

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

HEMAX 2000 UI/ml

HEMAX 4000 UI/ml

HEMAX 10000 UI/ml

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE.

Composition qualitative	Composition quantitative		
Erythropoïétine recombinante humaine (rHuepo) /Epoïetine alfa	2000 UI/ml	4000 UI/ml	10.000 UI/ml
Excipients			
Mannitol	50.0 mg	50.0mg	25.mg
Chlorure de sodium	6.4 mg	6.4 mg	3.2 mg
Phosphate monobasique anhydre	2.8 mg	2.8 mg	1.4 mg
Phosphate disodique dodécahydraté	8.0 mg	8.2 mg	4.0 mg
Albumine humaine	5.0 mg	5.0 mg	2.5 mg
Solvant : Composition par seringue pré-remplie :			
Eau pour préparations injectables	2 ml	2 ml	1 ml

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Boîte contenant : 1 flacon en verre transparent fermé avec un scellage en aluminium et avec un bouchon en plastique (HEMAX® 2000 UI), et (HEMAX® 4000 UI).contenant un lyophilisat l'érythropoïétine (époétine alfa) et une seringue préremplie en verre neutre incolore contenant 1 ml d'eau pour préparations injectables 2 ml (HEMAX® 2000 UI & HEMAX® 3000 UI & HEMAX® 4000 UI, 10000 UI

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

HEMAX® contient de l'érythropoïétine, une glycoprotéine qui stimule la formation d'hématies à partir des cellules souches de la moelle osseuse.

HEMAX® 1000 UI/ml, 2000 UI/ml, 3000 UI/ml, 4000 UI/ml et 10000 UI/ml sont utilisés :

- Pour le traitement de l'anémie secondaire à une insuffisance rénale chronique chez les enfants et les patients adultes hémodialysés et les patients adultes en dialyse péritonéale,
- Pour le traitement de l'anémie sévère d'origine rénale accompagnée de symptômes cliniques chez les patients adultes insuffisants rénaux non encore dialysés,
- Pour le traitement de l'anémie et réduction des besoins transfusionnels chez les patients adultes traités par chimiothérapie pour des tumeurs solides,des lymphocytes malins ou des myélomes multiples et à risque de transfusion en raison de leur état général (par exemple état cardiovasculaire,anémie préexistante au début de la chimiothérapie).

- Pour augmenter les dons de sang autologues chez les malades participant à un programme de transfusions autologues différées. L'utilisation dans cette indication doit tenir compte du risque accru d'accidents thromboemboliques.

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

- Pour réduire l'exposition aux transfusions de sang homologues chez les patients adultes, sans carence martiale, devant subir une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée, ayant un risque présumé important de complications transfusionnelles. L'utilisation devra être réservée aux patients ayant une anémie modérée (par exemple : 10 à 13 g/dl), qui n'ont pas accès à un programme de prélèvement autologue différé et chez lesquels on s'attend à des pertes de sang modérées (900 à 1800 ml).
- Les bonnes pratiques de gestion du sang doivent toujours être appliquées dans le contexte chirurgical.

4.2. POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Usage parentéral : Voies sous-cutanée (SC) ou intraveineuse (IV)

Posologie

Patients en insuffisance rénale chronique :

Chez les patients en insuffisance rénale chronique, le produit doit être uniquement administré par voie intraveineuse (cf. Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi : Erythroblastopénie).

Le taux d'hémoglobine cible est de 10 à 12 g/dl (6,2 à 7,5 mmol/l), sauf pour les enfants pour lesquels le taux d'hémoglobine doit être compris entre 9,5 et 11 g/dl (5,9 à 6,8 mmol/l).

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

L'état des réserves en fer devra être évalué avant et pendant le traitement, et une supplémentation en fer doit être administrée en cas de besoin. Par ailleurs, avant de commencer le traitement par l'époétine alfa, il faut éliminer d'autres causes d'anémie, telles qu'un déficit en vitamine B₁₂ ; intoxication par l'aluminium ; infection intercurrente ; syndromes inflammatoires ou traumatismes ; saignement occultes ; hémolyse et fibrose médullaire de quelque origine qu'elles soient.

Adulte en hémodialyse :

La voie sous-cutanée doit être préférée à la voie intraveineuse.

Le traitement est divisé en deux phases :

- Phase correctrice :
50 UI/kg 3 fois par semaine, par voie IV ou SC. Si un ajustement des doses est nécessaire, il est recommandé de procéder par paliers d'au moins 4 semaines. A chaque palier, l'augmentation ou la diminution de dose préconisée est de 25 UI/kg 3 fois par semaine.
- Phase d'entretien :

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

Par voie sous-cutanée, la posologie est en moyenne inférieure de 20 à 30% à la posologie utilisée par la voie intraveineuse.

Toutefois, si par la voie SC la réponse paraît faible, sans que cela puisse être expliqué par l'état du patient, il faut passer temporairement à l'administration par la voie IV. Ceci permet de s'assurer que la mauvaise réponse n'est pas due à une résorption insuffisante du produit chez le patient.

Les données cliniques disponibles indiquent que les patients dont les taux d'hémoglobine de départ est très bas (< 6g/dl ou 3.75mmol) peuvent avoir besoin de doses d'entretien plus importantes que ceux dont l'anémie initiale est moins sévère (supérieure à 8g/dl ou 5 mmol).

Enfant en hémodialyse :

Le traitement est divisé en deux phases :

- Phase correctrice :
50 UI/kg 3 fois par semaine par voie IV. Si un ajustement des doses est nécessaire, il est recommandé de procéder par paliers de 25 UI/kg 3 fois par semaine en respectant un intervalle d'au moins 4 semaines entre chaque ajustement, jusqu'à atteindre le but désiré.
- Phase d'entretien :

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

Adulte insuffisant rénal non encore dialysé :

La voie SC doit être préférée à la voie IV.

Le traitement est divisé en deux phases :

- Phase correctrice :

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

- Phase d'entretien :

La posologie est ajustée pour maintenir l'hémoglobine au taux désiré : Hb entre 10 et 12 g/dl (6,2 à 7,5 mmol) : Dose d'entretien entre 17 et 33 UI/kg 3 fois par semaine. La posologie maximale ne devrait pas excéder 200 UI/kg 3 fois par semaine.

Adulte en dialyse péritonéale :

Le traitement est divisé en deux phases :

- Phase correctrice :

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

- Phase d'entretien :

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

Modes d'administration :

- Comme pour tout produit injectable, vérifier qu'il n'y a ni particules en suspension, ni changement de coloration.
- Injection par voie intraveineuse : en 1 à 5 minutes au moins, selon la dose totale. Chez les patients en hémodialyse, une injection en bolus peut être réalisée pendant la séance de dialyse dans le site d'injection approprié situé au niveau du retour veineux de la ligne de dialyse.
- Une autre possibilité serait de faire l'injection à la suite de la dialyse dans l'aiguille à fistule, en la faisant suivre d'un rinçage par 10 ml de soluté isotonique afin de s'assurer le passage correct du produit dans la circulation.
- Une injection plus lente est préférable chez les patients qui auraient présenté des symptômes pseudo-grippaux.
- Ne pas administrer en perfusion intraveineuse, ni en mélange avec d'autres médicaments.
- injection par voie sous cutanée : on ne doit généralement pas excéder un volume maximale de 1 ml par site d'injection. En cas de volume plus important, utiliser plus d'un site d'injection. Les injections se font au niveau des membres ou de la paroi abdominale antérieure.

Patients cancéreux adulte recevant une chimiothérapie:

La voie SC doit être la voie utilisée.

L'époétine alfa doit être administrée chez les patients ayant une anémie (par exemple, hémoglobine inférieure à 10,5 g/dl ou 6,5 mmol).

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

La dose initiale est de 150 UI/kg, administré par voie SC 3 fois par semaine. Si l'hémoglobine a augmenté d'au moins 1 g/dl (0,62 mmol) ou si les réticulocytes ont augmenté d'au moins 40000/ μ l par rapport aux valeurs initiales après 4 semaines de traitement, la dose doit rester à 150 UI/kg. Si l'augmentation de l'hémoglobine est inférieure à 1 g/dl (inférieure à 0,62 mmol) et si les réticulocytes ont augmenté de moins de 40000/ μ l par rapport aux valeurs initiales, augmenter la dose à 300 UI/kg. Si après 4 semaines supplémentaires de traitement à 300 UI/kg l'hémoglobine a augmenté d'au moins 1 g/dl (moins de 0,62 mmol) ou si les réticulocytes ont augmenté d'au moins 40000/ μ l, la dose de 300 UI/kg doit être maintenue. Cependant, si l'hémoglobine a augmenté de moins de 1g/dl (moins de 0,62 mmol) et les réticulocytes ont augmenté de moins de 40000/ μ l par rapport aux valeurs initiales, la réponse est improbable et le traitement doit être arrêté.

150 UI/kg 3 fois par semaine pendant 4 semaines
Si augmentation de :
Si augmentation de :

- réticulocytes < 40000/μl, - et Hb < 1 g/dl :		- réticulocytes $\geq$ 40000/μl, - ou Hb $\geq$ 1 g/dl :
Passer à 300 UI/kg 3 fois par semaine pendant 4 semaines		Continuer par 150 UI/kg 3 fois par semaine pour avoir : Hb cible = 12 g/dl
Si augmentation de :	Si augmentation de :	
- réticulocytes < 40000/μl, - et Hb < 1 g/dl :	- réticulocytes $\geq$ 40000/μl, - ou Hb $\geq$ 1 g/dl :	
Stop traitement	Continuer par 300 UI/kg 3 fois par semaine pour avoir : Hb cible = 12 g/dl	

Adaptation des doses :

On doit éviter une augmentation de l'hémoglobine de plus de 2 g/dl (1,25 mmol) par mois ou un taux d'hémoglobine supérieur à 14 g/dl (8,7 mmol).

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol) par mois, réduire la dose d'époétine alfa d'environ 25 à 50% selon le niveau d'augmentation du taux d'hémoglobine. Si le taux d'hémoglobine dépasse 14 g/dl (8,7 mmol), interrompre le traitement jusqu'à ce que le taux s'abaisse au-dessous de 12 g/dl (7,5 mmol) et reprendre le traitement par l'époétine alfa à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

L'époétine alfa doit continuer à être administrée pendant un mois après la fin de la chimiothérapie.

Patient adulte en chirurgie participant à un programme de prélèvement autologue différé :

La voie IV doit être utilisée.

Lors des prélèvements sanguins, l'époétine alfa doit être administré après la fin du prélèvement de sang.

La posologie de l'époétine alfa chez les patients ayant une anémie modérée (hématocrite entre 33 et 39%) qui doivent donner au moins 4 unités de sang est de 600 UI/kg 2 fois par semaine pendant 3 semaines avant l'intervention.

Tous les patients traités par l'époétine alfa doivent recevoir une supplémentation en fer approprié pendant toute la durée du traitement par l'époétine alfa.

Patients adultes devant bénéficier d'une chirurgie orthopédique majeure programmé :

La voie SC doit être utilisée.

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

Dans le cas où la période d'intervention doit être réduite pour des raisons médicales à moins de 3 semaines, l'époétine alfa doit être administrée à la dose 300 UI/kg tous les jours, pendant 10 jours consécutifs avant l'intervention, le jour de l'intervention et pendant les 4 jours suivant l'intervention.

Lors du bilan biologique préopératoire, si le taux d'hémoglobine atteint 15 g/dl ou plus, l'administration d'époétine alfa doit être arrêtée et les doses ultérieures initialement prévues ne doivent pas être administrées.

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

Tous les patients traités par l'époétine alfa doivent recevoir une supplémentation en fer approprié pendant toute la durée du traitement par l'époétine alfa.

4.3. CONTRE-INDICATIONS

- la voie sous-cutanée n'est contre indiquée que chez les patients en insuffisance rénale chronique.

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

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

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

Des cas d'érythroplastopénie ont été rapportés chez des patients en insuffisance rénale chronique traités avec l'époétine alfa par voie sous cutanée. Chez ces patients l'époétine alfa doit être administré par voie intraveineuse. Si une érythroplastopénie est diagnostiquée, le traitement par l'époétine alfa doit être immédiatement arrêté et une recherche des anticorps anti-érythropoïétine doit être envisagée.

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

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

L'époétine alfa doit également être utilisée avec précaution en présence d'épilepsie et d'insuffisance hépatique chronique.

Pour obtenir une réponse optimale au traitement par l'époétine alfa, il faut assurer des réserves en fer appropriées et exclure les déficits en acide folique et en vitamine B₁₂ avant le début du traitement. Dans la plupart des cas, le taux de ferritine sérique baisse parallèlement à l'augmentation des hématocrites. En conséquence, un traitement martial substitutif par voie orale, par exemple 200 à 300 mg/jour (100 à 200 mg/jour pour enfant), est recommandé chez les patients insuffisants rénaux chroniques et cancéreux ayant des taux de ferritine sérique inférieurs à 100 ng/ml.

Une hyperkaliémie a été observée dans quelques rares cas. L'arrêt de l'époétine alfa jusqu'à correction de l'hyperkaliémie peut être envisagé.

Lors d'un traitement par l'époétine alfa, on peut également observer une augmentation modeste, mais dose-dépendante, du chiffre des plaquettes, dans les limites de la normale. Celle-ci régresse avec la poursuite du traitement.

Toutes les mises en gardes précaution d'emplois associées à un programme de prélèvement autologue différé doivent être respectées chez les patients recevant l'époétine alfa.

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

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

- Les patients ayant un taux initial d'hémoglobine supérieur à 13 g/dl, la possibilité que le traitement par l'époétine alfa soit associé à un risque accru d'événements thromboemboliques postopératoires ne peut être exclue.

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

Effet potentiel en tant que facteur de croissance :

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

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

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

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

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

En conséquence :

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

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

4.8. Effets secondaires

Généralités :

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

Des symptômes grippaux tels que céphalées, douleurs articulaires, sensation de faiblesse, vertiges et asthénie peuvent survenir, en particulier en début de traitement. L'apparition d'une thrombocytose est rare (cf Mises en garde et précaution d'emploi).

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

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

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

La fistule peut se thromboser en particulier chez les patients ayant tendance à l'hypertension ou présentant des complications au niveau de leur fistule artérioveineuse. La révision précoce de la fistule avec une prophylaxie antithrombotique par administration d'acide acétylsalicylique, par exemple, est conseillée chez de tels patients.

Patients cancéreux adultes anémiques traités par chimiothérapie contenant du platine :

Une hypertension peut survenir chez les patients traités par l'époétine alfa.

- Patients participant à un programme de prélèvement autologue différé avant chirurgie : Des accidents thrombovasculaires peuvent survenir.

- Patients devant bénéficier d'une chirurgie orthopédique majeure programmée :

L'incidence des événements thromboemboliques, dans l'ensemble des essais cliniques, s'est avéré être similaire dans les différents groupes traités par l'époétine alfa et dans le groupe Placebo.

4.9. Surdosage

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

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

Le poids moléculaire apparent de l'érythropoïétine se situe entre 32000 et 40000 daltons. La fraction protéique représente environ 50% de la molécule et est constituée de 165 acides aminés. Les quatre chaînes glucidiques sont attachées à la protéine par trois liaisons N-glycosidiques et une liaison O-glycosidique. L'époétine alfa obtenue par génie génétique est glycolysée. Sa composition en amino-acides et hydrates de carbone est identique à l'érythropoïétine endogène humaine isolée des urines de patients anémiques.

L'époétine alfa est hautement purifiée selon les méthodes de pointe actuelles. En particulier, aux concentrations de principe actif utilisées chez l'homme, on ne peut détecter aucun résidu de la lignée cellulaire utilisée dans sa production.

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

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

Grace à des cellules de moelle osseuse humaine en culture, il a pu démontrer que l'époétine alfa stimule spécifiquement l'érythropoïèse. Aucune action cytotoxique de l'époétine alfa sur des cellules de moelle osseuse humaine n'a été détectée.

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

Dans une étude prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, conduite chez 375 patients anémiés recevant une chimiothérapie sans platine pour diverses hémopathies malignes de type non myéloïde, il a été observé une diminution significative des conséquences de l'anémie (par exemple : fatigue, baisse d'énergie et réduction de l'activité) mesurées par les instruments et échelles suivantes : échelle générale d'évaluation fonctionnelle du traitement de l'anémie du cancer FACT-an, échelle de fatigue FAC-an, et échelle analogue linéaire du cancer.

(CLAS). Deux autres études, randomisées, contrôlées versus placebo, d'effectifs plus réduits, n'ont pas permis de montrer une amélioration significative des paramètres de qualité de vie sur les échelles EORTC-QLQ-C30 et CLAS respectivement.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Voie intraveineuse :

Le dosage d'époétine alfa par administration IV répétée a montré une demi-vie de 4 heures environ chez le volontaire sain et légèrement plus longue chez l'insuffisant rénal, environ 5 heures. Chez l'enfant, la demi-vie est d'environ 6 heures.

Voie sous-cutanée :

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

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

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

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

5.3. Données de sécurité préclinique

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Mannitol	50.0 mg	50.0mg	25.mg
Chlorure de sodium	6.4 mg	6.4 mg	3.2 mg
Phosphate monobasique anhydre	2.8 mg	2.8 mg	1.4 mg
Phosphate disodique dodécahydraté	8.0 mg	8.2 mg	4.0 mg
Albumine humaine	5.0 mg	5.0 mg	2.5 mg
Eau pour préparations injectables	2 ml	2 ml	1 ml

6.2. Incompatibilités

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

6.3. Durée de conservation

Avant reconstitution : A conserver à une température inférieure à 30°C pendant 24 mois.

Après reconstitution : HEMAX® ne doit pas être reconstitué et dilué plus de 24 heures avant administration et les solutions doivent être conservées au réfrigérateur entre +2°C et +8°C.

6.4. Précautions particulières de conservation

Avant reconstitution : A conserver à une température inférieure à 30°C pendant 24 mois.

Après reconstitution : HEMAX® ne doit pas être reconstitué et dilué plus de 24 heures avant administration et les solutions doivent être conservées au réfrigérateur entre +2°C et +8°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîte contenant : 1 flacon en verre transparent fermé avec scellage en aluminium et avec un bouchon en plastique (HEMAX 2000 UI) , et (HEMAX 4000 UI).contenant un lyophilisat d'erythropoetine (époétine alfa) et une seringue préremplie en verre neutre incolore contenant 1 ml d'eau pour préparations injectables 2ml (HEMAX 2000 UI & HEMAX 3000 UI&HEMAX 4000 UI & HEMAX 10.000 UI

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Aucune

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

PHARMAFORALL Limited

2905, Jumeirah Business Center 3, JLT, DUBAI UAE P.O.box 474288.

8. FABRICANT

BIO SIDUS S.A.
Constitution 4234
1254 Capital Federal
Argentina

9. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

11. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

12. DOSIMETRIE

13. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Listel

