochimiques : Le produit en vrac est un liquide incolore et transparent ayant un pH de $6,9 \pm 0,3$ à $23 \text{ °C} \pm 5 \text{ °C}$ et se composant d'époétine alfa et d'un tampon.

Caractéristiques du produit

L'époétine alfa est une hormone glycoprotéique purifiée d'origine ADN recombinant qui stimule l'érythropoïèse. Elle est produite à partir de cellules ovariennes de hamsters chinois qui ont été transfectées avec le gène codant pour l'érythropoïétine.

EPREX® (époétine alfa) se présente sous forme de liquide stérile et incolore et s'administre par voie intraveineuse (i.v.) ou sous-cutanée (s.c.).

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Insuffisance rénale chronique

La réponse à Eprex (époétine alfa) a été concordante dans toutes les études. En présence de réserves en fer suffisantes (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), **Surveillance et examens de laboratoire**, **Bilan ferrique**), le temps qu'il faut pour atteindre l'hématocrite cible est fonction de l'hématocrite de départ et de la vitesse d'augmentation de l'hématocrite.

La vitesse d'augmentation de l'hématocrite dépend de la dose d'Eprex et varie d'un sujet à l'autre. Dans les essais cliniques, aux doses de départ de 50 à 150 UI/kg trois fois par semaine, la vitesse moyenne d'augmentation de l'hématocrite a été comme suit :

Tableau 13 : Augmentation de l'hématocrite

Dose de départ, i.v. 3 fois par semaine	Hématocrite - points de pourcentage par jour	Hématocrite - points de pourcentage toutes les 2 semaines
50 UI/kg	0,11	1,5
100 UI/kg	0,18	2,5
150 UI/kg	0,25	3,5

Dans cette gamme de doses, environ 95 % des sujets ont réagi par une augmentation cliniquement significative de l'hématocrite. Après environ deux mois de traitement, presque tous les sujets étaient devenus transfuso-indépendants. Une fois l'hématocrite cible atteint, on a individualisé la dose d'entretien.

Patients adultes dialysés

Au total, 1 010 dialysés anémiques ont été traités par Epex par voie intraveineuse dans 13 études cliniques, ce qui équivaut à 986 années-malades de traitement. Dans les trois plus grosses études, la dose médiane d'entretien nécessaire pour maintenir l'hématocrite entre 30 et 36 % a été d'environ 75 UI/kg trois fois par semaine. Dans une étude multicentrique américaine de phase III (n = 412), environ 65 % des sujets ont eu besoin d'une dose inférieure ou égale à 100 UI/kg trois fois par semaine pour maintenir leur hématocrite à environ 35 %, presque 10 % des sujets ont eu besoin d'une dose inférieure ou égale à 25 UI/kg trois fois par semaine et environ 10 % des sujets ont eu besoin d'une dose supérieure à 200 UI/kg trois fois par semaine.

Dans l'étude multicentrique canadienne sur la qualité de vie, essai contrôlé par placebo à double insu effectué auprès de 99 sujets, on a noté une amélioration cliniquement importante et statistiquement significative ($p < 0,05$) chez les patients traités par Epex par rapport au groupe témoin en ce qui concerne la fatigue, la capacité relationnelle et la dépression (questionnaire sur les maladies rénales), la distance parcourue en marchant (épreuve de marche de six minutes) et le temps passé sur le tapis roulant (épreuve de Naughton) après six mois de traitement. Ensuite, 67 sujets du groupe traité par Epex ont participé à une étude ouverte de prolongation, et l'amélioration de la qualité de vie s'est maintenue pendant encore 12 mois chez 62 d'entre eux.

Étude EPO-CAN-10

Une étude multicentrique équivalant à environ 132,9 années-malades de traitement a aussi été menée auprès de 152 sujets en dialyse péritonéale qui se sont auto-administré Epex par voie sous-cutanée. Ces sujets ont répondu à Epex administré par voie sous-cutanée de la même façon que les sujets traités par voie intraveineuse.

Patients pédiatriques atteints d'insuffisance rénale chronique sous dialyse

Quatre essais cliniques sur Epex ont été menés sur 128 enfants atteints d'insuffisance rénale chronique sous dialyse âgés de deux mois à 19 ans.

Étude EPO-9002

L'essai de plus grande envergure (EPO-9002) était un essai randomisé contrôlé par placebo portant sur 113 enfants anémiques (hématocrite ≤ 27 %) subissant soit une dialyse péritonéale soit une hémodialyse. Les données démographiques des patients ayant participé à cet essai

sont présentées au Tableau 14 ci-dessous. La dose d'Epex au départ était de 50 UI/kg par voie i.v. ou s.c., administrée trois fois par semaine. Cette dose a été modifiée afin d'atteindre un hématicrite entre 30 et 36 %, ou d'obtenir une élévation absolue de l'hématicrite de 6 points de pourcentage par rapport à la valeur de départ.

Tableau 14 : Données démographiques des patients ayant participé à l'essai EPO-9002

Variable		Hémodialyse		Dialyse péritonéale		Total (n = 113)	
		Epex (n = 24) %	Placebo (n = 24) %	Epex (n = 31) %	Placebo (n = 34) %	Epex (n = 55) %	Placebo (n = 58) %
Groupe d'âge	0 à < 5	0,0	4,2	16,1	32,4	9,1	20,7
	5 à < 15	54,2	50,0	51,6	55,9	52,7	53,4
	15 à < 18	45,8	45,8	32,3	11,8	38,2	25,9
Sexe	Garçons	54,2	62,5	64,5	55,9	60,0	58,6
	Filles	45,8	37,5	35,5	44,1	40,0	41,4
Origine ethnique	Caucasienne	37,5	25,0	35,5	41,2	36,4	34,5
	Noire	37,5	41,7	19,4	20,6	27,3	29,3
	Hispanique	25,0	33,3	35,5	38,2	30,9	36,2
	Asiatique	0,0	0,0	6,5	0,0	3,6	0,0
	Autre	0,0	0,0	3,2	0,0	1,8	0,0

Au bout des 12 semaines initiales, on a observé une augmentation statistiquement significative du taux moyen de l'hématicrite (9,4 % p/r à 0,9 %) dans le groupe ayant reçu Epex. La proportion d'enfants dont l'hématicrite a atteint 30 % ou a augmenté de plus de 6 points de pourcentage par rapport à la valeur de départ à n'importe quel moment durant les 12 premières semaines a été supérieure dans le groupe recevant Epex (96 % p/r à 58 %). Dans les 12 semaines suivant le début du traitement par Epex, 92,3 % des patients pédiatriques étaient transfuso-indépendants par rapport à 71 % des enfants ayant reçu le placebo. Parmi les patients qui ont suivi 36 semaines de traitement par Epex, les patients sous hémodialyse ont nécessité une dose médiane d'entretien plus élevée (167 UI/kg/semaine [n = 28] par rapport à 76 UI/kg/semaine [n = 36]) et ont eu besoin de plus de temps pour atteindre un hématicrite entre 30 et 36 % (temps médian de réponse : 69 jours par rapport à 32 jours) que les patients sous dialyse péritonéale. Le Tableau 15 présente des renseignements supplémentaires concernant le nombre de patients ayant connu une augmentation de l'hématicrite de 6 points de pourcentage ou plus par rapport à la valeur de départ, par opposition à l'obtention d'un hématicrite cible de 30 à 36 %.

Tableau 15 : Obtention d'une augmentation de l'hématocrite de 6 points de pourcentage ou plus par rapport à la valeur de départ dans le cadre de l'essai EPO-9002 (12 premières semaines de l'essai)

Type de dialyse	Groupe d'âge (ans)	Eprex			Placebo		
		Nbre de patients	Nombre de patients ayant obtenu une telle augmentation	% de patients ayant obtenu une telle augmentation	Nbre de patients	Nombre de patients ayant obtenu une telle augmentation	% de patients ayant obtenu une telle augmentation
Hémodialyse	0 à < 5	0	0	0,0	1	0	0,0
	5 à < 15	13	13	100,0	11	6	54,5
	15 à < 18	11	8	72,7	11	3	27,3
	Total partiel	24	21	87,5	23	9	39,1
Dialyse péritonéale	0 à < 5	5	5	100,0	11	7	63,6
	5 à < 15	16	16	100,0	19	13	68,4
	15 à < 18	10	10	100,0	4	2	50,0
	Total partiel	31	31	100,0	34	22	64,7
Tous les types	0 à < 5	5	5	100,0	12	7	58,3
	5 à < 15	29	29	100,0	30	19	63,3
	15 à < 18	21	18	85,7	15	5	33,3
	Total	55	52	94,5	57	31	54,4

Patients atteints d'insuffisance rénale chronique non dialysés

Quatre études cliniques ont été réalisées auprès d'un total de 181 patients atteints d'insuffisance rénale chronique et non dialysés. Ceux-ci ont été traités par Eprex pendant une moyenne de presque cinq mois, ce qui équivaut à 67 années-malades de traitement. Leur réponse au traitement par Eprex a été similaire à celle des dialysés. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique non dialysés, après l'administration d'une solution stérile d'Eprex par voie intraveineuse ou sous-cutanée, l'hématocrite a augmenté de façon soutenue en fonction de la dose. La vitesse d'augmentation de l'hématocrite a été similaire quelle que soit la voie d'administration. De plus, on a démontré qu'Eprex, à une dose de 75 à 150 UI/kg par semaine, maintient l'hématocrite entre 36 et 38 % pendant une période allant jusqu'à six mois. La correction de l'anémie dans l'insuffisance rénale progressive permettra aux patients de rester actifs même si leur fonction rénale continue à diminuer.

Incidence accrue de mortalité, d'effets indésirables cardiovasculaires graves, d'accidents thrombo-emboliques et d'accidents vasculaires cérébraux Essai NHT (Normal Hematocrit Trial)

On a fait un essai prospectif randomisé auprès de 1 265 patients hémodialysés qui présentaient des signes cliniques de cardiopathie ischémique ou d'insuffisance cardiaque congestive. On a

traité les sujets par Eprex en vue d'atteindre un hématokrite d'entretien de 42 % ± 3 % ou de 30 % ± 3 %.

Le taux de mortalité a été plus élevé chez les 634 sujets randomisés dont l'hématocrite cible était de 42 % (mortalité 35 % [221 décès]) que chez les 631 sujets dont l'hématocrite cible était de 30 % (mortalité 29 % [185 décès]). On ne connaît pas la raison de cette augmentation de mortalité, mais l'incidence des infarctus myocardiques non mortels (3,1 % contre 2,3 %), des thromboses de l'abord vasculaire (39 % contre 29 %) et de tous les autres événements thrombotiques (22 % contre 18 %) a été, elle aussi, plus élevée dans le groupe dont l'hématocrite cible était de 42 %.

Étude PR00-06014 (CHOIR)

Dans le cadre d'une étude prospective randomisée (CHOIR), on a évalué 1 432 patients anémiques atteints d'insuffisance rénale chronique qui ne recevaient pas de dialyse. Les patients ont été affectés à des traitements par Eprex visant des taux d'hémoglobine d'entretien de 135 g/L ou de 113 g/L.

Parmi les 715 patients du groupe au taux d'hémoglobine plus élevé, 125 (18 %) ont subi un effet indésirable cardiovasculaire majeur (décès, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou hospitalisation en raison d'une insuffisance cardiaque congestive) par rapport à 97 patients (14 %) parmi les 717 du groupe au taux d'hémoglobine plus faible (*hazard ratio* [HR] : 1,3, IC à 95 % : 1,0-1,7, $p = 0,03$).

Étude TREAT

Dans le cadre d'une étude randomisée contrôlée par placebo à double insu menée sur 4 038 patients, on a observé un risque accru d'accident vasculaire cérébral lorsque la darbépoétine alfa était administrée aux patients atteints d'anémie, de diabète de type 2 et d'insuffisance rénale chronique (patients non dialysés). Les patients ont été randomisés pour recevoir soit la darbépoétine alfa visant à atteindre un taux d'hémoglobine de 130 g/L soit un placebo. Seuls les patients sous placebo dont le taux d'hémoglobine était inférieur à 90 g/L ont reçu la darbépoétine alfa.

Un nombre total de 101 patients ayant reçu la darbépoétine alfa ont subi un accident vasculaire cérébral comparativement à 53 patients sous placebo (5 % p/r à 2,6 %; *hazard ratio* [HR] : 1,92, IC à 95 % : 1,38-2,68; $p < 0,001$).

Sujets infectés par le VIH et traités par la zidovudine

Eprex a été l'objet de quatre essais contrôlés par placebo effectués auprès de 297 sujets infectés par le VIH (sida), atteints d'anémie (hématocrite < 30 %) et traités concomitamment par la zidovudine. Dans le sous-groupe des sujets dont le taux sérique d'érythropoïétine endogène était inférieur ou égal à 500 mU/mL avant l'étude ($n = 89$), Eprex a permis de réduire de façon significative, d'environ 40 %, le nombre cumulatif moyen d'unités de sang transfusées par patient. Parmi les patients qui avaient besoin de transfusions au départ, 43 % des sujets traités par Eprex et 18 % des sujets traités par le placebo sont devenus transfuso-indépendants au cours des 2^e et 3^e mois de traitement. De plus, le traitement par Eprex a entraîné une augmentation statistiquement significative de l'hématocrite par rapport au traitement par le placebo (6,9 % par rapport à 0,6 %, $p = 0,0167$). L'examen des résultats d'après la dose

hebdomadaire de zidovudine administrée au cours du 3^e mois de traitement a révélé que les effets statistiquement significatifs du traitement par Eprex sur les besoins transfusionnels au cours du 3^e mois se limitaient aux patients dont le taux sérique d'érythropoïétine endogène était inférieur ou égal à 500 mU/mL et dont la dose de zidovudine était inférieure ou égale à 4 200 mg par semaine. Environ 17 % des patients dont le taux sérique d'érythropoïétine endogène était inférieur ou égal à 500 mU/mL et dont la dose d'Eprex variait entre 100 et 200 UI/kg trois fois par semaine ont atteint l'hématocrite cible de 38 % sans que des transfusions ou une réduction importante de la dose de zidovudine soient nécessaires. Dans le sous-groupe des patients dont le taux sérique d'érythropoïétine endogène était supérieur à 500 mU/ml avant l'étude, le traitement par Eprex n'a pas diminué les besoins transfusionnels et n'a pas augmenté l'hématocrite par rapport à la réponse correspondante chez les sujets traités par le placebo.

Selon les résultats cliniques qui ont été obtenus chez les sujets infectés par le VIH (sida), recevant un traitement par la zidovudine et traités concomitamment par Eprex pendant plus d'un an, il serait possible d'augmenter davantage l'hématocrite et de diminuer davantage les besoins transfusionnels en augmentant par paliers successifs la dose d'Eprex par rapport à la dose de départ chez les sujets dont le taux sérique d'érythropoïétine endogène de départ est inférieur ou égal à 500 mU/mL.

La capacité de réponse au traitement par Eprex peut être affaiblie par des épisodes infectieux ou inflammatoires intercurrents et par une augmentation de la dose de zidovudine. Pour maintenir la réponse érythropoïétique désirée, il faut donc modifier la dose d'Eprex en tenant compte de ces facteurs.

Cancer

Trois fois par semaine

Eprex a été l'objet d'essais à double insu contrôlés par placebo et réalisés auprès d'un total de 289 patients anémiques atteints de cancer. Parmi ceux-ci, 157 sujets suivaient concomitamment un régime chimiothérapeutique sans cisplatine et 132 sujets suivaient concomitamment un régime chimiothérapeutique avec cisplatine. Les sujets ont été répartis au hasard en deux groupes traités l'un par Eprex (150 UI/kg) et l'autre par un placebo, par voie sous-cutanée, trois fois par semaine pendant 12 semaines.

Dans chaque population étudiée, la réponse de l'hématocrite a été significativement ($p < 0,005$) plus forte chez les sujets traités par Eprex que chez les sujets traités par le placebo. Chez les patients qui suivaient une chimiothérapie concomitante, les besoins transfusionnels des sujets traités par Eprex (1,04 unité pendant les 2^e et 3^e mois) ont diminué d'environ 43 % par rapport à ceux des sujets traités par le placebo (1,81 unité pendant les 2^e et 3^e mois) après le 1^{er} mois de traitement.

La similarité de l'aire sous la courbe neutrophiles-temps chez les sujets traités par Eprex et les sujets traités par le placebo, ainsi que la similarité de la proportion de sujets traités par Eprex et de sujets traités par le placebo, dont le nombre absolu de neutrophiles est descendu au-dessous de 1 000 et de 500 cellules par microlitre, démontrent que l'intensité de la

chimiothérapie dans les groupes traités par Eprex et les groupes traités par le placebo étaient comparables.

Dans les études susmentionnées, la phase à double insu a été suivie d'une phase ouverte au cours de laquelle tous les sujets ont été traités par Eprex. Au cours de cette exposition totale à Eprex, on a observé une amélioration significative ($p \leq 0,05$) de l'hématocrite entre la valeur de départ et la dernière valeur rapportée dans chacune des études. De plus, dans les groupes sous chimiothérapie et sous cisplatine, le pourcentage de sujets ayant eu besoin de transfusions est passé respectivement de 30,9 % et 26,2 % pendant le mois avant le début du traitement à 11,5 % et 6,1 % pendant le cinquième mois de traitement. Le tableau suivant illustre en détail les taux de transfusions dans la phase ouverte depuis un mois avant le traitement jusqu'au cinquième mois de traitement.

Tableau 16 : Proportion de patients transfusés au cours de la phase ouverte

<u>Période</u>	<u>Sous chimiothérapie</u>		<u>Sous cisplatine</u>	
	<u>n^a</u>	<u>Pourcentage^b</u> <u>de patients transfusés</u>	<u>n^a</u>	<u>Pourcentage^b</u> <u>de patients transfusés</u>
<u>Prétraitement</u>				
Mois 1	139	30,94	103	26,21
<u>Traitement</u>				
Mois 1	139	25,18	103	42,72
Mois 2	117	17,09	85	15,29
Mois 3	107	14,02	71	15,49
Mois 4	78	12,82	45	6,67
Mois 5	61	11,48	33	6,06

^a Nombre de sujets ayant participé pendant la période citée.

^b Pourcentage de sujets ayant eu besoin de transfusions pendant la période citée.

Tout indique que les sujets atteints d'un cancer hématologique ou d'une tumeur maligne solide répondent de la même façon à Eprex et que les sujets avec ou sans envahissement de la moelle osseuse répondent de la même façon à Eprex.

Eprex a amélioré significativement le niveau d'énergie (de 21 % par rapport au placebo), les activités quotidiennes (de 24 % par rapport au placebo) et la qualité de vie globale (de 25 % par rapport au placebo), tels que mesurés sur une échelle analogique visuelle de 100 mm, chez les patients atteints de cancer dont l'hématocrite avait augmenté d'au moins six points de pourcentage par rapport à la valeur de départ.

Par ailleurs, dans un important essai ouvert, 2 030 patients anémiques atteints de cancer sous chimiothérapie ont été traités par Eprex, à la dose de 150 UI/kg, par voie sous-cutanée, trois fois par semaine, pendant quatre mois au plus. Les paramètres de la capacité fonctionnelle (c.-à-d. le degré d'énergie, le degré d'activité et la qualité de vie dans son ensemble) se sont améliorés significativement ($p < 0,001$) par rapport aux valeurs de départ (à raison de 38 %, de 32 % et de 24 %, respectivement); l'amélioration de ces paramètres a été en corrélation directe ($p < 0,001$) avec la variation du taux d'hémoglobine par rapport à la valeur de départ. Les sujets

dont le taux d'hémoglobine a augmenté le plus sont ceux dont le degré d'énergie, le degré d'activité et la qualité de vie dans son ensemble se sont améliorés le plus.

Une fois par semaine

Étude PR98-27-008

On a aussi étudié l'utilisation de l'époétine alfa une fois par semaine dans le cadre d'un essai contrôlé par placebo à double insu auprès de 344 patients atteints de cancer. Dans cet essai, 285 patients ont reçu en même temps des schémas chimiothérapeutiques sans cisplatine, alors que 59 patients ont reçu en même temps des schémas chimiothérapeutiques avec du cisplatine. Parmi les patients qui ont suivi un traitement sans cisplatine, 79 ont reçu du carboplatine et 11 ont reçu de l'oxaliplatine. Les patients ont été randomisés en deux groupes recevant soit Eprex à 40 000 UI/semaine, soit un placebo par voie sous-cutanée pendant une période de traitement de 16 semaines. Si après quatre semaines de traitement, le taux de l'hémoglobine n'avait pas augmenté de plus d'1 g/dL indépendamment de toute transfusion de globules rouges ou si les patients avaient reçu une transfusion de globules rouges pendant les quatre premières semaines de traitement, on devait augmenter le médicament à l'étude à 60 000 UI/semaine. On a dû accroître la dose du médicament à l'étude à 60 000 UI/semaine chez 43 % des patients dans le groupe recevant Eprex pour toute la durée de l'essai.

Les résultats ont démontré que le traitement par Eprex était associé à une augmentation significativement plus importante du taux d'hémoglobine par rapport au groupe correspondant de patients ayant reçu le placebo. La variation moyenne du taux d'hémoglobine à la fin de l'essai par rapport à la valeur de départ était de 2,8 g/dL chez des patients ayant reçu Eprex et de 0,9 g/dL chez ceux ayant reçu le placebo ($p < 0,0001$) (voir le Tableau 17).

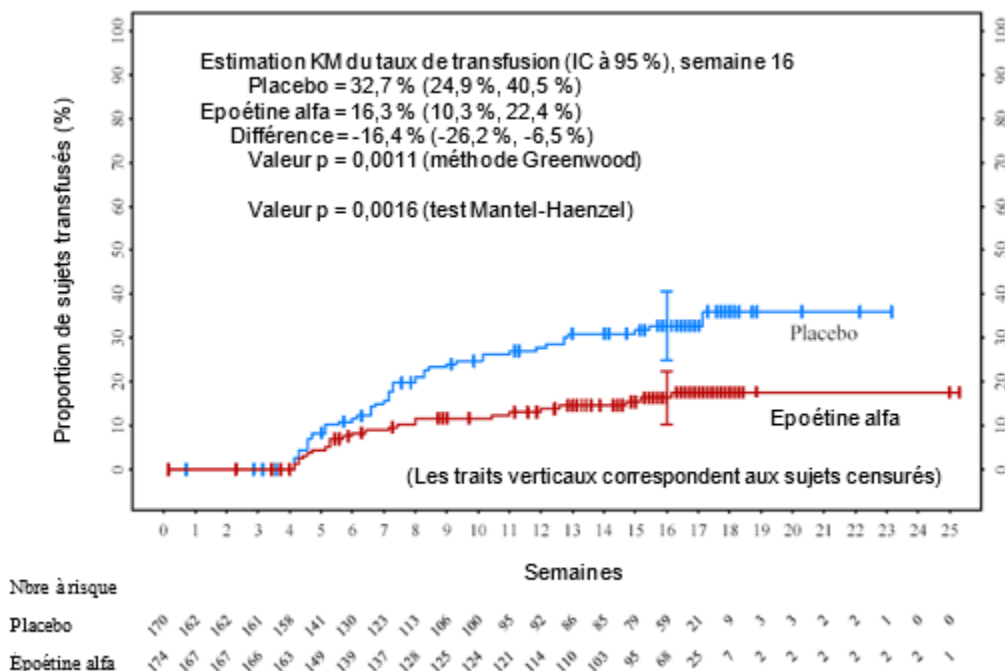
Tableau 17 : Variation moyenne de la valeur finale du taux d'hémoglobine (g/dL)

	<u>Eprex (n)</u>	<u>Placebo (n)</u>
Départ	9,5 (174)	9,4 (170)
Fin	12,2 (166)	10,3 (164)
Variation moyenne	2,8 (166)	0,9 (164)

De plus, le nombre moyen d'unités de sang transfusées pour 100 jours-patients au cours de l'étude a été significativement moindre ($p < 0,0001$) chez les patients recevant Eprex (0,76 unité pour 100 jours-patients) que dans le groupe correspondant recevant le placebo (1,54 unité pour 100 jours-patients). En outre, la proportion de patients transfusés entre le jour 29 de l'essai et la semaine 16 (jour 112) a été significativement moindre ($p = 0,0011$) chez les patients recevant Eprex que chez ceux recevant le placebo. Les estimations de la proportion de patients ayant reçu une transfusion pendant la période de l'essai, obtenues au moyen de l'analyse Kaplan-

Meier, ont indiqué que les taux de transfusion étaient de 16 % pour les patients dans le groupe Eprex par rapport à 33 % dans le groupe placebo (voir la Figure 1).

Figure 1: Délai avant la première transfusion après le jour 28 (du jour 29 à la fin du traitement) (sujets retenus au départ)^a



^a Les traits verticaux correspondent à des sujets dont les données étaient « censurées » à ce point précis, c.-à-d. qu'elles n'étaient plus disponibles pour l'analyse parce que le sujet était exclu de l'étude sans transfusion. Il faut noter aussi que les lignes horizontales restent à zéro pendant les quatre premières semaines de traitement parce que l'analyse ne commence qu'après le jour 28. Les barres verticales situées au-delà de la semaine 16 marquent le point d'arrêt du traitement pour les sujets qui continuaient de recevoir le traitement après la semaine 16.

Chez les patients inscrits dans les deux bras de l'étude, une intensité chimiothérapique comparable était suggérée par des similitudes de dose moyenne et de fréquence d'administration parmi les 10 agents chimiothérapiques administrés le plus fréquemment, et par une incidence similaire de changement de chimiothérapie dans les deux bras au cours de l'essai

Progression tumorale, incidence accrue de mortalité et d'accidents thrombo-emboliques

Étude N93-004 : Une étude randomisée et contrôlée par placebo a été menée sur 224 patients non anémiques atteints d'un cancer du poumon à petites cellules qui n'avaient jamais reçu de chimiothérapie. On a administré un régime chimiothérapique d'association à base de cisplatine afin de déterminer si l'utilisation concomitante d'Eprex stimulait la croissance de la tumeur selon une évaluation basée sur l'influence sur le taux de réponse globale. Les sujets ont été randomisés de façon à recevoir Eprex à 150 UI/kg ou un placebo trois fois par semaine par voie sous-cutanée en même temps que la chimiothérapie. Après trois cycles de traitement, les taux de réponse globaux ont été de 72 % et 67 % pour les groupes Eprex et placebo, respectivement. Les taux de réponse complète (17 et 14 %) ainsi que le taux médian de survie globale (10,5 mois p/r à 10,4 mois) ont été similaires dans les deux groupes.

Un examen systématique de 57 études randomisées et contrôlées (y compris les études BEST et ENHANCE) évaluant 9 353 patients atteints de cancer a comparé les ASE en association avec la transfusion à la transfusion seule pour prévenir ou traiter l'anémie chez les patients atteints de cancer recevant ou non un traitement antinéoplasique concomitant. Un risque relatif accru de complications thrombo-emboliques (RR 1,67, IC à 95 % : 1,35-2,06, 35 essais et 6 769 patients) a été observé chez les patients traités par des ASE. Un *hazard ratio* de 1,08 pour la survie globale (IC à 95 % : 0,99-1,18; 42 essais et 8 167 patients) a été observé chez les patients traités par des ASE. L'utilisation d'ASE pour le traitement de l'anémie chez les patients atteints de cancer recevant une chimiothérapie a été associée à un rapport de cotes de 0,99 pour la survie globale (IC à 95 % : 0,72-1,36). Dans le cadre de cet examen systématique, une analyse de sous-groupes, menée auprès de patients anémiques atteints de cancer recevant une chimiothérapie, démontre un rapport de cotes de 0,92 (IC à 95 % : 0,78-1,09) pour la chimiothérapie à base de platine et de 1,10 (IC à 95 % : 0,96-1,24) pour la chimiothérapie sans platine.

Sont présentées ci-dessous des études sur les ASE qui évaluaient l'effet sur la survie et/ou sur la progression de la maladie et qui révélaient des signes évoquant des problèmes d'innocuité soit chez des patients atteints de cancer recevant de l'érythropoïétine exogène en visant des taux d'hémoglobine élevés (au-delà des besoins thérapeutiques de l'anémie), soit chez des patients atteints de cancer ne recevant ni chimiothérapie ni radiothérapie.

Étude EPO-INT-76 (BEST) : Dans le cadre d'une autre étude clinique randomisée et contrôlée, l'étude EPO-INT-76 (appelée l'étude BEST), on a évalué 939 patientes, pour la plupart non anémiques, qui étaient atteintes d'un cancer du sein métastatique traité par chimiothérapie. Les sujets ont reçu Eprex ou un placebo une fois par semaine pendant une période pouvant atteindre un an. Cette étude a été conçue de façon à montrer une survie supérieure lors de l'administration d'Eprex dans le but de prévenir l'anémie (en maintenant le taux d'hémoglobine entre 120 et 140 g/L).

Cette étude a été interrompue prématurément lorsque des résultats préliminaires au bout de quatre mois ont révélé chez les patientes recevant Eprex une mortalité plus élevée (Eprex 8,7 % vs placebo 3,4 %) ainsi qu'une incidence plus élevée d'événements thrombotiques à issue fatale (Eprex 1,1 % vs placebo 0,02 %). D'après des estimations Kaplan-Meier, la survie au bout de 12 mois lors de l'interruption de l'étude était inférieure dans le groupe recevant Eprex à celle dans le groupe recevant le placebo (70 % vs 76 %, HR : 1,37, IC à 95 % : 1,07-1,75, $p = 0,012$).

Étude EPO-ANE-3010 : Une étude de non-infériorité ouverte, multicentrique et randomisée a évalué l'impact de l'époétine alfa sur la survie sans progression (SSP) lors de son administration pour traiter l'anémie chez des patientes sous chimiothérapie de première ou de deuxième intention pour un cancer métastatique du sein. La méthodologie de l'étude visait à écarter une hausse de 15 % du risque de progression tumorale ou de décès lié à l'époétine alfa associée aux normes de soins, comparativement aux normes de soins seulement. Sur les 2 098 femmes anémiques ayant été réparties aléatoirement dans l'étude, 1 048 ont reçu les normes de soins qui consistaient en transfusions de concentré de globules rouges, et 1 050 ont reçu les normes de soins plus de l'époétine alfa à raison de 40 000 UI administrées par voie sous-cutanée. La randomisation était stratifiée en fonction de la chimiothérapie reçue (première

ou deuxième intention) et de la présence ou non du gène HER-2/*neu*. Les caractéristiques démographiques et initiales étaient en général bien équilibrées entre les 2 groupes de traitement. L'âge médian des patientes était de 52 ans, et la plupart des patientes étaient blanches (67,5 %) ou asiatiques (30,5 %). La plupart des patientes (56,1 %) étaient ménopausées lors du diagnostic initial. Dans l'ensemble, 31,1 % des patientes avaient reçu un diagnostic initial de stade IV. L'ampleur et le siège de l'atteinte métastatique initiale étaient comparables dans les 2 groupes. La plupart des patientes (79,4 %) ont reçu une chimiothérapie de première intention; 20,6 % une chimiothérapie de deuxième intention. Au départ, la proportion de patientes positives pour le récepteur hormonal/non porteuses du gène HER-2/*neu* était comparable dans les deux groupes (époétine alfa : 42,5 %; normes de soins : 41,2 %). Dans l'ensemble de la population, 38,8 % étaient porteuses du gène HER-2/*neu*. À la date limite de collecte des données cliniques, 841 (80 %) patientes avaient présenté un événement de SSP dans le groupe sous époétine alfa, comparativement à 818 (78 %) patientes du groupe normes de soins, selon l'évaluation de l'investigateur. La SSP médiane était de 7,4 mois dans chaque groupe (HR : 1,09; IC à 95 % : 0,99-1,20). L'étude n'a pas atteint l'objectif de non-infériorité qui consistait à écarter une hausse de 15 % du risque de progression tumorale/décès. À la fin de la collecte des données cliniques, 1 337 décès avaient été rapportés. La survie globale médiane dans le groupe époétine alfa était de 17,2 mois par rapport à 17,4 mois dans le groupe normes de soins (HR : 1,06; IC à 95 % : 0,95-1,18). À l'analyse finale, 1 653 décès ont été signalés. La survie globale médiane dans le groupe époétine alfa associée aux normes de soins était de 17,8 mois par rapport à 18,0 mois dans le groupe normes de soins seulement (HR : 1,07; IC à 95%: 0,97-1,18). Le délai médian avant progression, basé sur la progression de la maladie déterminée par l'investigateur, était de 7,5 mois dans le groupe époétine alfa associée aux normes de soins et de 7,5 mois dans le groupe normes de soins (HR : 1,099; IC à 95% : 0,998-1,210). Le délai médian avant progression, basé sur la progression de la maladie déterminée par un comité d'examen indépendant, était de 8,0 mois dans le groupe époétine alfa associée aux normes de soins et de 8,3 mois dans le groupe normes de soins (HR : 1,033; IC à 95% : 0,924-1,156). La proportion de patientes qui avaient reçu des transfusions de globules rouges était de 5,8 % (61/1 050) dans le groupe époétine alfa, comparativement à 11,4 % (119/1 048) dans le groupe normes de soins. Des événements vasculaires thrombotiques sont survenus chez 2,8 % (29/1 050) des patientes du groupe époétine alfa par rapport à 1,4 % (15/1 048) des patientes du groupe normes de soins. L'incidence globale plus élevée d'événements vasculaires thrombotiques dans le groupe époétine alfa était particulièrement marquée dans le cas des événements vasculaires thrombotiques de pertinence clinique notoire, dont les AVC ischémiques, les embolies pulmonaires et les syndromes coronariens aigus.

Étude ENHANCE : Dans une autre étude contrôlée par placebo portant sur l'utilisation de l'époétine bêta chez 351 patients atteints d'un cancer de la tête ou du cou (appelée l'étude ENHANCE), le médicament à l'étude a été administré afin de maintenir un taux d'hémoglobine de 140 g/L chez les femmes et de 150 g/L chez les hommes. La survie sans progression locorégionale a été significativement inférieure chez les patients recevant l'époétine bêta.

Étude DAHANCA 10 : Dans une étude clinique (DAHANCA 10) évaluant 522 patients atteints d'un épithélioma spinocellulaire primaire de la tête ou du cou et recevant de la radiothérapie, les patients ont été randomisés pour recevoir de la darbépoétine alfa ou un placebo. Un rapport

préliminaire a montré une augmentation de 10 % du taux d'échec locorégional chez les patients ayant reçu de la darbépoétine alfa ($p = 0,01$) lors d'une analyse intérimaire portant sur 484 patients. Lors de l'interruption de l'étude, on observait une tendance vers une survie moins élevée dans le groupe utilisant la darbépoétine alfa ($p = 0,08$).

Étude EPO-CAN-20 : Dans le cadre d'un essai multicentrique randomisé et contrôlé par placebo à double insu (EPO-CAN-20), des patients atteints d'un cancer pulmonaire non à petites cellules à un stade avancé qui n'étaient pas aptes à subir un traitement curatif ont reçu soit Eprex en vue d'atteindre un taux d'hémoglobine entre 120 et 140 g/L, soit un placebo. Après une analyse intérimaire portant sur 70 des 300 patients prévus, on a constaté une différence significative de survie médiane en faveur du groupe placebo (63 vs 129 jours, HR 1,84, $p = 0,04$).

Étude 20010103 : Un essai de phase III, randomisé et contrôlé par placebo à double insu, portant sur 989 patients atteints de cancer présentant une pathologie maligne évolutive mais ne recevant ni chimiothérapie ni radiothérapie, n'a pas montré de baisse statistiquement significative de la proportion de patients recevant des transfusions de globules rouges et on a constaté davantage de décès dans le groupe darbépoétine alfa que dans le groupe placebo (26 % vs 20 %) au bout de 16 semaines (fin de la phase de traitement). En tenant compte d'une survie médiane de 4,3 mois obtenue dans le cadre du suivi, le nombre absolu de décès était également plus élevé dans le groupe ayant reçu de la darbépoétine alfa à la fin de l'étude (49 % vs 46 %, HR 1,29, IC à 95 % : 1,08-1,55).

Les études randomisées et contrôlées avec diminution de la survie et/ou diminution du contrôle locorégional sont résumées au Tableau 18.

Tableau 18 : Études randomisées et contrôlées avec diminution de la survie et/ou du contrôle locorégional

Étude / Néoplasme / (n)	Hémoglobine visée	Hémoglobine atteinte (médiane Q1, Q3)	Critère principal	Résultat défavorable dans le bras ASE
Chimiothérapie				
BEST Cancer du sein métastatique (n = 939)	120-140 g/L	129 g/L 122, 133 g/L	Survie globale à 12 mois	Diminution de la survie à 12 mois
20000161 Lymphopathie maligne (n = 344)	130-150 g/L (M) 130-140 g/L (F)	110 g/L 98, 121 g/L	Proportion de patients obtenant une réponse hémoglobinique	Diminution de la survie globale
PREPARE Cancer du sein peu évolué (n = 733)	125-130 g/L	131 g/L 125, 137 g/L	Survie sans rechute et survie globale	Diminution de la survie sans rechute et de la survie globale après 3 ans
GOG 191 Cancer cervical		127 g/L	Survie sans progression,	Diminution de la survie sans progression, de la

Étude / Néoplasme / (n)	Hémoglobine visée	Hémoglobine atteinte (médiane Q1, Q3)	Critère principal	Résultat défavorable dans le bras ASE
(n = 114)	120-140 g/L	121, 133 g/L	survie globale et contrôle locorégional	survie globale et du contrôle locorégional après 3 ans
Radiothérapie seule				
ENHANCE Cancer tête et cou (n = 351)	≥ 150 g/L (M) ≥ 140 g/L (F)	Non disponible	Survie sans progression locorégionale	Diminution de la survie sans progression locorégionale et de la survie globale après 5 ans
DAHANCA 10 Cancer tête et cou (n = 522)	140-155 g/L	Non disponible	Contrôle locorégional de la maladie	Diminution du contrôle locorégional de la maladie
Ni chimiothérapie ni radiothérapie				
EPO-CAN-20 Cancer du poumon non à petites cellules (n = 70)	120-140 g/L	Non disponible	Qualité de vie	Diminution de la survie globale
20010103 Cancer non myéloïde (n = 989)	120-130 g/L	106 g/L 94, 118 g/L	Transfusions de GR	Diminution de la survie globale

Chirurgie

Emploi d'Epex pour réduire l'exposition au sang allogénique

Étude M92-011

Epex a été l'objet d'un essai à double insu, contrôlé par placebo chez 316 sujets : ceux-ci devaient subir une chirurgie orthopédique majeure programmée de la hanche ou du genou, et on s'attendait à ce qu'ils aient besoin de deux unités de sang ou plus. On a divisé la population en trois groupes, selon le taux d'hémoglobine avant traitement (≤ 100 g/L [n = 2], > 100 mais ≤ 130 g/L [n = 96] et > 130 mais ≤ 150 g/L [n = 218]), puis on a réparti au hasard les sujets de chaque groupe en trois sous-groupes traités soit par Epex, à la dose de 300 ou de 100 UI/kg, soit par un placebo, par voie sous-cutanée, pendant dix jours avant la chirurgie, le jour de la chirurgie et pendant quatre jours après la chirurgie.

Le traitement par Epex à la dose de 300 UI/kg a réduit significativement ($p = 0,024$) le risque d'allotransfusions chez les sujets dont le taux d'hémoglobine avant traitement était supérieur à 100 mais inférieur ou égal à 130 g/L : 16 % des sujets traités par Epex à la dose de 300 UI/kg, 23 % des sujets traités par Epex à la dose de 100 UI/kg et 45 % des sujets traités par le placebo ont été transfusés. Chez les sujets dont le taux d'hémoglobine avant traitement était supérieur à 130 mais inférieur ou égal à 150 g/L, la différence n'a pas été significative : 9 % des

sujets traités par Eprex à la dose de 300 UI/kg, 6 % des sujets traités par Eprex à la dose de 100 UI/kg et 13 % des sujets traités par le placebo ont été transfusés. Chez les sujets dont le taux d'hémoglobine avant traitement était supérieur à 100 mais inférieur ou égal à 130 g/L, le nombre moyen d'unités transfusées par sujet a été moins élevé chez ceux traités par Eprex à la dose de 300 UI/kg (0,45 unité) ou de 100 UI/kg (0,42 unité) que chez ceux traités par le placebo (1,14 unité) ($p = 0,028$ dans l'ensemble).

Pendant la période de traitement avant la chirurgie, chez les sujets dont le taux d'hémoglobine avant traitement était supérieur à 100 mais inférieur ou égal à 130 g/L ou supérieur à 130 mais inférieur ou égal à 150 g/L, on a observé une augmentation moyenne du taux d'hémoglobine (différence entre les groupes, $p = 0,0001$) et de l'hématocrite (différence entre les groupes, $p = 0,0001$) dans les groupes traités par Eprex, mais on n'a observé aucun changement dans le groupe traité par le placebo. De plus, l'augmentation moyenne du nombre des réticulocytes a été plus importante dans les groupes traités par Eprex que dans les groupes traités par le placebo ($p = 0,0001$). Cette augmentation s'est maintenue après la chirurgie.

Études EP89-009 et J89-001

Eprex a aussi fait l'objet de deux autres essais contrôlés par placebo chez des sujets qui devaient subir une chirurgie orthopédique majeure programmée. Dans une étude ($n = 208$), les sujets ont été traités soit par Eprex à la dose de 300 UI/kg, soit par un placebo, pendant 9 ou 14 jours. Dans la seconde étude ($n = 200$), les sujets ont été traités soit par Eprex à la dose de 300 ou de 100 UI/kg, soit par un placebo, pendant 15 jours. Chez les sujets retenus au départ, les résultats des analyses comparatives du risque de transfusions selon le taux d'hémoglobine de départ se présentent comme suit :

Tableau 19 : Pourcentages de patients ayant nécessité une transfusion, stratifiés en fonction du taux d'hémoglobine de départ

Taux d'hémoglobine de départ	300 UI/kg 14 ou 15 jours	300 UI/kg 9 jours	100 UI/kg 15 jours	Placebo 14 ou 15 jours
<u>Eprex (300 UI/kg) ou placebo pendant 9 ou 14 jours</u>				
> 100 mais ≤ 130 g/L	(n = 25) 32 %	(n = 18) 61 %	-	(n = 23) 74 %
> 130 g/L	(n = 52) 19 %	(n = 35) 14 %	-	(n = 55) 31 %
<u>Eprex (300 ou 100 UI/kg) ou placebo pendant 15 jours</u>				
> 100 mais ≤ 130 g/L	(n = 22) 14 %	-	(n = 25) 44 %	(n = 27) 78 %
> 130 g/L	(n = 29) 14 %	-	(n = 37) 11 %	(n = 39) 36 %

Les résultats de ces deux études de chirurgie orthopédique indiquent que, chez les sujets dont le taux d'hémoglobine de départ est supérieur à 100 mais inférieur ou égal à 130 g/L, ceux qui sont traités par le placebo ont deux à trois fois plus de risques d'avoir besoin d'allotransfusions

que ceux qui sont traités par Eprex.

Étude N93-057

Eprex a également été l'objet d'un essai ouvert à groupes parallèles auprès de 145 sujets dont le taux d'hémoglobine avant traitement était supérieur ou égal à 100 mais inférieur ou égal à 130 g/L et qui devaient subir une chirurgie orthopédique majeure programmée de la hanche ou du genou. Les sujets ont été répartis au hasard en deux groupes traités par Eprex (l'un à la dose de 600 UI/kg une fois par semaine pendant trois semaines avant la chirurgie et le jour de la chirurgie; l'autre à la dose de 300 UI/kg une fois par jour pendant dix jours avant la chirurgie, le jour de la chirurgie et pendant quatre jours après la chirurgie), par voie sous-cutanée. Tous les sujets ont pris du fer par voie orale et un traitement anticoagulant pharmacologique approprié.

Pendant la période de traitement préopératoire, l'augmentation moyenne du taux d'hémoglobine a été plus importante dans le groupe traité par la dose de 600 UI/kg par semaine (14,4 g/L) que dans le groupe traité par la dose de 300 UI/kg par jour (7,3 g/L). L'augmentation moyenne du nombre des réticulocytes a été plus faible dans le groupe traité une fois par semaine ($0,11 \times 10^6/\text{mm}^3$) que dans le groupe traité une fois par jour ($0,17 \times 10^6/\text{mm}^3$). Le taux moyen d'hémoglobine a été similaire dans les deux groupes pendant toute la période postopératoire.

La réponse érythroïétique observée dans les deux groupes s'est traduite par des taux de transfusions similaires (16 % dans le groupe traité par la dose de 600 UI/kg une fois par semaine et 20 % dans le groupe traité par la dose de 300 UI/kg une fois par jour). Le nombre moyen d'unités transfusées par sujet traité par Eprex a été d'environ 0,3 unité dans les deux groupes. Ces taux de transfusions sont beaucoup plus faibles que celui des sujets qui avaient été traités par le placebo (45 %) et similaires à celui des sujets qui avaient été traités par Eprex à la dose de 300 UI/kg (16 %) et dont le taux d'hémoglobine avant traitement était supérieur ou égal à 100 mais inférieur ou égal 130 g/L dans la première étude mentionnée dans la présente section.

Étude PR97-19-002 (SPINE)

Lors d'une étude randomisée et contrôlée (SPINE) portant sur 681 patients adultes devant subir une chirurgie rachidienne et ne recevant aucune anticoagulation prophylactique, les sujets ont reçu soit quatre doses de 600 U/kg d'Eprex (7, 14 et 21 jours avant la chirurgie et le jour même de la chirurgie) accompagnées des soins de référence, soit les soins de référence seulement.

L'analyse préliminaire a révélé une incidence plus élevée de thrombose veineuse profonde, déterminée à l'aide d'échographie duplex couleur ou à l'examen clinique, dans le groupe Eprex [16 patients (4,7 %)] comparativement au groupe recevant les soins de référence [7 patients (2,1 %)]. En outre, 12 patients dans le groupe Eprex et sept patients dans le groupe des soins de référence ont subi d'autres événements vasculaires thrombotiques.

Emploi d'Eprex en association avec l'autotransfusion

Une étude à double insu a été menée chez 204 sujets qui devaient subir une chirurgie orthopédique programmée, dont l'hématocrite était inférieur ou égal à 39 % et qui n'avaient pas d'anémie ferriprive sous-jacente. En moyenne, les sujets traités par Eprex à la dose de 600 UI/kg ont pu fournir significativement plus d'unités de sang (4,5 unités) que les sujets traités

par le placebo (3,0 unités) ($p < 0,001$). De plus, significativement plus de sujets traités par Eprex que de sujets traités par le placebo ($p \leq 0,05$) ont pu fournir 3 à 6 unités. Presque tous les sujets traités par Eprex (98 %) ont fourni 3 unités ou plus, comparativement à 69 % des sujets traités par le placebo. Tandis que 37 % des sujets traités par le placebo ont pu fournir 4 ou 5 unités, 81 % des sujets traités par Eprex ont fourni 4 unités ou plus. Parmi les sujets évaluables, moins de sujets traités par Eprex (19,8 %) que de sujets traités par le placebo (31 %) ont eu besoin d'allotransfusions.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Administrée par voie intraveineuse au rat, à la souris et au chien et par voie orale ou intramusculaire au rat et à la souris, l'époétine alfa présente un très faible risque de toxicité aiguë. Après son administration à des doses uniques allant jusqu'à 20 000 UI/kg, il n'y a eu aucune mortalité ni aucun autre signe de toxicité.

Tableau 20 : Études de toxicité aiguë

Espèce	Nombre/ groupe	Voie	Véhicule	Dose (UI/kg)	Létalité	Signes de toxicité
Souris	8/sexe	i.v.	0,25 %/SAH	0 (véhicule)	0/16	Aucun
				20 000	0/16	Aucun
				20 000	0/16	Aucun
				20 000	0/16	Aucun
Rat	8/sexe	i.v.	0,25 %/SAH	0 (véhicule)	0/16	Aucun
				20 000	0/16	Aucun
				20 000	0/16	Aucun
				20 000	0/16	Aucun
Rat	10/sexe	i.v.	0,25 %/SAH	0 (véhicule)	0/20	Aucun
				80	0/20	Aucun
				240	0/20	Aucun
				800	0/20	Aucun
				2 400	0/20	Aucun
				8 000	0/20	Aucun
Chien	2 mâles	i.v.	0,25 %/SAH	0 (véhicule)	0/20	Aucun
				10 000	0/20	Aucun
				20 000	0/20	Aucun

La plupart des changements associés aux études à doses multiples intraveineuses et sous-cutanées représentent les actions pharmacologiques prévues de l'époétine alfa, comme on le voit dans le Tableau 21.

Tableau 21: Études à doses multiples

Liste des abréviations			
GR	Globules rouges	LDH	Lactico-déshydrogénase
Ht	Hématocrite	CPK	Créatine phosphokinase
Hb	Hémoglobine	Rapport A/G	Rapport entre l'albumine et les globulines
TGMH	Teneur globulaire moyenne en hémoglobine	Rapport M/E	Rapport entre les éléments de la série myéloïde et ceux de la série érythrocytaire
VGM	Volume globulaire moyen	LT	Lipides totaux
CGMH	Concentration globulaire moyenne en hémoglobine	CT	Cholestérol total
TCA	Temps de céphaline activé	PL	Phospholipides
TGO	Transaminase glutamo-oxalacétique sérique	TP	Temps de prothrombine

Étude	Létalité	Signes de toxicité	Résultats des examens biochimiques	Résultats des examens macro- et microscopique
Rat i.v. 4 sem. + 4 sem. de récupération	Aucune morte liée au médicament	Rubéfaction du pavillon des oreilles et des membres chez les femelles à 400 UI/kg et chez les mâles et les femelles à 2 000 UI/kg. Diminution du gain pondéral et de la consommation alimentaire chez les mâles à 2 000 UI/kg.	<u>Augmentation</u> : GR, Ht, Hb, réticulocytes, TGO, LDH, bilirubine, TGMH et VGM chez les femelles à 16 et 80 UI/kg et chez les mâles à 80 UI/kg. <u>Diminution</u> : VGM, CGMH et TGMH aux doses plus élevées, sauf CGMH chez les femelles de tous les groupes traités; plaquettes dans la plupart des groupes traités; glucose; cholestérol; allongement du TCA et du TP; poids spécifique des urines chez les mâles à 400 et 2 000 UI/kg. Tous ces changements étaient partiellement réversibles.	Splénomégalie. Augmentation de l'érythropoïèse dans la moelle osseuse. Érythropoïèse extramédullaire dans la rate et le foie.
Rat i.v. 13 sem. + 5 sem. de récupération	2 rats à 500 UI/kg les jours 85 et 87	Diminution du gain pondéral à 500 UI/kg. Dilatation des vaisseaux des yeux et rubéfaction de la rétine à 100 et 500 UI/kg.	<u>Augmentation</u> : GR, Ht, Hb, réticulocytes, VGM, TGMH, TGO, CPK, LDH, bilirubine, potassium et phosphore; sang occulte dans les urines et GR chez les femelles à 500 UI/kg; allongement du TCA. <u>Diminution</u> : Poids spécifique des urines, CGMH, plaquettes, glucose, albumine, protéines totales, cholestérol et calcium. Tous réversibles.	Augmentation du volume de la rate, du cœur, des reins et des glandes surrénales. Érosion de l'estomac glandulaire. Augmentation de l'érythropoïèse dans la moelle osseuse. Hématopoïèse extramédullaire. Réversibles.
Rat s.c. 2 sem.	Aucune	Aucun	<u>Augmentation</u> : GR, Ht, Hb, réticulocytes, leucocytes, VGM, GR nucléés, bilirubine, protéines totales, calcium, chlorures, sodium, albumine et globulines.	Splénomégalie. Hyperplasie de la série érythrocytaire dans la moelle osseuse.

Étude	Létalité	Signes de toxicité	Résultats des examens biochimiques	Résultats des examens macro- et microscopique
			<u>Diminution</u> : TGMH, CGMH, azote uréique du sang, glucose et cholestérol; faible titre d'anticorps le jour 15 chez 4 rats à 200 UI/kg et 1 rat à 2 000 UI/kg.	Hématopoïèse extramédullaire.
Chien i.v. 4 sem.	Aucune	Injection conjonctivale et rubéfaction de la muqueuse buccale à 200 et 2 000 UI/kg.	<u>Augmentation</u> : GR, Ht, Hb, réticulocytes, LDH, protéines totales, triglycérides, potassium, bilirubine et plaquettes géantes. <u>Diminution</u> : TGMH, CGMH, VGM et glucose à 200 et 2 000 UI/kg.	Splénomégalie. Myélofibrose à 2 000 UI/kg. Érythropoïèse extramédullaire et mégacaryopoïèse. Diminution du volume de la prostate à 2 000 UI/kg.
Chien i.v. 4 sem.	Aucune	Injection conjonctivale à 2 000 UI/kg. Diminution du gain pondéral et de la consommation alimentaire à 2 000 UI/kg. Réaction anaphylactique au jour 14.	<u>Augmentation</u> : GR, Ht, Hb, réticulocytes, LDH, protéines totales, triglycérides, bilirubine, potassium, cholestérol, CPK et globulines α_2 et β ; allongement du TCA chez les mâles à 200 UI/kg. <u>Diminution</u> : TGMH chez les mâles à 200 et 2 000 UI/kg; CGMH chez les mâles et les femelles à 2 000 UI/kg; glucose et rapport A/G à 200 et 2 000 UI/kg.	Splénomégalie. Érythropoïèse extramédullaire. Diminution des lymphocytes dans la zone corticale du thymus et atrophie partielle des tubes séminifères à 2 000 UI/kg.
Chien i.v. 3 fois par sem. pendant 3 sem. + 3 sem. de récupération	Aucune	Rubéfaction et tuméfaction des lèvres, hypoactivité, pâleur des muqueuses et gêne respiratoire chez les femelles à 2 800 UI/kg du jour 11 au jour 17 et diminuant par la suite.	<u>Augmentation</u> : GR, Hb, Ht, CGMH, réticulocytes, protéines totales, cholestérol, potassium et globulines. <u>Diminution</u> : Glucose, rapport A/G, azote uréique du sang, VGM et rapport M/E.	Splénomégalie. Hématopoïèse extramédullaire.
Chien i.v. 13 sem. + 5 sem. de récupération	Aucune	Vomissements et selles glaireuses. Diminution de l'activité spontanée. Prostration et tachypnée. Injection conjonctivale. Rougeur de la muqueuse	<u>Augmentation</u> : Volume urinaire, GR, Ht, Hb, réticulocytes, LDH, potassium, protéines totales et sang occulte dans les urines; allongement du TCA et du TP. <u>Diminution</u> : VGM, CGMH, TGMH, glucose, albumine, rapport A/G, poids spécifique des urines et vitesse de sédimentation globulaire. Réversibles, sauf VGM et TGMH.	Augmentation du volume de la rate et des reins. Myélofibrose. Érythropoïèse extramédullaire. Réversibles, sauf myélofibrose.

Étude	Létalité	Signes de toxicité	Résultats des examens biochimiques	Résultats des examens macro- et microscopique
		buccale et du pavillon des oreilles. Tuméfaction péribuccale et péripalébrale. Réversibles.		
Chien i.v. 52 sem.	5 à 100 UI/kg 6 à 500 UI/kg	Collapsus, gêne respiratoire, salivation et tremblements chez les chiens avant leur mort. Hyperémie conjonctivale. Augmentation de la consommation hydrique et diminution du gain pondéral chez les mâles à 500 UI/kg.	<u>Augmentation</u> : GR, Hb, Ht, plaquettes, réticulocytes, volume urinaire, sang occulte dans les urines, TGO, LDH, azote uréique du sang, LT, CT, PL et CK à 100 et 500 UI/kg. <u>Diminution</u> : Glucose.	Splénomégalie, tuméfaction des reins et augmentation du poids à 100 et 500 UI/kg. Hématopoïèse extramédullaire et mégacaryopoïèse dans la rate. Congestion moyenne à forte des reins associée à une dilatation glomérulaire et à une infiltration faible à moyenne de cellules arrondies. Dilatation et épaississement de la capsule de Bowman avec ou sans fibrose. Fibrose peu à très importante de la cavité médullaire du fémur et du sternum à 100 et 500 UI/kg.
Chien (nouveau-né) i.v. 4 sem. + 4 sem. de récupération	Aucune mort liée au médicament	Aucun	<u>Augmentation</u> : Ht chez les femelles. Faible augmentation des GR jusqu'au jour 28. Pendant la phase de retrait, les GR ont diminué à 500 UI/kg, mais étaient comparables à ceux des témoins au jour 55.	Splénomégalie. Hématopoïèse extramédullaire. Hyperplasie de la série érythrocytaire dans la moelle osseuse.

Étude	Létalité	Signes de toxicité	Résultats des examens biochimiques	Résultats des examens macro- et microscopique
Macaque cynomolgus i.v. et s.c. (à 1 000 UI/kg seulement) 13 sem. + 10 sem. de récupération	1 à 0 UI/kg 1 à 500 UI/kg 1 à 1 000 UI/kg	Rubéfaction de la peau de la face chez les femelles à 100, 500 et 1 000 UI/kg. Diminution minime du poids corporel et de la consommation alimentaire chez les femelles à 1 000 UI/kg (i.v.). Dilatation des vaisseaux de l'œil à 500 et 1 000 UI/kg (i.v. et s.c.).	<u>Augmentation</u> : GR, Hb, Ht et réticulocytes.	On n'a pas inclus de rapport de nécropsie dans le rapport provisoire.
Macaque rhésus (adulte et nouveau-né) i.v. 6 sem. + 10 sem. de récupération	Aucune	Aucun	<u>Augmentation</u> : GR chez les adultes seulement. Réversible.	On n'a pas fait de nécropsie.

Cancérogénicité

Le potentiel cancérogène de l'époétine alfa n'a pas été évalué.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Il n'y a eu aucune indication de tératogénicité chez le rat et le lapin ni de toxicité dans les générations F₁ et F₂ à des doses allant jusqu'à 500 UI/kg par jour administrées par voie intraveineuse pendant 11 jours à des rats et pendant 13 jours à des lapins. Dans le cas des rats mâles et femelles traités par l'époétine alfa par voie intraveineuse, les pertes de fœtus ont suivi une tendance légèrement accrue aux doses de 100 et de 500 UI/kg/jour. Les études des effets sur la fertilité et la reproduction et les études de tératogénicité sont résumées dans le Tableau 22 et le Tableau 23.

Tableau 22 : Études des effets sur la fertilité et la reproduction et études de tératogénicité Résumé du protocole

Étude	Toxicité	Embryo- et fœtotoxicité	Tératogénicité
Segment I : Effets sur la fertilité et la reproduction chez le rat Sprague-Dawley; 0 (véhicule), 20, 100 et 500 UI/kg i.v. par jour. Accouplement de mâles et de femelles traités.	<u>Oui</u> : Létalité chez 1 mâle à 100 UI/kg et 8 mâles à 500 UI/kg. Faible rougeur du pavillon des oreilles et des membres, diminution de la consommation alimentaire et du gain pondéral et érosion de l'estomac à 100 et 500 UI/kg. Augmentation du poids du cœur, des poumons, des reins, de la rate et des glandes surrénales, due à l'effet pharmacologique de l'époétine alfa, à 100 et 500 UI/kg. Diminution du poids du thymus chez les mâles à 500 UI/kg.	Diminution du poids corporel et retard d'ossification chez les fœtus, associés à une diminution du gain pondéral chez les mères, à 20, 100 et 500 UI/kg. Augmentation des résorptions à 500 UI/kg, des résidus placentaires à 100 et 500 UI/kg et des implantations mortes à 500 UI/kg.	<u>Non</u> : Aucune anomalie externe, viscérale ni squelettique.
Segment II : Tératogénicité chez le rat Sprague-Dawley; 0 (véhicule), 20, 100 et 500 UI/kg i.v.	<u>Non</u> : Augmentation du poids de la rate, du foie et de la glande surrénale gauche, due à l'effet pharmacologique de l'époétine alfa, à 500 UI/kg.	<u>Oui</u> : Diminution du poids corporel et retard d'ossification chez les fœtus à 500 UI/kg.	<u>Non</u> : Aucune augmentation des anomalies.
Tératogénicité chez le lapin NZW; 0 (véhicule), 20, 100 et 500 UI/kg i.v.	<u>Oui</u> : Faible diminution du poids corporel et de la consommation alimentaire à 500 UI/kg.	Non.	<u>Non</u> : Aucune augmentation des anomalies.

**Tableau 23 : Études des effets périnataux et postnataux
Résumé du protocole**

Étude	Toxicité maternelle	Embryo- et fœtotoxicité	Parturition et croissance et survie des nouveau-nés
Segment III : Effets périnataux et postnataux chez le rat Slc:SD; 0 (véhicule), 20, 100 et 500 UI/kg i.v.	<u>Oui</u> : Rougeur des membres et du pavillon des oreilles. Faible augmentation du poids corporel à 100 et 500 UI/kg pendant la lactation. Diminution de la consommation alimentaire à 500 UI/kg. Augmentation du poids de la rate et des poumons à 100 et 500 UI/kg. Taches rouge foncé dans l'estomac et augmentation du poids du cœur à 500 UI/kg.	<u>Oui</u> : Diminution du poids corporel, retard d'ossification, retard d'apparition des poils abdominaux, retard d'ouverture des paupières et diminution du nombre de vertèbres caudales (jour 22 post partum) à 500 UI/kg.	Tous les rats des générations F ₁ et F ₂ étaient normaux.

Génotoxicité

Dans une série d'études de mutagénicité, l'époétine alfa n'a pas provoqué de mutations génétiques bactériennes (test de Ames), d'aberrations chromosomiques dans les cellules de mammifères, de mutations géniques au locus HGPRT ni de micronoyaux chez la souris (voir le Tableau 24).

Tableau 24

Type d'épreuve	Étude	Doses	Réaction
Ames	<i>Escherichia coli</i> (WP2, Hcr) <i>Salmonella typhimurium</i> (TA1535, TA100, TA1537, TA98)	312,5; 625; 1 250 et 5 000 UI par boîte avec et sans mélange S-9	Négative
Aberrations chromosomiques	Cellules pulmonaires de hamster chinois	1 136, 2 273 et 4 545 UI/mL sans mélange S-9 et 947, 1 894 et 3 788 UI/mL avec mélange S-9	Négative
Micronoyaux <i>in vivo</i>	Souris mâles Slc:ddY	1,25 x 10 ⁵ ; 2,5 x 10 ⁵ et 5 x 10 ⁵ UI/kg	
Mutation génique au locus HGPRT	Cellules ovariennes de hamster chinois	625, 1 250, 2 500 et 5 000 UI/mL avec et sans mélange S-9	Négative

Toxicologie particulière

Les résultats des études d'antigénicité ont apporté des preuves allant de peu à très solides de la formation d'anticorps chez le lapin et le cobaye, mais non chez la souris. On ne comprend pas pourquoi la souris a réagi différemment, mais on ne prévoit pas d'anaphylaxie chez l'humain, puisque l'époétine alfa est d'origine humaine. Par voie intrapéritonéale, l'époétine alfa n'a pas eu d'effet sur le seuil épiléptogène chez la souris ni sur l'équilibre hydro-électrolytique du cerveau chez le rat. Les résultats de ces études et d'autres études spéciales sont résumés dans le Tableau 25.

Tableau 25 : Études spéciales

Liste des abréviations			
GR	Globules rouges	LDH	Lactico-déshydrogénase
Ht	Hématocrite	CPK	Créatine phosphokinase
Hb	Hémoglobine	Rapport A/G	Rapport entre l'albumine et les globulines
TGMH	Teneur globulaire moyenne en hémoglobine	Rapport M/E	Rapport entre les éléments de la série myéloïde et ceux de la série érythrocytaire
VGM	Volume globulaire moyen	LT	Lipides totaux
CGMH	Concentration globulaire moyenne en hémoglobine	CT	Cholestérol total
TCA	Temps de céphaline activé	PL	Phospholipides
TGO	Transaminase glutamo-oxalacétique sérique	TP	Temps de prothrombine

Type d'épreuve	Étude	Doses	Réponse moyenne
Seuil épileptogène	Souris CF1, 20/groupe; i.p. 3 fois par sem. pendant 3 sem.; métrazole à 0,5 % en perfusion i.v. 1 fois par sem. après la 3e dose.	0 (sérum physiologique), 0 (véhicule + sérum physiologique), 450 et 1 500 UI/kg	Aucune modification du seuil épileptogène.
Équilibre hydro-électrolytique du cerveau	Rats Sprague-Dawley mâles, 15/groupe; i.p. 3 fois par sem. pendant 3 sem.; 5/groupe sacrifiés après 3, 6 et 9 doses.	0 (sérum physiologique), 0 (véhicule + sérum physiologique), 450 et 1 500 UI/kg	Aucun effet sur l'équilibre hydro-électrolytique du cerveau, du plasma et du liquide rachidien. Augmentation du poids de la rate et du foie et de l'Ht à 1 500 UI/kg. Augmentation de l'Ht à 450 UI/kg.
Antigénicité : Épreuve d'anaphylaxie cutanée passive (ACP) de 72 heures	Souris C ₃ H/He et BALB/C, 10/groupe; i.p. 1 fois par sem. pendant 2 sem.	100 et 1 000 UI/kg par animal + 2 mg d'alun par animal	Seulement 1 souris (C ₃ H/He à 1 000 UI/animal) a eu une réaction positive.
Épreuve d'anaphylaxie cutanée passive (ACP) de 4 heures	Cobayes Hartley, 5/groupe; i.v. 2 fois par sem. pendant 2 sem.; s.c. 2 fois par sem. pendant 4 sem.	100 et 1 000 UI/kg ou 14 000 UI/kg + adjuvant complet de Freund (ACF)	Réaction négative à 100 et 1 000 UI/kg, mais 50 réactions positives à 14 000 UI/kg + ACF.
Épreuve d'anaphylaxie générale active	Cobayes Hartley, 5/groupe; i.v. 2 fois par sem. pendant 2 sem.; s.c. 2 fois par sem. pendant 4 sem.; provocation 27 (100 et 1 000 UI/kg) ou 20 (14 000 UI/kg + ACF) jours plus tard à 50 000 UI/animal.	100 et 1 000 UI/kg ou 14 000 UI/kg + ACF	Réaction anaphylactique remarquable à 1 000 UI/kg et à 14 000 UI/kg.
Réaction cutanée	Provocation des cobayes Hartley de l'épreuve d'ACP 19 (100 et 1 000 UI/kg) ou 26 (14 000 UI/kg + ACF) jours plus tard à des doses intradermales de 1 000 ou 10 000 UI/animal.	100 et 1 000 UI/kg ou 14 000 UI/kg + ACF	Réaction positive à 1 000 UI/kg et à 14 000 UI/kg + ACF.

Type d'épreuve	Étude	Doses	Réponse moyenne
Antigénicité : Épreuve d'hémagglutination passive + épreuve d'ACP de 4 heures	Lapines New Zealand White, 4/groupe; i.m. et s.c. 2 fois par sem. pendant 4 sem.; i.m. et s.c. 1 fois par sem. pendant 4 sem.	100 et 1 000 UI/kg 2 000 UI/kg + ACF	Anticorps inhibiteurs de l'hémagglutination détectés dans le sérum à 2 000 UI/kg + ACF. Anticorps détectés au cours de l'épreuve d'ACP de 4 heures dans le sérum de presque toutes les lapines traitées à l'époétine alfa.
Pyrérogénicité	Lapins New Zealand White, 3/groupe; une seule dose i.v.; pyrérogénicité mesurée par la température et par l'épreuve du lysate d'amibe de limule.	0 (sérum physiologique), 0 (véhicule), 200, 2 000 et 20 000 UI/kg; témoin positif - <i>E.</i> <i>coli</i> , LPS	Réponse négative (température et endotoxine).
Irritation oculaire primaire	Lapins New Zealand White, 3/groupe (une seule dose oculaire avec irrigation) ou 6/groupe (une seule dose oculaire sans irrigation).	12 100 U/animal	Classée comme non irritante.
Hématologie	Chiens beagles; 3/sexe/groupe; i.v. pendant 4 sem. + 15 sem. de récupération.	0 (véhicule), 28 et 2 800 UI/kg 3 fois par sem. pendant 4 sem.; groupe 4 traité au fer- dextran à 40 mg/kg pendant 2 sem. avant d'être traité à l'époétine alfa à 2 800 UI/kg	Aucune mort liée au médicament. <u>Augmentation</u> : GR, Ht, Hb, réticulocytes et plaquettes. <u>Diminution</u> : VGM, CGMH, TGMH, glucose sérique et azote uréique du sang à 2 800 UI/kg avec et sans complément de fer. Faible augmentation des GR, de l'Ht et de l'Hb à la dose faible. Aucun autre effet lié à la dose.

Le traitement par l'époétine alfa à la dose de 1 000 UI/kg par jour pendant 90 jours n'a pas causé de myélofibrose chez le macaque cynomolgus. On a observé une érosion de l'estomac glandulaire chez le rat et chez un singe traité par la dose élevée (1 000 UI/kg par jour). On a

aussi observé une atteinte de la capsule de Bowman chez le chien après injection quotidienne pendant un an. L'anaphylaxie notée chez le chien, le lapin et le cobaye serait due à une réaction naturelle à n'importe quelle protéine étrangère chez ces animaux. L'époétine alfa ne s'est pas avérée pyrogène chez le lapin.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr**EPREX**[®]
époétine alfa

Solution stérile

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à recevoir **Eprex** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement, et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **Eprex** sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

TOUS LES PATIENTS

- Pour réduire au minimum le risque de décès et d'effets secondaires cardiovasculaires (liés au cœur et aux vaisseaux sanguins) graves, votre médecin suivra la posologie recommandée pour chaque indication.
- Les patients présentant une hypertension non maîtrisée ne doivent pas être traités par Eprex; la tension doit faire l'objet d'une maîtrise adéquate avant l'instauration du traitement.
- Il faut être prudent quand on utilise Eprex chez un patient qui a des antécédents de crises convulsives.
- Pendant une hémodialyse, les patients traités par Eprex ont parfois besoin d'une augmentation de l'anticoagulation avec l'héparine pour empêcher la formation de caillots dans le rein artificiel. On doit surveiller de près les patients ayant une maladie vasculaire préexistante.
- Pendant le traitement avec Eprex, le taux d'hémoglobine ne doit pas dépasser 120 g/L (pas nécessairement applicable aux patients en chirurgie).
- Si vous subissez une chirurgie lorsque vous prenez Eprex, votre médecin pourrait vous prescrire des anticoagulants, selon l'intervention chirurgicale, afin de prévenir la formation de caillots.
- On a signalé une érythroblastopénie (un type d'anémie où la moelle osseuse ne peut pas produire pas assez de globules rouges) médiée par des anticorps après un traitement par des érythropoïétines recombinantes. Si une érythroblastopénie se présente, vous pouvez devenir sévèrement anémique très rapidement, ce qui peut vous rendre dépendant de transfusions sanguines.

PATIENTS ATTEINTS D'INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE

- Si votre taux d'hémoglobine reste trop élevé, vous avez un risque plus élevé de crise cardiaque, d'accident vasculaire cérébral, d'insuffisance cardiaque, de caillots sanguins et de décès. Votre médecin essaiera de maintenir votre hémoglobine entre 100 et 115 g/L, sans dépasser 120 g/L.

PATIENTS ATTEINTS DE CANCER

- Si vous êtes atteint d'un cancer et que votre taux d'hémoglobine reste trop élevé (au-dessus de 120 g/L),
 - il se peut que votre tumeur grossisse plus rapidement,
 - vous aurez un risque accru de crise cardiaque, d'accident vasculaire cérébral, de caillots sanguins et de décès.
- Votre médecin doit utiliser Eprex à la dose minimale nécessaire pour éviter les transfusions de globules rouges.
- Dans certains cas, la transfusion de globules rouges doit être l'option de traitement à privilégier.
- Une fois que vous avez terminé votre chimiothérapie, vous devez arrêter de prendre Eprex.

Pour quoi Eprex est-il utilisé?

- Eprex sert à augmenter la production des globules rouges et à réduire le besoin de transfusion de globules rouges.
- Pour cela, la dose doit être ajustée progressivement.
- On peut employer Eprex chez les adultes et les enfants souffrant d'insuffisance rénale chronique, chez les adultes infectés par le VIH et traités par un médicament appelé zidovudine, chez les adultes atteints d'un cancer et recevant une chimiothérapie et chez les adultes devant subir une chirurgie majeure programmée.

AU SUJET DE L'ANÉMIE

Qu'est-ce que l'anémie?

L'anémie est une affection dans laquelle le nombre de globules rouges contenus dans votre sang est inférieur à la normale. Les globules rouges renferment une substance appelée hémoglobine qui est responsable du transport de l'oxygène dans le sang. Au fur et à mesure que le nombre de globules rouges diminue dans votre sang, la quantité d'oxygène que votre corps reçoit diminue aussi. Le développement de l'anémie se caractérise par plusieurs symptômes, tels une faiblesse, une fatigue, un essoufflement, des étourdissements, un manque de concentration et des frissons. Ces symptômes peuvent, à la longue, nuire à votre qualité de vie globale.

Causes de l'anémie

L'anémie peut être le résultat de plusieurs causes, y compris une perte de sang ou des carences nutritionnelles. On doit rechercher la cause d'une anémie associée à une perte de sang et elle doit être traitée par un médecin. L'anémie nutritionnelle, due à une carence en fer, en vitamine B₁₂ ou en folates peut être traitée avec des suppléments alimentaires. L'anémie peut aussi être causée par une maladie chronique, comme un cancer ou une maladie des reins.

L'anémie dans la maladie rénale chronique

Dans la maladie rénale chronique, l'anémie se présente lorsque les reins ne sont pas capables de fabriquer une quantité suffisante d'érythropoïétine naturelle pour stimuler la production de globules rouges par la moelle osseuse.

L'anémie dans le cancer

L'anémie dans le cancer peut être causée par la chimiothérapie utilisée pour traiter le cancer. Les effets toxiques de la chimiothérapie réduisent à la fois la capacité de l'organisme à produire de l'érythropoïétine et la capacité de la moelle osseuse à réagir et à fabriquer plus de globules rouges. En conséquence, une quantité insuffisante de globules rouges est produite et le patient devient anémique.

Comment Eprex agit-il?

Eprex est une protéine qui est fabriquée en laboratoire et qui a le même mode d'action que l'érythropoïétine, une substance fabriquée naturellement par le corps humain qui régit la production des globules rouges.

Quels sont les ingrédients d'Eporex?

Ingrédient médicamenteux : époétine alfa.

Ingrédients non médicamenteux : glycine, polysorbate 80, chlorure de sodium, phosphate de sodium et eau pour préparations injectables.

Les seringues préremplies ne contiennent pas d'agent de conservation.

Le capuchon de l'aiguille de la seringue préremplie contient un caoutchouc naturel sec (un dérivé du latex). Ce capuchon ne doit pas être manipulé par des personnes sensibles à cette substance.

Eporex est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Seringues préremplies à usage unique munies de la gaine PROTECS® :

1 000 UI/0,5 mL, 2 000 UI/0,5 mL,
3 000 UI/0,3 mL, 4 000 UI/0,4 mL, 5 000 UI/0,5 mL,
6 000 UI/0,6 mL, 8 000 UI/0,8 mL, 10 000 UI/mL,
20 000 UI/0,5 mL, 30 000 UI/0,75 mL, 40 000 UI/mL.

Pour réduire le risque de piqûre accidentelle, chaque seringue préremplie est munie de la gaine PROTECS® qui s'actionne automatiquement de façon à recouvrir l'aiguille une fois que le contenu de la seringue a été délivré en entier.

N'utilisez pas Eporex si :

- vous êtes allergique à l'un des ingrédients du produit;
- on vous a diagnostiqué une érythroblastopénie (la moelle osseuse ne peut pas produire assez de globules rouges) à la suite d'un traitement par tout médicament stimulant la production de globules rouges (y compris Eporex). Voir **Mises en gardes et précautions importantes**;
- vous avez une hypertension non maîtrisée;
- vous avez une chirurgie orthopédique majeure (comme une chirurgie de la hanche ou du genou) programmée, et vous avez
 - une maladie cardiaque sévère;
 - des troubles veineux et artériels sévères;
 - récemment eu une crise cardiaque ou un AVC (accident vasculaire cérébral);
- lors de la prise d'Eporex, certaines personnes peuvent avoir besoin de médicaments réduisant le risque de caillots sanguins. Vous ne devez pas prendre Eporex si vous ne pouvez pas recevoir, pour quelque raison que ce soit, un traitement qui empêche la formation de caillots sanguins.

Consultez votre professionnel de la santé avant de recevoir Eporex, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment :

- tout problème médical ou toute allergie que vous avez ou avez déjà eu, notamment une allergie au latex.
- si vous souffrez ou avez déjà souffert d'hypertension artérielle, de crises convulsives, de caillots de sang, de maladie du foie, de porphyrie (un trouble sanguin rare) ou de goutte.

- si vous êtes enceinte, si vous pensez l'être ou si vous essayez de le devenir.
- si vous allaitez.
- si vous êtes une femme et souffrez d'insuffisance rénale. Chez beaucoup de femmes atteintes d'insuffisance rénale sévère, les règles mensuelles peuvent s'arrêter. Quand ces femmes prennent Eprex, leurs règles peuvent réapparaître. Si vous êtes une femme souffrant d'insuffisance rénale, vous devriez parler de contraception avec votre médecin.

Autres mises en garde

- Pendant votre traitement par Eprex, il faudra que votre médecin vérifie votre tension artérielle. Celle-ci sera surveillée de près, et tout changement en dehors des limites fixées par votre médecin devra être signalé. Si votre tension artérielle augmente, il vous faudra peut-être prendre un médicament pour la diminuer. Si vous prenez déjà un tel médicament, votre médecin en augmentera peut-être la dose.
- Votre médecin mesurera également votre taux sérique de fer, votre compte de globules rouges et d'autres éléments du sang, et ce, avant et pendant votre traitement par Eprex, comme il convient.
- Si vous êtes en dialyse, il faudra peut-être changer votre prescription dialytique pendant votre traitement par Eprex. Votre médecin procédera à des analyses de sang pour vérifier s'il faut la changer. De plus, si vous prenez un médicament contre la formation de caillots de sang, il faudra peut-être que votre médecin en modifie la dose.
- Chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale, comme il est possible que la tension artérielle augmente, il existe un faible risque d'apparition de crises convulsives au début du traitement. Durant la période initiale du traitement, votre médecin vous recommandera peut-être d'éviter de conduire un véhicule, d'utiliser des machines ou de faire toute autre activité qui pourrait être dangereuse en cas de perte de vigilance.
- Si vous êtes en dialyse à domicile, vous devez continuer à vérifier votre abord vasculaire, comme votre médecin ou infirmière vous l'a montré, pour vous assurer qu'il fonctionne. S'il y a un problème, faites-le savoir tout de suite à votre professionnel de la santé.
- Si vous êtes atteint de cancer, vous devriez savoir qu'Eprex est un facteur de croissance des globules rouges et que, dans certaines circonstances, la croissance de votre cancer peut être plus rapide. Vous devez discuter avec votre médecin des options thérapeutiques pour votre anémie.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous utilisez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce. Il est particulièrement important que votre médecin sache si vous prenez un médicament contre l'hypertension artérielle.

Comment Eprex s'administre-t-il?

Eprex peut être administré par injection :

- **Soit** dans une veine ou dans un tube inséré dans une veine (voie intraveineuse) par un professionnel de la santé;
- **Soit** sous la peau (voie sous-cutanée) dans un bras, une jambe ou l'abdomen.

N'agitez pas la solution stérile Eprex. La solution dans la seringue préremplie doit toujours être limpide et incolore. Une agitation vigoureuse et prolongée de la solution peut endommager

le produit. Si on a agité vigoureusement la seringue, la solution sera peut-être mousseuse et ne devra pas être utilisée.

Le produit ne doit pas être utilisé et doit être jeté :

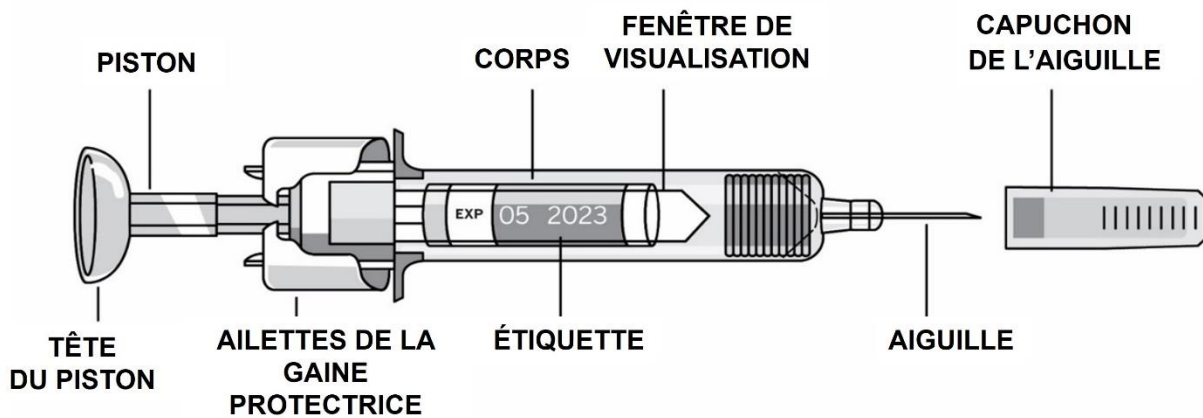
- si le sceau est brisé,
- si le liquide est coloré ou
- s'il contient des particules,
- s'il a peut-être été congelé, ou
- s'il y a eu un problème de réfrigération.

Le produit est à usage unique seulement. Les seringues préremplies de solution stérile Eprex ne contiennent aucun agent de conservation; on ne doit donc les utiliser qu'une seule fois et on doit les jeter immédiatement. On ne doit utiliser aucune portion restante d'une seringue préremplie.

Injection sous-cutanée : préparation et injection de la dose

Important : pour éviter la contamination et le risque d'infection, suivez les instructions suivantes à la lettre.

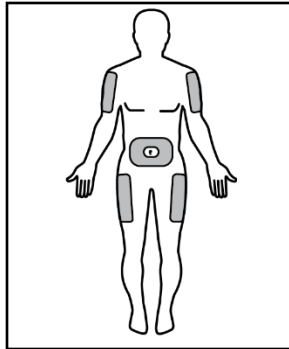
Seringues préremplies à usage unique munies de la gaine PROTECS®



Pour réduire le risque de piqûre accidentelle, chaque seringue préremplie est munie de la gaine PROTECS® qui s'actionne automatiquement de façon à recouvrir l'aiguille une fois que le contenu de la seringue a été délivré en entier.

1. **Sortez une seringue du réfrigérateur.** Le liquide doit atteindre la température ambiante. Pour cela, il faut normalement attendre 15 à 30 minutes. N'enlevez pas le capuchon de l'aiguille jusqu'à ce que le liquide dans la seringue ait atteint la température ambiante.
2. **Vérifiez la seringue** pour vous assurer que vous avez la bonne dose, que la date de péremption n'est pas dépassée, que la seringue n'est pas endommagée et que le liquide est limpide et non congelé.

3. **Choisissez un site d'injection.** Les emplacements recommandés se situent dans le haut de la cuisse et autour de l'abdomen (sans s'approcher du nombril). Choisissez des sites différents d'un jour à l'autre.



4. **Lavez-vous les mains. Nettoyez le site d'injection à l'aide d'un tampon antiseptique** de façon à le désinfecter.
5. **Tenez la seringue préremplie par le corps de la seringue, l'aiguille couverte pointant vers le haut.**
6. **Ne tenez pas la seringue par la tête du piston, le piston, les ailettes de la gaine protectrice ou le capuchon de l'aiguille.**
7. **Ne tirez jamais sur le piston.**
8. **Ne retirez pas le capuchon de l'aiguille de la seringue préremplie avant d'être prêt à injecter Eprex.**
9. **Enlevez le capuchon de l'aiguille de la seringue** en tenant le corps d'une main et en retirant le capuchon de l'aiguille soigneusement sans le tordre. Il ne faut pas appuyer sur le piston, ni toucher l'aiguille ou agiter la seringue.
10. **Ne touchez pas les ailettes de la gaine protectrice de l'aiguille afin d'éviter de recouvrir prématurément l'aiguille avec la gaine protectrice.**
11. **Pincez un pli de peau entre le pouce et l'index, sans trop serrer.**



12. **Enfoncez l'aiguille à fond.** Il se peut que votre médecin ou votre infirmière vous ait montré comment le faire.



13. **Enfoncez entièrement le piston avec le pouce pour injecter tout le liquide.** Appuyez doucement et régulièrement tout en conservant le pli de peau. La gaine protectrice ne sera pas actionnée si la totalité de la dose n'a pas été délivrée. **Vous pourriez entendre un déclic lorsque la gaine protectrice de l'aiguille est activée.**

14. **Une fois le piston entièrement enfoncé**, retirez l'aiguille et relâchez la peau.



15. **Enlevez lentement le pouce du piston**. Laissez remonter la seringue jusqu'à ce que l'aiguille entière soit recouverte par la gaine protectrice.
16. **Une fois l'aiguille sortie de la peau, il pourrait y avoir une petite quantité de sang au site d'injection. C'est normal. Pressez un tampon antiseptique** sur le site pendant quelques secondes après l'injection.
17. **Jetez votre seringue usagée** dans un contenant sécuritaire (voir **Élimination des seringues**).
18. **Ne prenez qu'une dose d'Epex de chaque seringue**. S'il reste du liquide dans la seringue après l'injection, il faut la mettre au rebut correctement et non la réutiliser (voir **Élimination des seringues**).

Élimination des seringues

1. Mettez les aiguilles et les seringues usagées dans un récipient en plastique rigide muni d'un couvercle à vis ou un récipient en métal muni d'un couvercle en plastique, comme une boîte à café, étiqueté quant à son contenu. Si vous utilisez un récipient en métal, faites un petit trou dans le couvercle en plastique et attachez le couvercle au récipient avec du ruban adhésif. Si vous utilisez un récipient en plastique rigide, revissez toujours le couvercle à fond après l'emploi. Une fois le récipient plein, mettez du ruban adhésif autour du couvercle et jetez le récipient comme vous l'a indiqué votre médecin.
2. Ne vous servez pas d'un récipient en verre ou en plastique transparent (ou de tout autre récipient) consigné ou destiné au recyclage.
3. Tenez toujours le récipient hors de la portée des enfants.
4. Demandez à votre médecin, infirmière ou pharmacien s'ils ont d'autres suggestions.

Dose habituelle

Suivez les instructions de votre médecin : il vous dira quand et comment prendre ce médicament.

Pendant votre traitement par Epex, votre médecin procédera à la numération de vos globules rouges. Il se servira de ce renseignement pour adapter la dose à vos besoins.

Surdosage

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez reçu une trop grande quantité d'Epex, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Si vous omettez de prendre une dose prévue, contactez votre médecin et suivez ses instructions.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Eprex?

Lorsque vous recevez Eprex, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Tout médicament peut avoir des effets non recherchés. Les effets secondaires que vous pourriez présenter varient selon la raison pour laquelle vous prenez Eprex. Parlez à votre médecin ou pharmacien de tout signe ou symptôme inhabituel, qu'il soit inscrit ci-après ou non. Les effets secondaires signalés le plus souvent chez l'ensemble des patients traités par Eprex comprennent une tension artérielle élevée et des symptômes semblables à ceux de la grippe, tels les étourdissements, la somnolence, la fièvre, les maux de tête, une douleur ou une faiblesse au niveau des muscles et des articulations, ainsi que des troubles gastro-intestinaux tels les nausées, les vomissements et la diarrhée. Une rougeur, une sensation de brûlure et une douleur au point d'injection d'Eprex ont aussi été rapportées.

Si la production des globules rouges est trop rapide, il est possible qu'une tension artérielle déjà élevée augmente encore plus. Le cas échéant, votre médecin diminuera peut-être votre dose d'Eprex et vous prescrira peut-être un médicament pour diminuer votre tension artérielle (si vous prenez déjà un tel médicament, votre médecin en augmentera peut-être la dose).

Parmi d'autres effets secondaires signalés plus souvent chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique que chez les autres patients, on compte une augmentation de la tension artérielle, la formation de caillots de sang dans l'abord vasculaire, des crises convulsives et l'érythroblastopénie. Si vous faites l'objet d'un diagnostic d'érythroblastopénie, votre médecin va interrompre votre traitement par Eprex et peut amorcer un traitement avec des médicaments et/ou des transfusions sanguines en vue de faire augmenter le nombre de vos globules rouges.

Les patients NE DOIVENT PAS arrêter de prendre leur médicament sans avoir d'abord consulté leur médecin. Parlez à votre professionnel de la santé immédiatement si vous présentez l'un ou l'autre des effets indésirables graves mentionnés dans le tableau ci-dessous.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez un professionnel de la santé.		Cessez de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux.
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT			
Augmentation de la tension artérielle : les signes peuvent être des maux de tête plus intenses ou des maux de tête inhabituels (migraine soudaine en coup de poignard)		✓	
FRÉQUENT			
Crises convulsives		✓	
PEU FRÉQUENT			
Caillots sanguins : douleur dans la poitrine, douleur et enflure des jambes, essoufflement, faiblesse soudaine, engourdissement ou picotements du visage, des bras ou des jambes, maux de tête plus intenses ou maux de tête intenses soudains, perte de la vision ou perte de la parole, sensation de tête légère.		✓	
TRÈS RARE			
Érythroblastopénie : anémie soudaine et grave caractérisée par une fatigue sévère et un essoufflement durant un effort léger		✓	
Réactions cutanées sévères : une éruption cutanée, qui peut être sévère et pourrait couvrir tout le corps et pouvant inclure des cloques ou des régions de peau qui pèle			✓
Réaction allergique : les signes peuvent être difficulté à respirer, urticaire, démangeaisons, éruption cutanée ou enflure de la gorge, du visage, des paupières, de la bouche ou de la langue			✓

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada

- en visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur;

ou

- en téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

Conservez ce produit, sans l'ouvrir, au réfrigérateur à une température de 2 à 8 degrés Celsius. Ne le congélez pas et tenez-le à l'abri de la lumière.

N'utilisez pas ce produit après la date de péremption indiquée sur son emballage.

Gardez ce médicament ainsi que tous vos autres médicaments en lieu sûr et hors de la portée des enfants.

Si vous utilisez Eprex à domicile, il est important que la seringue soit gardée au frais dans le réfrigérateur, mais non dans le compartiment congélateur. Eprex ne doit pas être congelé. Il ne faut donc pas utiliser Eprex s'il a été congelé. Avant d'administrer Eprex, laissez la seringue reposer 15 à 30 minutes pour que le produit atteigne la température ambiante.

Quand la seringue préremplie est sur le point d'être utilisée, elle peut être sortie du réfrigérateur et gardée à température ambiante (pas plus de 25 °C) pendant une seule période de sept jours au maximum.

Pour en savoir plus sur Eprex :

- Parlez-en à votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web du fabricant (www.janssen.com/canada), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-567-3331 ou au 1-800-387-8781.

Ce feuillet a été préparé par :
Janssen Inc.
Toronto (Ontario) M3C 1L9

Dernière révision : 21 avril 2022
Marques de commerce utilisées sous licence.