

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Epoetin alfa HEXAL 1 000 UI/0,5 mL solution injectable en seringue préremplie
Epoetin alfa HEXAL 2 000 UI/1 mL solution injectable en seringue préremplie
Epoetin alfa HEXAL 3 000 UI/0,3 mL solution injectable en seringue préremplie
Epoetin alfa HEXAL 4 000 UI/0,4 mL solution injectable en seringue préremplie
Epoetin alfa HEXAL 5 000 UI/0,5 mL solution injectable en seringue préremplie
Epoetin alfa HEXAL 6 000 UI/0,6 mL solution injectable en seringue préremplie
Epoetin alfa HEXAL 7 000 UI/0,7 mL solution injectable en seringue préremplie
Epoetin alfa HEXAL 8 000 UI/0,8 mL solution injectable en seringue préremplie
Epoetin alfa HEXAL 9 000 UI/0,9 mL solution injectable en seringue préremplie
Epoetin alfa HEXAL 10 000 UI/1 mL solution injectable en seringue préremplie
Epoetin alfa HEXAL 20 000 UI/0,5 mL solution injectable en seringue préremplie
Epoetin alfa HEXAL 30 000 UI/0,75 mL solution injectable en seringue préremplie
Epoetin alfa HEXAL 40 000 UI/1 mL solution injectable en seringue préremplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Epoetin alfa HEXAL 1 000 UI/0,5 mL solution injectable en seringue préremplie

Chaque mL de solution contient 2 000 UI d'époétine alfa* soit 16,8 microgrammes par mL.

Une seringue préremplie de 0,5 mL contient 1 000 unités internationales (UI) soit 8,4 microgrammes d'époétine alfa. *

Epoetin alfa HEXAL 2 000 UI/1 mL solution injectable en seringue préremplie

Chaque mL de solution contient 2 000 UI d'époétine alfa* soit 16,8 microgrammes par mL.

Une seringue préremplie de 1 mL contient 2 000 unités internationales (UI) soit 16,8 microgrammes d'époétine alfa. *

Epoetin alfa HEXAL 3 000 UI/0,3 mL solution injectable en seringue préremplie

Chaque mL de solution contient 10 000 UI d'époétine alfa* soit 84,0 microgrammes par mL.

Une seringue préremplie de 0,3 mL contient 3 000 unités internationales (UI) soit 25,2 microgrammes d'époétine alfa. *

Epoetin alfa HEXAL 4 000 UI/0,4 mL solution injectable en seringue préremplie

Chaque mL de solution contient 10 000 UI d'époétine alfa* soit 84,0 microgrammes par mL.

Une seringue préremplie de 0,4 mL contient 4 000 unités internationales (UI) soit 33,6 microgrammes d'époétine alfa. *

Epoetin alfa HEXAL 5 000 UI/0,5 mL solution injectable en seringue préremplie

Chaque mL de solution contient 10 000 UI d'époétine alfa* soit 84,0 microgrammes par mL.

Une seringue préremplie de 0,5 mL contient 5 000 unités internationales (UI) soit 42,0 microgrammes d'époétine alfa. *

Epoetin alfa HEXAL 6 000 UI/0,6 mL solution injectable en seringue préremplie

Chaque mL de solution contient 10 000 UI d'époétine alfa* soit 84,0 microgrammes par mL.

Une seringue préremplie de 0,6 mL contient 6 000 unités internationales (UI) soit 50,4 microgrammes d'époétine alfa. *

Epoetin alfa HEXAL 7 000 UI/0,7 mL solution injectable en seringue préremplie

Chaque mL de solution contient 10 000 UI d'époétine alfa* soit 84,0 microgrammes par mL.

Une seringue préremplie de 0,7 mL contient 7 000 unités internationales (UI) soit 58,8 microgrammes d'époétine alfa. *

Epoetin alfa HEXAL 8 000 UI/0,8 mL solution injectable en seringue préremplie

Chaque mL de solution contient 10 000 UI d'époétine alfa* soit 84,0 microgrammes par mL.

Une seringue préremplie de 0,8 mL contient 8 000 unités internationales (UI) soit 67,2 microgrammes d'époétine alfa. *

Epoetin alfa HEXAL 9 000 UI/0,9 mL solution injectable en seringue préremplie

Chaque mL de solution contient 10 000 UI d'époétine alfa* soit 84,0 microgrammes par mL.

Une seringue préremplie de 0,9 mL contient 9 000 unités internationales (UI) soit 75,6 microgrammes d'époétine alfa. *

Epoetin alfa HEXAL 10 000 UI/1 mL solution injectable en seringue préremplie

Chaque mL de solution contient 10 000 UI d'époétine alfa* soit 84,0 microgrammes par mL.

Une seringue préremplie de 1 mL contient 10 000 unités internationales (UI) soit 84,0 microgrammes d'époétine alfa. *

Epoetin alfa HEXAL 20 000 UI/0,5 mL solution injectable en seringue préremplie

Chaque mL de solution contient 40 000 UI d'époétine alfa* soit 336,0 microgrammes par mL.

Une seringue préremplie de 0,5 mL contient 20 000 unités internationales (UI) soit 168,0 microgrammes d'époétine alfa. *

Epoetin alfa HEXAL 30 000 UI/0,75 mL solution injectable en seringue préremplie

Chaque mL de solution contient 40 000 UI d'époétine alfa* soit 336,0 microgrammes par mL.

Une seringue préremplie de 0,75 mL contient 30 000 unités internationales (UI) soit 252,0 microgrammes d'époétine alfa. *

Epoetin alfa HEXAL 40 000 UI/1 mL solution injectable en seringue préremplie

Chaque mL de solution contient 40 000 UI d'époétine alfa* soit 336,0 microgrammes par mL.

Une seringue préremplie de 1 mL contient 40 000 unités internationales (UI) soit 336,0 microgrammes d'époétine alfa. *

* Produit dans des cellules d'ovaires de hamster chinois (CHO) par la technique de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en seringue préremplie (injection)

Solution limpide, incolore

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

- chez les adultes et les enfants âgés de 1 à 18 ans hémodialysés et les patients adultes sous dialyse péritonéale (voir rubrique 4.4).
- chez les adultes atteints d'une insuffisance rénale et pas encore dialysés pour le traitement de l'anémie sévère d'origine rénale accompagnée de symptômes cliniques (voir rubrique 4.4).

Epoetin alfa HEXAL est indiqué chez les adultes traités par chimiothérapie pour des tumeurs solides, des lymphomes malins ou des myélomes multiples et à risque de transfusion en raison de leur état

général (par exemple, état cardiovasculaire, anémie pré-existante au début de la chimiothérapie) pour le traitement de l'anémie et la réduction des besoins transfusionnels.

Epoetin alfa HEXAL est indiqué chez les adultes participant à un programme de transfusions autologues différées pour augmenter les dons de sang autologue. Le traitement doit être administré exclusivement chez les patients présentant une anémie modérée (intervalle des concentrations en hémoglobine [Hb] compris entre 10 et 13 g/dL [entre 6,2 et 8,1 mmol/L], sans carence en fer), si les procédures d'épargne sanguine ne sont pas disponibles ou pas suffisantes lorsque l'intervention majeure non urgente prévue nécessite un volume important de sang (4 unités sanguines ou plus chez la femme, 5 unités ou plus chez l'homme).

Epoetin alfa HEXAL est indiqué chez les adultes sans carence martiale devant subir une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée et présentant un risque présumé important de complications transfusionnelles, pour réduire l'exposition aux transfusions de sang homologues. L'utilisation devra être réservée aux patients ayant une anémie modérée (par exemple, intervalle des concentrations en hémoglobine compris entre 10 et 13 g/dL ou entre 6,2 et 8,1 mmol/L) 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 1 800 mL).

Epoetin alfa HEXAL est indiqué dans le traitement de l'anémie symptomatique (concentration en hémoglobine ≤ 10 g/dL) chez les adultes atteints de syndromes myélodysplasiques (SMD) primitifs de risque faible ou intermédiaire-1 et dont le taux sérique d'érythropoïétine est faible (< 200 mU/mL).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Epoetin alfa HEXAL doit être instauré sous la surveillance de médecins ayant l'expérience de la prise en charge des patients présentant les indications ci-dessus.

Posologie

Toutes les autres causes d'anémie (carence en fer, folates ou vitamine B₁₂, intoxication à l'aluminium, infection ou inflammation, pertes sanguines, hémolyse et fibrose médullaire de quelque origine qu'elle soit) doivent être examinées et traitées avant d'initier le traitement par époétine alfa et au moment de décider d'augmenter la dose. Afin d'assurer une réponse optimale au traitement par époétine alfa, il convient de s'assurer que les réserves en fer sont suffisantes, et un apport complémentaire en fer doit être administré si besoin (voir rubrique 4.4).

Traitement de l'anémie symptomatique chez l'adulte en insuffisance rénale chronique

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

L'intervalle recommandé des concentrations en hémoglobine souhaitées est compris entre 10 g/dL et 12 g/dL (entre 6,2 et 7,5 mmol/L). Epoetin alfa HEXAL doit être administré en vue d'augmenter la concentration en hémoglobine jusqu'à un maximum de 12 g/dL (7,5 mmol/L). Toute élévation de la concentration en hémoglobine de plus de 2 g/dL (1,25 mmol/L) sur une période de quatre semaines doit être évitée. Si une telle élévation se produit, un ajustement posologique approprié devra être effectué comme indiqué.

En raison de la variabilité intra-patient, il peut arriver occasionnellement que des concentrations en hémoglobine supérieures ou inférieures à l'intervalle des concentrations souhaitées soient observées. La variabilité de la concentration en hémoglobine doit être prise en charge par le biais d'ajustements de la dose, en tenant compte de l'intervalle des concentrations en hémoglobine compris entre 10 g/dL (6,2 mmol/L) et 12 g/dL (7,5 mmol/L).

Toute concentration en hémoglobine durablement supérieure à 12 g/dL (7,5 mmol/L) doit être évitée. Si la concentration en hémoglobine connaît une élévation supérieure à 2 g/dL (1,25 mmol/L) par

mois ou si elle dépassait durablement 12 g/dL (7,5 mmol/L), il conviendrait de réduire la dose de Epoetin alfa HEXAL de 25 %. Si la concentration en hémoglobine dépasse 13 g/dL (8,1 mmol/L), le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que cette concentration redescende en dessous de 12 g/dL (7,5 mmol/L), après quoi le traitement par Epoetin alfa HEXAL pourra être réinstauré à une dose 25 % inférieure.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de s'assurer que la plus faible dose efficace de Epoetin alfa HEXAL possible est utilisée et permet de contrôler convenablement l'anémie et les symptômes de l'anémie tout en maintenant une concentration en hémoglobine inférieure ou égale à 12 g/dL (7,5 mmol/L).

La prudence s'impose en cas d'escalade de dose de l'agent stimulant l'érythropoïèse (ESA) chez les patients atteints d'IRC. Chez les patients ayant une réponse faible à l'ESA en matière d'hémoglobine, d'autres facteurs expliquant la faible réponse devront être considérées (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Le traitement par Epoetin alfa HEXAL se déroule en deux phases : une phase correctrice et une phase d'entretien.

Patients adultes sous hémodialyse

Chez les patients sous hémodialyse chez qui l'accès intraveineux est facilement disponible, l'administration par voie intraveineuse est préférable.

Phase correctrice

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

Si nécessaire, la dose doit être augmentée ou diminuée de 25 UI/kg (3 fois par semaine) jusqu'à ce que la concentration en hémoglobine souhaitée soit comprise dans l'intervalle de 10 g/dL à 12 g/dL (6,2 à 7,5 mmol/L) (cet ajustement de la dose doit être effectué par paliers d'au moins 4 semaines).

Phase d'entretien

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

Un ajustement approprié de la posologie doit être effectué de façon à maintenir la concentration en hémoglobine dans l'intervalle des concentrations souhaitées compris entre 10 g/dL et 12 g/dL (entre 6,2 et 7,5 mmol/L).

Les patients dont la concentration en hémoglobine initiale est très faible (< 6 g/dL ou < 3,75 mmol/L) pourraient avoir besoin de doses d'entretien plus importantes que les patients dont l'anémie initiale est moins sévère (> 8 g/dL ou > 5 mmol/L).

Patients adultes insuffisants rénaux et pas encore dialysés

Lorsque l'accès intraveineux n'est pas facilement disponible, Epoetin alfa HEXAL peut être administré par voie sous-cutanée.

Phase correctrice

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

Phase d'entretien

Au cours de la phase d'entretien, Epoetin alfa HEXAL peut être administré soit 3 fois par semaine, soit, dans le cas d'une administration sous-cutanée, une fois par semaine ou une fois toutes les 2 semaines.

Un ajustement approprié de la dose et des intervalles entre les doses doit être effectué de façon à maintenir l'hémoglobine à la concentration désirée : Hb comprise entre 10 g/dL et 12 g/dL (entre 6,2 et 7,5 mmol/L). En cas d'allongement de l'intervalle entre les doses, une augmentation de la dose peut être nécessaire.

La posologie maximale ne doit pas excéder 150 UI/kg, 3 fois par semaine, 240 UI/kg (jusqu'à un maximum de 20 000 UI) une fois par semaine, ou 480 UI/kg (jusqu'à un maximum de 40 000 UI) une fois toutes les 2 semaines.

Patients adultes sous dialyse péritonéale

Lorsque l'accès intraveineux n'est pas facilement disponible, Epoetin alfa HEXAL peut être administré par voie sous-cutanée.

Phase correctrice

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

Phase d'entretien

La dose d'entretien recommandée est comprise entre 25 UI/kg et 50 UI/kg, 2 fois par semaine en 2 injections égales.

Un ajustement approprié de la dose doit être effectué de façon à maintenir les concentrations en hémoglobine dans l'intervalle souhaité, entre 10 g/dL et 12 g/dL (entre 6,2 et 7,5 mmol/L).

Traitement des patients adultes présentant une anémie induite par la chimiothérapie

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

Epoetin alfa HEXAL doit être administré aux patients atteints d'anémie (par exemple, concentration en hémoglobine ≤ 10 g/dL [6,2 mmol/L]).

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

Il est également possible d'administrer Epoetin alfa HEXAL à une posologie initiale de 450 UI/kg, par voie sous-cutanée, une fois par semaine.

Un ajustement approprié de la dose doit être effectué de façon à maintenir les concentrations en hémoglobine dans l'intervalle des concentrations souhaitées compris entre 10 g/dL et 12 g/dL (entre 6,2 et 7,5 mmol/L).

En raison de la variabilité intra-patient, il peut arriver occasionnellement que des concentrations en hémoglobine supérieures ou inférieures à l'intervalle des concentrations souhaitées soient observées. La variabilité de la concentration en hémoglobine doit être prise en charge par le biais d'ajustements de la dose, en tenant compte de l'intervalle des concentrations en hémoglobine souhaitées compris entre 10 g/dL (6,2 mmol/L) et 12 g/dL (7,5 mmol/L). Toute concentration en hémoglobine durablement supérieure à 12 g/dL (7,5 mmol/L) doit être évitée ; les recommandations de conduite à tenir en cas de concentration d'hémoglobine supérieure à 12 g/dL (7,5 mmol/L) sont décrites ci-dessous.

- si la concentration en hémoglobine a augmenté d'au moins 1 g/dL (0,62 mmol/L) ou si le nombre de réticulocytes a augmenté d'au moins 40 000 cellules/ μ L par rapport aux valeurs initiales, après 4 semaines de traitement, la dose doit être maintenue à 150 UI/kg 3 fois par semaine ou 450 UI/kg 1 fois par semaine.

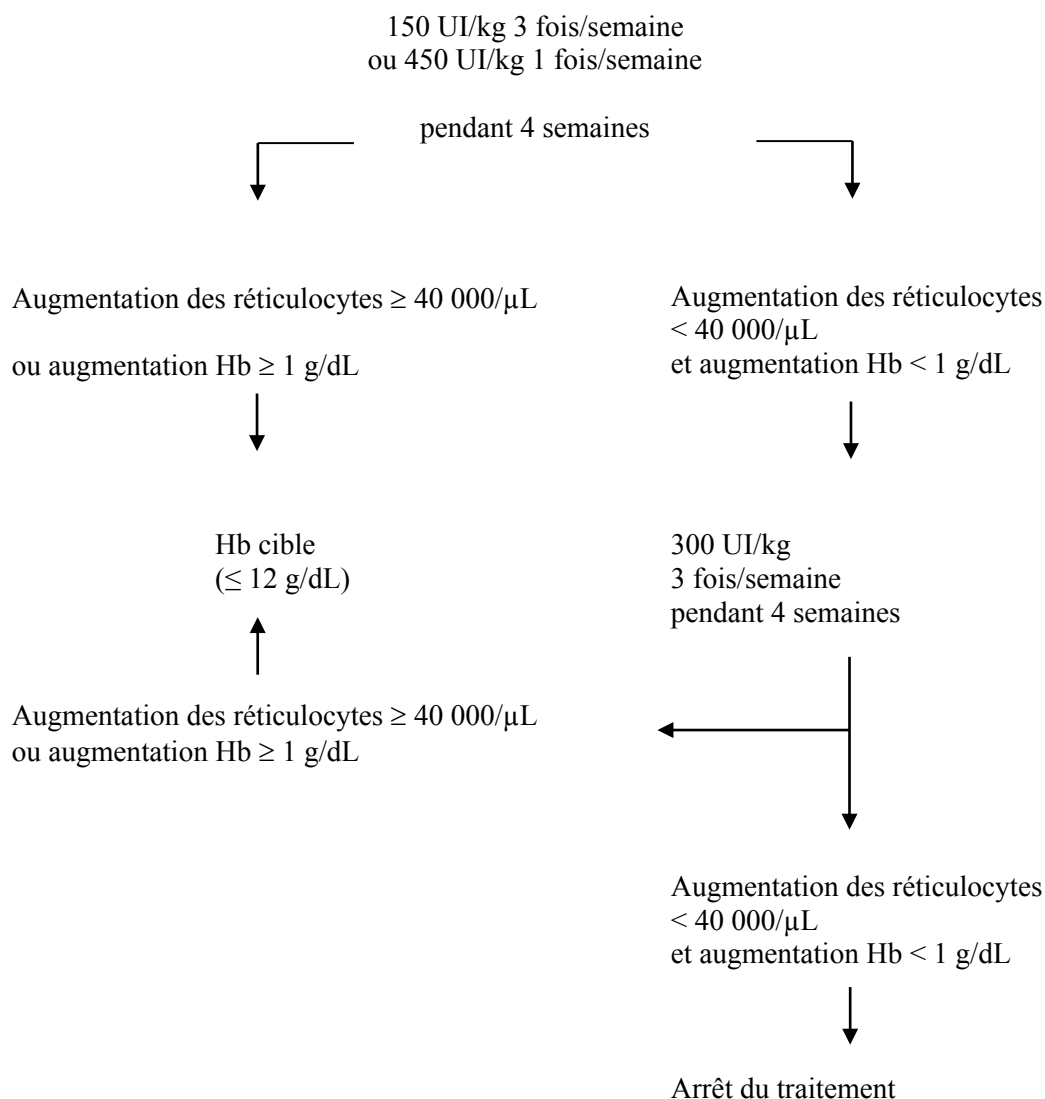
- si l'augmentation de la concentration en hémoglobine est inférieure à 1 g/dL ($< 0,62$ mmol/L) et si le nombre de réticulocytes a augmenté de moins de 40 000 cellules/ μ L par rapport aux valeurs initiales, la dose doit être portée à 300 UI/kg 3 fois par semaine. Si après 4 semaines supplémentaires de traitement à 300 UI/kg 3 fois par semaine, la concentration en hémoglobine a augmenté d'au moins 1 g/dL ($\geq 0,62$ mmol/L) ou si le nombre de réticulocytes a augmenté d'au moins 40 000 cellules/ μ L, la dose de 300 UI/kg 3 fois par semaine doit être maintenue.
- si la concentration en hémoglobine a augmenté de moins de 1 g/dL ($< 0,62$ mmol/L) et si le nombre de réticulocytes a augmenté de moins de 40 000 cellules/ μ L par rapport aux valeurs initiales, la réponse au traitement est improbable et le traitement doit être arrêté.

Ajustement posologique pour maintenir la concentration en hémoglobine entre 10 g/dL et 12 g/dL (entre 6,2 et 7,5 mmol/L)

Si la concentration en hémoglobine augmente de plus de 2 g/dL (1,25 mmol/L) par mois ou si la concentration en hémoglobine dépasse 12 g/dL (7,5 mmol/L), réduire la dose de Epoetin alfa HEXAL d'environ 25 % à 50 %.

Si la concentration en hémoglobine dépasse 13 g/dL (8,1 mmol/L), le traitement doit être arrêté jusqu'à ce que cette concentration redescende en dessous de 12 g/dL (7,5 mmol/L) après quoi le traitement par Epoetin alfa HEXAL pourra être réinstauré à une dose 25 % inférieure à la dose précédente.

Le schéma posologique recommandé est décrit ci-après :



Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de s'assurer que la plus faible dose d'ESA possible est utilisée et permet de contrôler convenablement les symptômes de l'anémie.

Le traitement par époétine alfa doit être poursuivi pendant encore un mois après la fin de la chimiothérapie.

Traitement des patients adultes devant subir une intervention chirurgicale et participant à un programme de transfusions autologues différées

Les patients légèrement anémiques (hématocrite de 33 à 39 %) nécessitant un prélèvement préalable de ≥ 4 unités sanguines doivent être traités par Epoetin alfa HEXAL à la dose de 600 UI/kg par voie intraveineuse, 2 fois par semaine pendant 3 semaines avant l'intervention chirurgicale. Epoetin alfa HEXAL doit être administré une fois la procédure de don de sang terminée.

Traitement des patients adultes devant bénéficier d'une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée

La posologie recommandée est de 600 UI/kg de Epoetin alfa HEXAL, administré par voie sous-cutanée, une fois par semaine pendant les 3 semaines précédant l'intervention chirurgicale (jours J -21, J -14 et J -7), ainsi que le jour de l'intervention (jour 0).

Dans le cas où le délai avant l'intervention doit être réduit pour des raisons médicales à moins de 3 semaines, Epoetin alfa HEXAL doit être administré par voie sous-cutanée quotidiennement à la dose

de 300 UI/kg pendant 10 jours consécutifs avant l'intervention, ainsi que le jour de l'intervention et pendant les 4 jours suivant l'intervention.

Si la concentration en hémoglobine atteint 15 g/dL (9,38 mmol/L) ou plus pendant la période préopératoire, l'administration de Epoetin alfa HEXAL doit être arrêtée et les doses ultérieures initialement prévues ne doivent pas être administrées.

Traitement de patients adultes atteints d'un SMD de risque faible ou intermédiaire-1

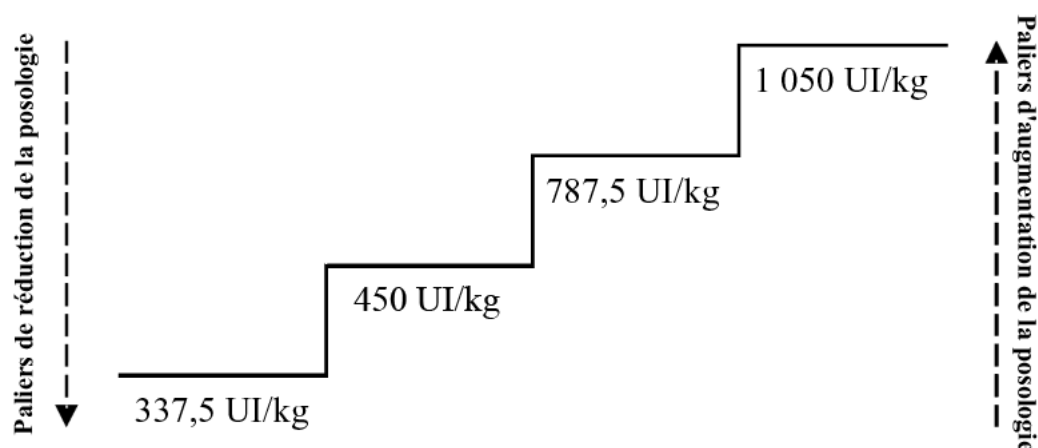
Epoetin alfa HEXAL doit être administré à des patients présentant une anémie symptomatique (concentration en hémoglobine ≤ 10 g/dL (6,2 mmol/L) par ex.)

La posologie initiale recommandée de Epoetin alfa HEXAL est de 450 UI/kg (dose maximum totale de 40 000 UI) administrée une fois par semaine par voie sous-cutanée, avec un intervalle minimum de 5 jours entre les doses.

Des ajustements appropriés de la posologie doivent être effectués de façon à maintenir des concentrations en hémoglobine dans l'intervalle souhaité compris entre 10 g/dL et 12 g/dL (entre 6,2 et 7,5 mmol/L). Il est recommandé d'évaluer la réponse érythroïde initiale 8 à 12 semaines après le début du traitement. La dose doit être augmentée et diminuée d'un palier posologique à la fois (voir le diagramme ci-dessous). Une concentration en hémoglobine supérieure à 12 g/dL (7,5 mmol/L) doit être évitée.

Augmentation de la dose : la dose ne doit pas dépasser 1 050 UI/kg (dose totale de 80 000 UI) par semaine. Si le patient perd la réponse ou que la concentration en hémoglobine chute de ≥ 1 g/dL après la réduction de dose, celle-ci doit être augmentée d'un palier de dose. Un délai minimum de 4 semaines doit être respecté entre les augmentations de dose.

Suspension et diminution de la dose : l'administration de l'époétine alfa doit être suspendue lorsque la concentration en hémoglobine est supérieure à 12 g/dL (7,5 mmol/L). Lorsque la concentration en hémoglobine redevient < 11 g/dL, la dose peut être reprise au même palier posologique ou au palier posologique inférieur, selon l'avis du médecin. Une diminution de la dose d'un palier posologique doit être envisagée si la concentration en hémoglobine s'élève rapidement (> 2 g/dL sur 4 semaines).



Les symptômes et les séquelles de l'anémie peuvent varier en fonction de l'âge, du sexe et des comorbidités. Une évaluation individuelle du patient et du traitement par le médecin est nécessaire.

Population pédiatrique

Traitement de l'anémie symptomatique chez les patients en insuffisance rénale chronique et hémodialysés

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

Chez les patients pédiatriques, les concentrations en hémoglobine recommandées sont comprises dans un intervalle allant de 9,5 g/dL à 11 g/dL (5,9 à 6,8 mmol/L). Epoetin alfa HEXAL doit être administré en vue d'augmenter la concentration en hémoglobine jusqu'à un maximum de 11 g/dL (6,8 mmol/L). Toute élévation de la concentration en hémoglobine de plus de 2 g/dL (1,25 mmol/L) sur une période de quatre semaines doit être évitée. Si une telle élévation se produit, un ajustement posologique approprié devra être effectué comme indiqué.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de s'assurer que la plus faible dose de Epoetin alfa HEXAL est utilisée et permet de contrôler de façon adéquate l'anémie et les symptômes de l'anémie.

Le traitement par Epoetin alfa HEXAL se déroule en deux phases : une phase correctrice et une phase d'entretien.

Chez les patients pédiatriques sous hémodialyse chez qui l'accès intraveineux est facilement disponible, l'administration par voie intraveineuse est préférable.

Phase correctrice

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

Si nécessaire, la dose doit être augmentée ou diminuée de 25 UI/kg (3 fois par semaine) jusqu'à ce que la concentration en hémoglobine souhaitée soit comprise dans l'intervalle allant de 9,5 g/dL à 11 g/dL (5,9 à 6,8 mmol/L) (il est recommandé de procéder par paliers d'au moins 4 semaines).

Phase d'entretien

Un ajustement approprié de la posologie doit être effectué de façon à maintenir les concentrations en hémoglobine dans l'intervalle des concentrations souhaitées comprises entre 9,5 g/dL et 11 g/dL (entre 5,9 et 6,8 mmol/L).

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

Les patients pédiatriques dont la concentration en hémoglobine initiale est très faible (< 6,8 g/dL ou < 4,25 mmol/L) pourraient avoir besoin de doses d'entretien plus importantes que les patients dont la concentration en hémoglobine initiale est plus élevée (> 6,8 g/dL ou > 4,25 mmol/L).

Anémie chez les patients en insuffisance rénale chronique et pas encore dialysés ou sous dialyse péritonéale

La sécurité et l'efficacité de l'époétine alfa chez les patients en insuffisance rénale chronique atteints d'anémie et pas encore dialysés ou sous dialyse péritonéale n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sur l'administration par voie sous-cutanée de l'époétine alfa dans ces populations sont décrites à la rubrique 5.1 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Traitement des patients pédiatriques présentant une anémie induite par la chimiothérapie

La sécurité et l'efficacité de l'époétine alfa chez les patients pédiatriques sous chimiothérapie n'ont pas été établies (voir rubrique 5.1).

Traitement des patients pédiatriques devant subir une intervention chirurgicale et participant à un programme de transfusions autologues différées

La sécurité et l'efficacité de l'époétine alfa chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Traitement des patients pédiatriques devant bénéficier d'une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée

La sécurité et l'efficacité de l'époétine alfa chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament.

Avant utilisation, laisser la seringue de Epoetin alfa HEXAL sortie jusqu'à ce qu'elle atteigne la température ambiante. Ceci prend habituellement 15 à 30 minutes.

Comme avec tout autre produit injectable, vérifier que la solution ne contient pas de particules et n'a pas changé de couleur. Epoetin alfa HEXAL est un produit stérile, mais sans conservateur, destiné strictement à un usage unique. Administrer la quantité requise.

Traitement de l'anémie symptomatique chez l'adulte en insuffisance rénale chronique

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique chez qui l'accès intraveineux est couramment disponible (patients sous hémodialyse), l'administration de Epoetin alfa HEXAL par voie intraveineuse est préférable.

Lorsque l'accès intraveineux n'est pas facilement disponible (patients pas encore dialysés et patients sous dialyse péritonéale), Epoetin alfa HEXAL peut être administré par injection sous-cutanée.

Traitement des patients adultes présentant une anémie induite par la chimiothérapie

Epoetin alfa HEXAL doit être administré par injection sous-cutanée.

Traitement des patients adultes devant subir une intervention chirurgicale et participant à un programme de transfusions autologues différées

Epoetin alfa HEXAL doit être administré par voie intraveineuse.

Traitement des patients adultes devant bénéficier d'une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée

Epoetin alfa HEXAL doit être administré par injection sous-cutanée.

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

Epoetin alfa HEXAL doit être administré par injection sous-cutanée.

Traitement de l'anémie symptomatique chez les patients pédiatriques en insuffisance rénale chronique hémodialysés

Chez les patients pédiatriques en insuffisance rénale chronique chez lesquels l'accès intraveineux est couramment disponible (patients sous hémodialyse), l'administration de Epoetin alfa HEXAL par voie intraveineuse est préférable.

Administration par voie intraveineuse

Administrer en 1 à 5 minutes au moins, selon la dose totale. Chez les patients hémodialysés, une injection en bolus peut être réalisée pendant la séance de dialyse au site d'injection veineuse approprié de la ligne de dialyse. Une autre possibilité consiste à pratiquer l'injection à la suite de la dialyse dans la tubulure de l'aiguille à fistule, en la faisant suivre d'une injection de 10 mL de soluté isotonique afin de rincer la tubulure et d'assurer le passage correct du produit dans la circulation (voir Posologie, Patients adultes sous hémodialyse).

Une administration plus lente est préférable chez les patients qui réagissent au traitement par un syndrome grippal (voir rubrique 4.8).

Ne pas administrer Epoetin alfa HEXAL par perfusion intraveineuse ou concomitamment à d'autres solutions médicamenteuses (veuillez vous reporter à la rubrique 6.6 pour plus d'informations).

Administration par voie sous-cutanée

Un volume maximal de 1 mL par site d'injection ne doit pas être dépassé de façon générale. En cas de volume plus important, utiliser plusieurs sites d'injection.

Les injections doivent être effectuées au niveau des membres ou de la paroi abdominale antérieure.

Dans les cas où le médecin estime qu'un patient ou son aidant peut administrer lui-même Epoetin alfa HEXAL par voie sous-cutanée en toute sécurité et avec efficacité, des instructions sur la posologie et le mode d'administration appropriés doivent être fournies.

Graduations

La seringue présente des graduations permettant l'administration d'une partie de la dose (voir rubrique 6.6). Toutefois, le produit est à usage unique strict. Une seule dose de Epoetin alfa HEXAL doit être prise dans chaque seringue.

Les « Instructions pour pratiquer soi-même les injections de Epoetin alfa HEXAL » se trouvent à la fin de la notice.

4.3 Contre-indications

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- les patients ayant développé une érythroblastopénie à la suite d'un traitement par une érythropoïétine ne doivent pas être traités par Epoetin alfa HEXAL ou par toute autre érythropoïétine (voir rubrique 4.4).
- hypertension non contrôlée.
- toutes les contre-indications associées aux programmes de prélèvement autologue différé doivent être respectées chez les patients recevant une supplémentation par Epoetin alfa HEXAL.

Si les patients doivent bénéficier d'une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée et ne participent pas à un programme de prélèvement autologue différé, l'utilisation de Epoetin alfa HEXAL est contre-indiquée en cas de pathologie vasculaire sévère coronarienne, carotidienne, des artères périphériques, ou cérébrale, y compris chez les patients ayant des antécédents récents d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral.

- patients en chirurgie qui, quelle qu'en soit la raison, ne peuvent pas recevoir une prophylaxie anti-thrombotique appropriée.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des agents stimulant l'érythropoïèse (ESA), le nom et le numéro de lot de l'ESA administré doivent être clairement enregistrés (mentionnés) dans le dossier du patient. Un changement d'ESA chez un patient doit être effectué exclusivement sous une surveillance appropriée.

Généralités

Chez tous les patients traités par époétine alfa, la pression artérielle doit être surveillée étroitement et contrôlée de façon appropriée. L'époétine alfa doit être utilisée avec précaution en présence d'une hypertension non ou insuffisamment traitée ou difficilement contrôlable. Il peut être nécessaire

d'instaurer ou d'augmenter le traitement anti-hypertenseur. Si la pression artérielle ne peut être contrôlée, le traitement par époétine alfa doit être interrompu.

Des crises hypertensives avec encéphalopathie et convulsions, nécessitant l'attention immédiate d'un médecin et la prise en charge en soins intensifs, sont également survenues pendant le traitement par l'époétine alfa chez des patients dont la pression artérielle était précédemment normale ou basse. Une attention particulière devra être accordée aux céphalées violentes pseudo-migraineuses d'apparition brutale, comme un possible signal d'alarme (voir rubrique 4.8).

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

L'époétine alfa doit être utilisée avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique chronique. La sécurité de l'époétine alfa n'a pas été établie chez les patients ayant un dysfonctionnement hépatique.

Une augmentation de l'incidence des événements vasculaires thrombotiques (EVT) a été observée chez les patients recevant des ASE (voir rubrique 4.8). Ces événements incluent les thromboses veineuses et artérielles et les embolies (dont certaines avec une issue fatale), telles que thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, thrombose rétinienne et infarctus du myocarde. Par ailleurs, des accidents vasculaires cérébraux (incluant infarctus cérébral, hémorragie cérébrale et accidents ischémiques transitoires) ont été rapportés.

Le risque rapporté d'EVT doit être soigneusement évalué au regard du bénéfice du traitement par époétine alfa, en particulier chez les patients ayant des facteurs de risque préexistants d'EVT, incluant obésité et antécédents d'EVT (p. ex., thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire et accident vasculaire cérébral).

Les concentrations en hémoglobine doivent être étroitement surveillées chez l'ensemble des patients en raison du risque potentiellement accru d'accidents thromboemboliques et d'issue fatale lorsque le traitement est administré en présence de concentrations en hémoglobine supérieures à l'intervalle de concentration correspondant à l'indication utilisée.

Lors d'un traitement par époétine alfa, il est possible d'observer une augmentation de la numération plaquettaire modérée dose-dépendante, dans les limites de la normale. Celle-ci régresse avec la poursuite du traitement. En outre, une thrombocytémie supérieure aux limites de la normale a été rapportée. Il est conseillé de surveiller la numération plaquettaire à intervalles réguliers pendant les 8 premières semaines de traitement.

Toutes les autres causes d'anémie (carence en fer, folate ou vitamine B₁₂, intoxication à l'aluminium, infection ou inflammation, pertes sanguines, hémolyse et fibrose médullaire quelle qu'en soit l'origine) doivent être évaluées et traitées avant d'initier le traitement par époétine alfa et de décider d'augmenter la posologie. Dans la plupart des cas, les concentrations en ferritine sérique chutent parallèlement à l'augmentation de l'hématocrite. Afin d'obtenir une réponse optimale au traitement par époétine alfa, il convient de s'assurer que les réserves en fer sont suffisantes et une supplémentation en fer doit être administrée si besoin (voir rubrique 4.2). Pour la sélection de l'option de traitement la mieux adaptée aux besoins du patient, il convient de respecter les recommandations thérapeutiques actuelles concernant la supplémentation en fer ainsi que les instructions posologiques approuvées et mentionnées dans le RCP du médicament contenant du fer :

- pour les patients ayant une insuffisance rénale chronique, une supplémentation en fer est recommandée si les concentrations en ferritine sérique sont inférieures à 100 ng/mL.
- pour les patients atteints d'un cancer, une supplémentation en fer est recommandée si le coefficient de saturation de transferrine est inférieur à 20 %.

- pour les patients participant à un programme de transfusions autologues différées, une supplémentation en fer doit être administrée plusieurs semaines en amont de l'instauration du prélèvement autologue afin de constituer des réserves en fer élevées avant d'instaurer le traitement par époétine alfa, et pendant toute la durée du traitement par l'époétine alfa.
- chez les patients devant bénéficier d'une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée, une supplémentation en fer doit être administrée pendant toute la durée du traitement par l'époétine alfa. Si possible, la supplémentation en fer doit être instaurée avant le début du traitement par l'époétine alfa afin de constituer des réserves en fer suffisantes.

Dans de très rares cas, l'apparition ou l'exacerbation d'une porphyrie a été observée chez des patients traités par époétine alfa. L'époétine alfa doit être utilisée avec précaution chez les patients atteints de porphyrie.

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

Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et symptômes et faire l'objet d'une surveillance étroite des réactions cutanées. Si des signes ou symptômes évoquant l'une de ces réactions apparaissent, Epoetin alfa HEXAL doit être arrêté immédiatement et un traitement de substitution doit être envisagé.

Si le patient a développé une réaction cutanée sévère telle que le SSJ ou la nécrose épidermique toxique (ou syndrome de Lyell) en raison de l'utilisation de Epoetin alfa HEXAL, il ne faut jamais réintroduire un traitement à base de Epoetin alfa HEXAL chez ce patient.

Érythroblastopénies

Des érythroblastopénies avec anticorps ont été rapportées après plusieurs mois ou années de traitement par époétine alfa. Des cas ont également été rapportés lors de l'utilisation concomitante d'ESA chez des patients atteints d'hépatite virale C traités par interféron et ribavirine. L'époétine alfa n'a pas été approuvée dans le cadre de la prise en charge de l'anémie associée à l'hépatite virale C.

Chez les patients présentant une perte soudaine d'efficacité définie par une baisse de l'hémoglobine (de 1 à 2 g/dL ou 0,62 à 1,25 mmol/L par mois), avec augmentation des besoins transfusionnels, une numération des réticulocytes devra être réalisée et les causes habituelles de non-réponse (par exemple carence en fer, folates ou vitamine B₁₂, intoxication à l'aluminium, infection ou inflammation, pertes sanguines, hémolyse et fibrose médullaire quelle qu'en soit l'origine) devront être recherchées.

L'apparition d'une diminution paradoxale de la concentration en hémoglobine et d'une anémie sévère associée à de faibles numérations des réticulocytes impose d'arrêter le traitement par époétine alfa et de rechercher des anticorps anti-érythropoïétine. Un examen de la moelle osseuse devra également être envisagé pour le diagnostic d'une éventuelle érythroblastopénie.

Aucun autre traitement par ESA ne doit être initié en raison du risque de réaction croisée.

Traitement de l'anémie symptomatique chez les patients adultes et pédiatriques en insuffisance rénale chronique

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique traités par l'époétine alfa, les concentrations en hémoglobine doivent être mesurées régulièrement jusqu'à ce qu'une concentration stable soit atteinte, et de façon périodique par la suite.

Chez les patients en insuffisance rénale chronique, la concentration en hémoglobine doit augmenter d'environ 1 g/dL (0,62 mmol/L) par mois et ne pas dépasser 2 g/dL (1,25 mmol/L) par mois afin de limiter au maximum les risques d'aggravation d'une hypertension.

Chez les patients en insuffisance rénale chronique, la concentration en hémoglobine à la dose d'entretien ne doit pas dépasser la limite supérieure de l'intervalle des concentrations en hémoglobine recommandé dans la rubrique 4.2. Lors des études cliniques, un risque accru de décès et d'événements cardiovasculaires graves a été observé lorsque des ESA ont été administrés en vue d'atteindre une concentration en hémoglobine supérieur à 12 g/dL (7,5 mmol/L).

Les études cliniques contrôlées n'ont pas montré d'effets bénéfiques significatifs attribuables à l'administration des époétines lorsque la concentration en hémoglobine dépassait le niveau nécessaire au contrôle des symptômes de l'anémie et pour éviter une transfusion sanguine.

La prudence s'impose en cas d'escalade de doses de Epoetin alfa HEXAL chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique car des doses cumulées d'époétine élevées peuvent être associées à un risque accru de mortalité et d'événements graves cardiovasculaires et cérébrovasculaires. Chez les patients ayant une réponse faible de la concentration en hémoglobine aux époétines, d'autres facteurs expliquant cette faible réponse devront être considérés (voir rubriques 4.2 et 5.1).

Les patients atteints d'insuffisance rénale chronique traités par époétine alfa par voie sous-cutanée doivent faire l'objet d'une surveillance régulière de perte d'efficacité ; celle-ci est définie comme l'absence ou la diminution de la réponse au traitement par époétine alfa chez les patients qui répondaient précédemment à ce type de traitement. Ce phénomène est caractérisé par une baisse soutenue de l'hémoglobine malgré l'augmentation de la dose de l'époétine alfa (voir rubrique 4.8).

Chez certains patients, lorsque l'intervalle entre les doses d'époétine alfa est plus long (supérieur à une semaine), la concentration en hémoglobine peut ne pas se maintenir à un niveau adéquat (voir rubrique 5.1) et il peut être nécessaire d'augmenter la dose d'époétine alfa. La concentration en hémoglobine doit être régulièrement contrôlée.

Des thromboses du shunt se sont produites chez des patients sous hémodialyse, en particulier chez les patients ayant tendance à l'hypotension ou présentant des complications au niveau de leur fistule artérioveineuse (par ex., sténoses, anévrismes, etc.). Une révision anticipée du shunt et une prophylaxie anti-thrombotique par administration d'acide acétylsalicylique, par exemple, est recommandée chez ces patients.

Une hyperkaliémie a été observée dans des cas isolés, bien que le lien de causalité n'ait pas été établi. L'ionogramme sanguin doit être contrôlé chez les patients atteints d'une insuffisance rénale chronique. En cas d'hyperkaliémie ou d'augmentation de la kaliémie, en plus du traitement approprié de l'hyperkaliémie, l'arrêt de l'administration d'époétine alfa doit être envisagé jusqu'à correction de la concentration sérique en potassium.

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

D'après les données disponibles à ce jour, la correction de l'anémie par époétine alfa chez les patients atteints d'une insuffisance rénale et pas encore dialysés n'accélère pas l'évolution de l'insuffisance rénale.

Traitement des patients présentant une anémie induite par la chimiothérapie

Chez les patients atteints d'un cancer et traités par l'époétine alfa, les concentrations en hémoglobine doivent être mesurées régulièrement jusqu'à ce qu'elles se stabilisent, et de façon périodique par la suite.

Les époétines sont des facteurs de croissance qui stimulent essentiellement la production des globules rouges (GR). Des récepteurs à l'érythropoïétine peuvent être exprimés à la surface de diverses cellules malignes. Comme pour tout facteur de croissance, il n'est pas exclu que les époétines puissent stimuler la croissance des tumeurs. Le rôle des agents stimulant l'érythropoïèse sur la progression tumorale ou sur la réduction de la survie sans progression ne peut être exclu. Lors des études cliniques contrôlées, l'utilisation d'époétine alfa et d'autres agents stimulant l'érythropoïèse a été associée à une réduction du contrôle locorégional de la tumeur ou à un raccourcissement de la durée de survie globale :

- réduction du contrôle locorégional chez des patients atteints de cancers de la tête et du cou traités par radiothérapie lorsque l'administration visait une concentration en hémoglobine supérieure à 14 g/dL (8,7 mmol/L) ;
- raccourcissement de la durée de survie globale et augmentation des décès imputables à la progression de la maladie à 4 mois chez des patients atteints de cancers du sein métastatiques traités par chimiothérapie lorsque l'administration visait un intervalle de concentrations en hémoglobine de 12 à 14 g/dL (7,5 à 8,7 mmol/L) ;
- augmentation du risque de décès lorsque l'administration visait une concentration en hémoglobine de 12 g/dL (7,5 mmol/L) chez des patients atteints de tumeurs actives et ne recevant ni chimiothérapie ni radiothérapie. L'utilisation des ESA n'est pas indiquée chez cette population de patients ;
- observation d'une augmentation de 9 % du risque de progression de la maladie ou de décès dans le groupe époétine alfa plus traitement de référence lors d'une analyse primaire et augmentation de 15 % du risque ne pouvant être écartée statistiquement chez des patients atteints de cancers du sein métastatiques traités par chimiothérapie lorsque l'administration visait un intervalle de concentrations en hémoglobine de 10 à 12 g/dL (6,2 à 7,5 mmol/L).

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

Lors de l'évaluation du caractère approprié d'un traitement par époétine alfa chez les patients atteints d'un cancer et traités par chimiothérapie (patients à risque d'être transfusés), il faut tenir compte du fait que l'apparition des globules rouges suit l'administration de l'ESA avec un délai de 2 à 3 semaines.

Transfusions autologues programmées chez les patients devant subir une intervention chirurgicale

Toutes les mises en garde et précautions d'emploi particulières associées aux transfusions autologues programmées, en particulier celles liées au remplissage vasculaire de routine, doivent être respectées.

Patients adultes devant bénéficier d'une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée

Les Bonnes Pratiques de gestion du sang doivent toujours être appliquées dans le contexte chirurgical.

Les patients devant bénéficier d'une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée doivent recevoir une prophylaxie anti-thrombotique appropriée, dans la mesure où des événements thromboemboliques peuvent survenir chez ces patients, particulièrement en présence d'une pathologie cardio-vasculaire sous-jacente. En outre, des précautions particulières doivent être prises chez les patients à risque de développer des thromboses veineuses profondes (TVP). De plus, chez les patients dont la concentration en hémoglobine initiale est supérieure à 13 g/dL (> 8,1 mmol/L), la possibilité que le traitement par époétine alfa soit associé à un risque accru d'événements thromboemboliques

post-opératoires ne peut être exclue. En conséquence, l'époétine alfa ne doit pas être utilisée chez les patients dont la concentration en hémoglobine initiale est supérieure à 13 g/dL (> 8,1 mmol/L).

Excipients

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

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

Il n'existe aucune donnée indiquant une éventuelle interaction de l'époétine alfa avec le métabolisme d'autres médicaments.

Les médicaments qui réduisent l'érythropoïèse peuvent entraîner une diminution de la réponse à l'époétine alfa.

Étant donné que la ciclosporine se lie aux GR, une interaction médicamenteuse demeure possible. Si l'époétine alfa est administrée en association avec la ciclosporine, les concentrations sanguines en ciclosporine doivent être surveillées et la dose de ciclosporine ajustée en fonction de l'augmentation de l'hématocrite.

Il n'existe aucune donnée indiquant une interaction entre le facteur de croissance des granulocytes (G-CSF) ou le facteur de croissance des granulocytes et macrophages (GM-CSF) et l'époétine alfa en ce qui concerne la différenciation ou la prolifération hématologique des échantillons de biopsies tumorales *in vitro*.

Chez les patientes adultes atteintes d'un cancer du sein métastatique, l'administration concomitante de 40 000 UI/mL d'époétine alfa par voie sous-cutanée et de 6 mg/kg de trastuzumab n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique du trastuzumab.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation d'époétine alfa chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). En conséquence, l'époétine alfa ne doit être utilisée pendant la grossesse que si le bénéfice escompté contrebalance le risque potentiel pour le fœtus. L'utilisation d'époétine alfa n'est pas recommandée en cas de grossesse chez des patientes devant subir une intervention chirurgicale avec transfusion autologue programmée.

Allaitement

On ne sait pas si l'époétine alfa exogène est excrétée dans le lait maternel. Un risque pour les nouveaux-nés/nourrissons ne peut être exclu.

L'époétine alfa doit être utilisée avec précaution chez les femmes qui allaitent. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec l'époétine alfa en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement par l'époétine alfa pour la femme.

L'utilisation d'époétine alfa n'est pas recommandée en cas d'allaitement chez des patientes devant subir une intervention chirurgicale avec transfusion autologue programmée.

Fertilité

Aucune étude n'a évalué l'effet potentiel de l'époétine alfa sur la fertilité masculine ou féminine.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Epoetin alfa HEXAL n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

L'effet indésirable le plus fréquent pendant le traitement par l'époétine alfa est une élévation de la pression artérielle fonction de la dose ou une aggravation d'une hypertension pré-existante. La pression artérielle doit être surveillée, en particulier en début de traitement (voir rubrique 4.4).

Les effets indésirables les plus fréquents ayant été observés dans les études cliniques de l'époétine alfa ont été des diarrhées, des nausées, des vomissements, des pyrexies et des céphalées. Un syndrome grippal peut apparaître en particulier en début de traitement.

Des cas de congestion des voies respiratoires, incluant des événements de congestion des voies respiratoires supérieures, de congestion nasale et de rhinopharyngite, ont été signalés dans les études où l'intervalle entre les doses était plus long, chez des patients adultes atteints d'insuffisance rénale mais pas encore dialysés.

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

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Sur un total de 3 417 sujets ayant participé à 25 études randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo ou traitement de référence, le profil de sécurité global de l'époétine alfa a été évalué chez 2 094 sujets anémiques. Ces derniers étaient répartis comme suit : 228 sujets atteints d'IRC traités par époétine alfa dans le cadre de 4 études conduites dans l'IRC (2 études en pré-dialyse [N = 131 sujets atteints d'IRC exposés] et 2 réalisées alors que les patients étaient sous dialyse [N = 97 sujets atteints d'IRC exposés]) ; 1 404 sujets atteints d'un cancer exposés dans le cadre de 16 études conduites dans l'anémie chimio-induite ; 147 sujets exposés dans 2 études relatives au programme de transfusion autologue différée ; 213 sujets exposés dans une étude péri-opératoire et 102 sujets exposés dans 2 études sur les SMD. Les effets indésirables qui ont été rapportés chez $\geq 1\%$ des sujets traités par l'époétine alfa dans ces études sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Fréquences estimées : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) ; très rare ($< 1/10\,000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

MedDRA Classes de systèmes d'organes	Effet indésirable (terme préférentiel)	Fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique	Érythroblastopénie ³ , Thrombocytemie	Rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hyperkaliémie ¹	Peu fréquent
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité ³	Peu fréquent
	Réaction anaphylactique ³	Rare
Affections du système nerveux	Céphalée	Fréquent
	Convulsion	Peu fréquent
Affections vasculaires	Hypertension, thromboses veineuses et artérielles ²	Fréquent
	Crise hypertensive ³	Fréquence indéterminée
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux	Fréquent
	Congestion des voies respiratoires	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Diarrhées, nausées, vomissements	Très fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash	Fréquent
	Urticaire ³	Peu fréquent
	Œdème de Quincke ³	Fréquence indéterminée
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Arthralgie, douleurs osseuses, myalgie, extrémités douloureuses	Fréquent
Affections congénitales, familiales et génétiques	Porphyrie aiguë ³	Rare
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre	Très fréquent
	Frissons, syndrome grippal, réaction au site d'injection, œdème périphérique	Fréquent
	Inefficacité médicamenteuse ³	Fréquence indéterminée
Investigations	Anticorps antiérythropoïétine positif	Rare
¹ Fréquent sous dialyse ² Comprend des événements artériels et veineux, d'issue fatale et non fatale, tels que thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, thrombose rétinienne, thrombose artérielle (notamment infarctus du myocarde), accidents vasculaires cérébraux (notamment infarctus cérébral et hémorragie cérébrale), accidents ischémiques transitoires et thromboses du shunt (y compris liées au matériel de dialyse) ainsi que thrombose au niveau d'anévrismes de shunts artério-veineux ³ Présentés dans la sous-rubrique ci-dessous et/ou dans la rubrique 4.4		

Description d'effets indésirables particuliers

Des réactions d'hypersensibilité, notamment des cas de rash (y compris urticaire), de réactions anaphylactiques et d'œdèmes de Quincke, ont été rapportées (voir rubrique 4.4).

Des SCAR, dont le SSJ et la nécrose épidermique toxique (ou syndrome de Lyell), pouvant engager le pronostic vital ou être fatales, ont été signalées dans le cadre de traitements à base d'époétine (voir rubrique 4.4).

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

Des érythroblastopénies avec anticorps ont été très rarement rapportées dans moins d'un cas pour 10 000 patient-année après des mois ou années de traitement par l'époétine alfa (voir rubrique 4.4). Un plus grand nombre de cas ont été rapportés par voie sous-cutanée que par voie intraveineuse.

Patients adultes atteints d'un SMD de risque faible ou intermédiaire-1

Dans l'étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, 4 (4,7 %) sujets ont présenté un EVT (mort subite, accident ischémique cérébral, embolie et phlébite). Tous les EVT sont survenus dans le groupe traité par époétine alfa et dans les 24 premières semaines de l'étude. Trois des cas étaient des EVT confirmés et dans le dernier cas (mort subite), l'événement thromboembolique n'a pas été confirmé. Deux sujets présentaient des facteurs de risque significatifs (fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque et thrombophlébite).

Population pédiatrique atteinte d'insuffisance rénale chronique sous hémodialyse

L'exposition des patients pédiatriques en insuffisance rénale chronique et sous hémodialyse dans les études cliniques et après la commercialisation du médicament est limitée. Aucun effet indésirable spécifique de la population pédiatrique non mentionné précédemment dans le tableau ci-dessus ou non cohérent avec la pathologie sous-jacente n'a été rapporté dans cette population.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres préparations anti-anémiques, érythropoïétine, Code ATC : B03XA01.

Epoetin alfa HEXAL est un médicament biosimilaire. Des informations détaillées sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

Mécanisme d'action

L'érythropoïétine (EPO) est une hormone glycoprotéique qui est principalement produite par les reins en réponse à une hypoxie. Il s'agit en outre du principal régulateur de la production des GR. L'EPO intervient à tous les stades du développement érythroïde et exerce son effet principal au niveau des précurseurs érythroïdes. Une fois l'EPO liée à son récepteur présent à la surface des cellules, elle active les voies de transduction du signal qui interfèrent avec l'apoptose et stimule la prolifération des cellules érythroïdes.

L'EPO humaine recombinante (époétine alfa), produite dans les cellules d'ovaires de hamster chinois, est constituée de 165 acides aminés dont la séquence est identique à celle de l'EPO humaine retrouvée dans les urines ; les 2 molécules ne peuvent pas être différenciées à partir de tests fonctionnels. Le poids moléculaire apparent de l'érythropoïétine se situe entre 32 000 et 40 000 daltons.

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

Effets pharmacodynamiques

Volontaires sains

Après l'administration de doses uniques (20 000 à 160 000 UI par voie sous-cutanée) d'époétine alfa, une réponse dose-dépendante a été observée pour les marqueurs pharmacodynamiques étudiés, parmi lesquels : les réticulocytes, les globules rouges et l'hémoglobine. Les variations du pourcentage de réticulocytes ont dessiné une courbe des concentrations en fonction du temps bien définie, avec un pic et un retour aux valeurs initiales. Les globules rouges et l'hémoglobine ont été associés à une courbe moins bien définie. De manière générale, tous les marqueurs pharmacodynamiques ont augmenté de manière linéaire, la réponse atteinte étant maximale aux niveaux de dose les plus élevés.

D'autres études pharmacodynamiques ont comparé l'administration de 40 000 UI une fois par semaine à l'administration de 150 UI/kg 3 fois par semaine. Malgré des différences en ce qui concerne les courbes des concentrations en fonction du temps, la réponse pharmacodynamique (telle que mesurée par les variations du pourcentage de réticulocytes, d'hémoglobine et du nombre total de globules rouges) a été similaire entre ces schémas posologiques. Des études supplémentaires ont comparé le schéma posologique de 40 000 UI d'époétine alfa une fois par semaine à l'administration par voie sous-cutanée de doses allant de 80 000 à 120 000 UI toutes les deux semaines. Globalement, d'après les résultats de ces études pharmacodynamiques menées chez des sujets sains, le schéma posologique de 40 000 UI une fois par semaine semble être plus efficace en ce qui concerne la production de globules rouges que les schémas d'administration toutes les deux semaines, bien qu'avec les schémas d'administration une fois par semaine et toutes les deux semaines, la production de réticulocytes observée ait été similaire.

Insuffisance rénale chronique

Il a été démontré que l'époétine alfa stimule l'érythropoïèse chez les patients en IRC anémiques, y compris chez les patients sous dialyse ou pas encore dialysés. Le premier signe d'une réponse à l'époétine alfa est une augmentation de la numération des réticulocytes dans les 10 jours, suivie d'une augmentation de la numération des globules rouges, de l'hémoglobine et de l'hématocrite, habituellement dans les 2 à 6 semaines. La réponse, en ce qui concerne l'hémoglobine, est variable selon les patients et peut être influencée par les réserves en fer et la présence de problèmes médicaux concomitants.

Anémie induite par la chimiothérapie

Il a été démontré que l'époétine alfa administrée 3 fois par semaine ou 1 fois par semaine augmente la concentration en hémoglobine et diminue les besoins transfusionnels après le premier mois de traitement chez les patients atteints d'un cancer anémique sous chimiothérapie.

Dans une étude comparant les schémas posologiques 150 UI/kg 3 fois par semaine et 40 000 UI une fois par semaine chez des sujets sains et des sujets atteints d'un cancer anémique, les profils de variations en fonction du temps du pourcentage de réticulocytes, d'hémoglobine et de globules rouges ont été similaires entre les deux schémas posologiques chez les sujets sains comme chez les sujets atteints d'un cancer anémique. Les ASC de chacun des paramètres pharmacodynamiques ont été similaires entre les schémas posologiques 150 UI/kg 3 fois par semaine et 40 000 UI une fois par semaine chez les sujets sains, et également chez les sujets atteints d'un cancer anémique.

Patients adultes devant subir une intervention chirurgicale et participant à un programme de transfusions autologues différées

Il a été démontré que l'époétine alfa stimule la production de globules rouges afin d'accroître le recueil de sang autologue et de limiter la baisse de l'hémoglobine chez les patients adultes devant bénéficier d'une intervention majeure non urgente programmée pour lesquels on pense que le prélèvement de sang préalable ne sera pas suffisant pour satisfaire l'ensemble de leurs besoins périopératoires en sang. Les effets les plus importants sont observés chez les patients dont la concentration en hémoglobine est faible (≤ 13 g/dL).

Traitement de patients adultes devant bénéficier d'une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée

Chez les patients devant bénéficier d'une intervention chirurgicale orthopédique majeure non urgente programmée qui présentent une concentration en hémoglobine pré-traitement > 10 g/dL et ≤ 13 g/dL, il a été démontré que l'époétine alfa diminue le risque de recevoir des transfusions homologues et accélère la reconstitution érythroïde (augmentation des concentrations en hémoglobine, des concentrations en hématocrite et du nombre de réticulocytes).

Efficacité et sécurité cliniques

Insuffisance rénale chronique

L'époétine alfa a été étudiée dans des études cliniques menées chez des patients adultes anémiques en IRC, y compris des patients sous hémodialyse et pas encore dialysés, pour traiter l'anémie et maintenir l'hématocrite dans un intervalle de concentrations cibles allant de 30 à 36 %.

Dans les études cliniques, avec des posologies initiales de 50 à 150 UI/kg, trois fois par semaine, environ 95 % de l'ensemble des patients ont répondu au traitement avec une augmentation de l'hématocrite cliniquement significative. Après deux mois de traitement environ, pratiquement tous les patients n'étaient plus dépendants de transfusions. Une fois que l'hématocrite cible a été atteinte, la dose d'entretien a été déterminée individuellement pour chaque patient.

Dans les trois études cliniques les plus importantes menées chez des patients adultes sous dialyse, la dose d'entretien médiane nécessaire pour maintenir l'hématocrite entre 30 et 36 % a été approximativement de 75 UI/kg administrée 3 fois par semaine.

Dans une étude multicentrique sur la qualité de vie, contrôlée contre placebo et menée en double aveugle chez des patients en IRC sous hémodialyse, une amélioration cliniquement et statistiquement significative a été observée chez les patients traités par l'époétine alfa, par rapport au groupe ayant reçu le placebo, lors des mesures de la fatigue, des symptômes physiques, des relations sociales et de la dépression (questionnaire KDQ, *Kidney Disease Questionnaire*) après six mois de traitement. Les patients du groupe traité par l'époétine alfa ont également été recrutés dans une extension d'étude en ouvert qui a mis en évidence que l'amélioration de leur qualité de vie était maintenue pendant 12 mois supplémentaires.

Patients adultes atteints d'une insuffisance rénale et pas encore dialysés

Dans les études cliniques menées chez des patients atteints d'IRC, pas encore dialysés et traités par époétine alfa, la durée moyenne du traitement a été de près de cinq mois. Ces patients ont répondu au traitement par l'époétine alfa de manière similaire à ce qui a été observé chez les patients sous dialyse. Les patients atteints d'IRC et pas encore dialysés ont présenté une augmentation dose-dépendante et durable de l'hématocrite lorsque l'époétine alfa a été administrée par voie intraveineuse ou par voie sous-cutanée. L'hématocrite a augmenté à des niveaux similaires lorsque l'époétine alfa a été administrée par l'une ou l'autre des deux voies. De plus, il a été montré que des doses d'époétine alfa allant de 75 à 150 UI/kg par semaine maintenaient l'hématocrite à des concentrations de 36 à 38 % pendant une durée pouvant aller jusqu'à six mois.

Dans 2 études avec un intervalle prolongé entre les doses d'époétine alfa (3 fois par semaine, une fois par semaine, une fois toutes les 2 semaines et une fois toutes les 4 semaines), certains patients chez lesquels l'intervalle entre les doses était plus long n'ont pas maintenu des concentrations en hémoglobine suffisantes et ont fini par répondre aux critères de sortie relatifs à la concentration d'hémoglobine de l'étude définis par le protocole (0 % dans le groupe traité une fois par semaine, 3,7 % dans le groupe traité une fois toutes les 2 semaines et 3,3 % dans le groupe traité une fois toutes les 4 semaines).

Une étude prospective randomisée a évalué 1 432 patients atteints d'une insuffisance rénale chronique et d'anémie qui n'étaient pas dialysés. Les patients ont été assignés à un traitement par époétine alfa visant à maintenir une concentration en hémoglobine de 13,5 g/dL (supérieure à la concentration en hémoglobine recommandée) ou de 11,3 g/dL. Un événement cardiovasculaire majeur (décès, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou hospitalisation pour une insuffisance cardiaque congestive) est survenu chez 125 (18 %) des 715 patients du groupe visant la concentration en hémoglobine plus élevée, contre 97 (14 %) des 717 patients du groupe visant la concentration en hémoglobine plus basse (rapport de risque [HR pour *hazard ratio*] : 1,3 ; IC à 95 % : 1,0-1,7 ; $p = 0,03$).

Des analyses post-hoc groupées des études cliniques sur les époétines ont été réalisées chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique (dialysés, non dialysés, diabétiques et non diabétiques). Il a été observé que le plus souvent, les estimations du risque de mortalité toutes causes confondues et d'événements cardiovasculaires et cérébrovasculaires associés à des doses cumulées d'époétine plus élevées étaient accrues, indépendamment du statut vis-à-vis du diabète ou de la dialyse (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Traitement des patients présentant une anémie induite par la chimiothérapie

L'époétine alfa a été étudiée dans des études cliniques menées chez des patients adultes atteints d'un cancer et anémiques présentant des tumeurs lymphoïdes et solides, et recevant divers protocoles de chimiothérapie, dont des protocoles contenant ou non du platine. Dans ces études, il a été montré que l'époétine alfa administrée 3 fois par semaine et une fois par semaine augmentait l'hémoglobine et diminuait les besoins transfusionnels après le premier mois de traitement chez les patients atteints d'un cancer anémique. Dans certaines études, la phase en double aveugle a été suivie d'une phase en ouvert durant laquelle tous les patients ont reçu l'époétine alfa et une persistance de l'effet a été observée.

Les données disponibles semblent indiquer que les patients souffrant d'hémopathies malignes et de tumeurs solides répondent de manière équivalente au traitement par époétine alfa, et que les patients avec ou sans infiltration tumorale de la moelle osseuse répondent de manière équivalente au traitement par époétine alfa. Dans les études portant sur la chimiothérapie, deux paramètres ont permis de démontrer que l'intensité de la chimiothérapie était comparable entre les groupes traités par époétine alfa et les groupes sous placebo : l'aire sous la courbe de la numération des neutrophiles en fonction du temps a été similaire chez les patients traités par époétine alfa et chez les patients sous placebo et la proportion de patients dont la numération absolue des neutrophiles est tombée en dessous de 1 000 et de 500 cellules/ μ L a également été similaire dans les groupes traités par époétine alfa et sous placebo.

Dans une étude prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, conduite chez 375 patients anémiques recevant une chimiothérapie sans platine pour diverses hémopathies malignes de type non myéloïdes, il a été observé une diminution significative des conséquences de l'anémie (par exemple, fatigue, baisse d'énergie et réduction de l'activité) mesurées par les instruments et échelles suivantes : Échelle générale d'évaluation fonctionnelle du traitement de l'anémie du cancer FACT-An, Échelle de fatigue FACT-An et Échelle analogique linéaire du cancer (CLAS). Deux autres études randomisées, contrôlées contre 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.

La survie et la progression tumorale ont été étudiées dans le cadre de cinq vastes études cliniques contrôlées portant au total sur 2 833 patients, dont quatre études en double aveugle contrôlées contre placebo et une étude ouverte. Les études ont recruté des patients traités par chimiothérapie (deux études) ou se sont basées sur des populations de patients chez lesquelles l'utilisation d'ESA n'est pas

indiquée : anémie touchant des patients atteints d'un cancer et non traités par chimiothérapie et patients atteints d'un cancer de la tête et du cou et traités par radiothérapie. Dans deux des études, la concentration en hémoglobine souhaitée était de > 13 g/dL (8,1 mmol/L) ; dans les trois autres études, il était de 12 à 14 g/dL (7,5 à 8,7 mmol/L). Dans l'étude ouverte, aucune différence n'a été notée en termes de survie globale entre les patients traités par l'érythropoïétine humaine recombinante et les sujets témoins. Dans les quatre études contrôlées contre placebo, les rapports de risque pour la survie globale ont été compris entre 1,25 et 2,47 en faveur des groupes témoins. Ces études ont fait apparaître de façon cohérente un surplus statistiquement significatif et inexpliqué de mortalité chez les patients atteints d'anémie associée à divers cancers courants et recevant une érythropoïétine humaine recombinante par comparaison avec les sujets témoins. Les différences d'incidence des thromboses et complications associées entre les sujets recevant l'érythropoïétine humaine recombinante et les sujets du groupe témoin ne suffisent pas à expliquer de façon satisfaisante les résultats des études concernant la survie globale.

Une analyse des données individuelles a également été réalisée sur plus de 13 900 patients atteints d'un cancer (sous chimiothérapie, radiothérapie, chimioradiothérapie ou non traités) participant à 53 études cliniques contrôlées portant sur plusieurs époétines. La méta-analyse des données de survie globale a donné un rapport de risque estimé ponctuellement à 1,06 en faveur des sujets témoins (IC à 95 % : 1,00, 1,12 ; 53 études et 13 933 patients) et, chez les patients atteints d'un cancer sous chimiothérapie, le rapport de risque de la survie globale a été de 1,04 (IC à 95 % : 0,97, 1,11 ; 38 études et 10 441 patients). Les méta-analyses indiquent également de façon cohérente un risque relatif significativement accru d'accident thromboembolique chez les patients atteints d'un cancer recevant une érythropoïétine humaine recombinante (voir rubrique 4.4).

Une étude randomisée, ouverte, multicentrique a été menée chez 2 098 femmes anémiques atteintes de cancers du sein métastatiques, qui recevaient une chimiothérapie de première ou de deuxième intention. Cette étude de non-infériorité visait à écarter une augmentation de 15 % du risque de progression tumorale ou de décès dans le groupe époétine alfa plus traitement de référence par comparaison avec le traitement de référence seul. Au point d'arrêt des données cliniques, la survie sans progression (SSP) médiane évaluée par l'investigateur était de 7,4 mois dans chaque groupe (HR : 1,09, IC à 95 % : 0,99, 1,20). L'objectif de l'étude n'a donc pas été atteint. Un nombre significativement moindre de patientes avaient reçu des transfusions d'hématies dans le groupe époétine alfa plus traitement de référence (5,8 % contre 11,4 %). Toutefois, un nombre significativement plus élevé de patientes avaient connu des événements vasculaires thrombotiques dans le groupe époétine alfa plus traitement de référence (2,8 % contre 1,4 %). Lors de l'analyse finale, 1 653 décès avaient été signalés. La survie globale médiane dans le groupe époétine alfa plus traitement de référence était de 17,8 mois, contre 18,0 mois dans le groupe recevant uniquement le traitement de référence (HR : 1,07, IC à 95 % : 0,97, 1,18). Le délai médian de progression (DDP) basé sur la progression de la maladie déterminée par l'investigateur était de 7,5 mois dans le groupe époétine alfa plus traitement de référence et de 7,5 mois dans le groupe de traitement de référence seul (HR : 1,099, IC à 95 % : 0,998, 1,210). Le DDP médian basé sur la progression de la maladie déterminée par le CRI était de 8,0 mois dans le groupe époétine alfa plus traitement de référence et de 8,3 mois dans le groupe de traitement de référence seul (HR : 1,033, IC à 95 % : 0,924, 1,156).

Programme de transfusions autologues différées

L'effet de l'époétine alfa pour faciliter le don de sang autologue chez des patients présentant un hématocrite bas (≤ 39 % et sans anémie sous-jacente due à une carence en fer) et devant bénéficier d'une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée a été évalué dans une étude en double aveugle contrôlée contre placebo chez 204 patients et dans une étude en simple aveugle contrôlée contre placebo chez 55 patients.

Dans l'étude en double aveugle, les patients ont été traités par 600 UI/kg d'époétine alfa ou par placebo, par voie intraveineuse, en une administration quotidienne tous les 3 à 4 jours sur une période de 3 semaines (6 doses au total). En moyenne, il a été possible d'effectuer un prélèvement préalable de significativement plus d'unités de sang chez les patients traités par époétine alfa (4,5 unités) que chez les patients traités par placebo (3,0 unités).

Dans l'étude en simple aveugle, les patients ont été traités par 300 UI/kg ou 600 UI/kg d'époétine alfa, ou par placebo, par voie intraveineuse, en une administration quotidienne tous les 3 à 4 jours sur une période de 3 semaines (6 doses au total). Il a également été possible d'effectuer un prélèvement préalable de significativement plus d'unités de sang chez les patients traités par époétine alfa (300 UI/kg d'époétine alfa = 4,4 unités ; 600 UI/kg d'époétine alfa = 4,7 unités) que chez les patients traités par placebo (2,9 unités).

Le traitement par l'époétine alfa a réduit le risque d'exposition au sang homologue de 50 % par comparaison avec les patients n'ayant pas reçu d'époétine alfa.

Intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée

L'effet de l'époétine alfa (300 UI/kg ou 100 UI/kg) sur l'exposition à des transfusions de sang homologue a été évalué dans une étude clinique en double aveugle contrôlée contre placebo menée chez des patients adultes sans carence martiale devant bénéficier d'une intervention chirurgicale orthopédique majeure non urgente programmée de la hanche ou du genou. L'époétine alfa a été administrée par voie sous-cutanée pendant 10 jours avant l'intervention, le jour de l'intervention et pendant quatre jours après l'intervention. Les patients ont été classés en fonction de leur concentration en hémoglobine initiale (≤ 10 g/dL, > 10 g/dL et ≤ 13 g/dL, et > 13 g/dL).

L'époétine alfa à 300 UI/kg a significativement réduit le risque de transfusion homologue chez les patients dont la concentration en hémoglobine pré-traitement était > 10 g/dL et ≤ 13 g/dL. Au total, 16 % des patients traités par 300 UI/kg d'époétine alfa, 23 % des patients traités par 100 UI/kg d'époétine alfa et 45 % des patients traités par placebo ont eu besoin de transfusions.

Une étude en ouvert menée sur des groupes parallèles chez des sujets adultes sans carence martiale présentant une concentration en hémoglobine pré-traitement ≥ 10 g/dL et ≤ 13 g/dL et devant bénéficier d'une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée de la hanche ou du genou a comparé l'administration de 300 UI/kg par jour d'époétine alfa par voie sous-cutanée pendant 10 jours avant l'intervention, le jour de l'intervention et pendant quatre jours après l'intervention à l'administration de 600 UI/kg d'époétine alfa par voie sous-cutanée une fois par semaine pendant les 3 semaines précédant l'intervention et le jour de l'intervention.

Entre les périodes pré-traitement et pré-intervention, l'augmentation moyenne de l'hémoglobine dans le groupe traité par 600 UI/kg par semaine (1,44 g/dL) a été deux fois plus importante que celle observée dans le groupe traité par 300 UI/kg par jour (0,73 g/dL). Les concentrations en hémoglobine moyennes ont été similaires dans les deux groupes de traitement pendant toute la période postopératoire.

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

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

Une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo a évalué l'efficacité et la sécurité de l'époétine alfa chez des patients adultes anémiques atteints d'un SMD de risque faible ou intermédiaire-1.

Les patients ont été classés en fonction du taux d'érythropoïétine sérique (EPOs) et du statut transfusionnel avant l'inclusion. Les principales caractéristiques à l'inclusion pour le groupe ayant un taux d'EPO sérique < 200 mU/mL sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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

Totaux (N) ^b	Randomisés	
	Époétine alfa 85 ^a	Placebo 45
EPO sérique de sélection < 200 mU/mL (N)	71	39
Hémoglobine (g/L)		
N	71	39
Moyenne	92,1 (8,57)	92,1 (8,51)
Médiane	94,0	96,0
Plage	(71 ; 109)	(69 ; 105)
IC à 95 % pour la moyenne	(90,1 ; 94,1)	(89,3 ; 94,9)
Antécédents de transfusions		
N	71	39
Oui	31 (43,7 %)	17 (43,6 %)
≤ 2 unités de globules rouges	16 (51,6 %)	9 (52,9 %)
> 2 et ≤ 4 unités de globules rouges	14 (45,2 %)	8 (47,1 %)
> 4 unités de globules rouges	1 (3,2 %)	0
Non	40 (56,3 %)	22 (56,4 %)

^a un patient ne disposait pas de données sur son taux d'EPO sérique

^b dans la strate du taux d'EPO sérique ≥ 200 mU/mL, 13 patients faisaient partie du groupe époétine alfa et 6 du groupe placebo

La réponse érythroïde a été définie selon les critères de l'International Working Group (IWG, Groupe de travail international) datant de 2006 comme une augmentation de la concentration en hémoglobine ≥ 1,5 g/dL par rapport à la valeur d'inclusion ou comme une réduction du nombre absolu d'unités de globules rouges transfusées d'au moins 4 unités toutes les 8 semaines par rapport aux 8 semaines précédant l'inclusion, et comme une durée de réponse d'au moins 8 semaines.

Une réponse érythroïde pendant les 24 premières semaines de l'étude a été démontrée pour 27/85 (31,8 %) patients du groupe recevant l'époétine alfa comparativement à 2/45 (4,4 %) patients du groupe placebo ($p < 0,001$). Tous les patients qui ont répondu étaient dans le groupe présentant un taux d'EPO sérique < 200 mU/mL au moment de l'inclusion. Dans ce groupe, 20/40 (50 %) patients sans transfusions préalables ont montré une réponse érythroïde pendant les 24 premières semaines, comparativement à 7/31 (22,6 %) patients ayant reçu des transfusions antérieures (deux patients ayant déjà reçu une transfusion ont atteint l'objectif principal basé sur la réduction du nombre absolu d'unités de globules rouges transfusées d'au moins 4 unités toutes les 8 semaines par rapport aux 8 semaines précédant l'inclusion).

Le délai médian entre l'inclusion et la première transfusion était statistiquement plus long dans le groupe époétine alfa comparé au groupe placebo (49 vs 37 jours ; $p = 0,046$). Après 4 semaines de traitement, le délai avant la première transfusion était encore plus augmenté dans le groupe époétine alfa (142 vs 50 jours, $p = 0,007$). Le pourcentage de patients transfusés dans le groupe époétine alfa est passé de 51,8 % dans les 8 semaines ayant précédé l'inclusion à 24,7 % entre les semaines 16 et 24, comparativement au groupe placebo qui a connu une augmentation du taux de transfusion de 48,9 % à 54,1 % sur les mêmes périodes.

Population pédiatrique

Insuffisance rénale chronique

L'époétine alfa a été évaluée dans une étude clinique en ouvert, non randomisée, avec un intervalle de dose flexible, sur 52 semaines, chez des patients pédiatriques en IRC hémodialysés. L'âge médian des patients recrutés dans l'étude était de 11,6 ans (intervalle : 0,5 à 20,1 ans).

L'époétine alfa a été administrée à la dose de 75 UI/kg/semaine par voie intraveineuse, en 2 ou 3 doses distinctes après la dialyse, avec un ajustement de la dose par paliers de 75 UI/kg/semaine toutes les 4 semaines (jusqu'à un maximum de 300 UI/kg/semaine), de manière à atteindre une augmentation de l'hémoglobine de 1 g/dL/mois. L'intervalle des concentrations en hémoglobine souhaitées était compris entre 9,6 et 11,2 g/dL. La concentration en hémoglobine visée a été atteinte chez 81 % des patients. Le délai médian d'obtention de la concentration cible a été de 11 semaines et la dose médiane au moment de l'obtention de la concentration cible était de 150 UI/kg/semaine. Chez 90 % des patients ayant atteint la concentration cible, le schéma posologique reçu à ce moment était de 3 administrations par semaine.

Après 52 semaines, 57 % des patients étaient restés dans l'étude, recevant une dose médiane de 200 UI/kg/semaine.

Il existe des données cliniques limitées concernant l'administration sous-cutanée chez les enfants. Dans 5 études non contrôlées, ouvertes, de petite taille (nombre de patients compris entre 9 et 22, total N = 72), l'époétine alfa a été administrée par voie sous-cutanée à des enfants à des doses initiales comprises entre 100 UI/kg/semaine et 150 UI/kg/semaine, avec la possibilité d'augmenter la dose jusqu'à 300 UI/kg/semaine. Lors de ces études, la plupart des patients n'avaient pas encore été dialysés (N = 44), 27 patients étaient sous dialyse péritonéale et 2 étaient hémodialysés. Les patients étaient âgés de 4 mois à 17 ans. Dans l'ensemble, ces études présentaient des limites méthodologiques, mais le traitement a été associé à une tendance positive vers une augmentation des concentrations en hémoglobine. Aucune réaction indésirable inattendue n'a été signalée (voir rubrique 4.2).

Anémie induite par la chimiothérapie

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

Dans l'étude de 16 semaines (n = 222), aucun effet statistiquement significatif sur les scores aux questionnaires de qualité de vie pédiatrique (PedsQL) ou au module d'évaluation du cancer (*Cancer Module*) remplis par le patient ou par les parents n'a été noté chez les patients traités par époétine alfa par rapport aux patients recevant le placebo (critère d'efficacité principal). Par ailleurs, aucune différence statistiquement significative n'a été observée au niveau de la proportion de patients nécessitant des transfusions d'hématies entre le groupe époétine alfa et le groupe placebo.

Dans l'étude de 20 semaines (n = 225), aucune différence significative n'a été observée concernant le critère d'efficacité principal, à savoir la proportion de patients nécessitant une transfusion d'hématies après le jour 28 (62 % des patients recevant l'époétine alfa contre 69 % des patients recevant le traitement de référence).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après injection sous-cutanée, les concentrations sériques en époétine alfa atteignent un pic entre 12 et 18 heures post-administration. Aucune accumulation ne s'est produite après l'administration répétée de 600 UI/kg par semaine par voie sous-cutanée.

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

Distribution

Le volume de distribution moyen a été de 49,3 mL/kg après l'administration intraveineuse de doses de 50 et 100 UI/kg chez des sujets sains. Après administration intraveineuse d'époétine alfa chez des sujets atteints d'insuffisance rénale chronique, le volume de distribution a été compris respectivement entre 57 et 107 mL/kg après administration unique (12 UI/kg) et entre 42 et 64 mL/kg après administration répétée (48 à 192 UI/kg). Par conséquent, le volume de distribution est légèrement plus important que le compartiment plasmatique.

Élimination

La demi-vie de l'époétine alfa après administration intraveineuse répétée est de 4 heures environ chez les sujets sains.

La demi-vie pour la voie sous-cutanée est estimée à environ 24 heures chez les sujets sains.

La clairance apparente (CL/F) moyenne pour les schémas posologiques de 150 UI/kg 3 fois par semaine et 40 000 UI une fois par semaine chez les sujets sains a été respectivement de 31,2 et 12,6 mL/h/kg. La CL/F moyenne pour les schémas posologiques de 150 UI/kg 3 fois par semaine et 40 000 UI une fois par semaine chez les sujets anémiques atteints d'un cancer a été respectivement de 45,8 et 11,3 mL/h/kg. Chez la plupart des sujets anémiques atteints d'un cancer recevant une chimiothérapie cyclique, la CL/F après l'administration sous-cutanée de doses de 40 000 UI une fois par semaine et de 150 UI/kg 3 fois par semaine a été inférieure aux valeurs obtenues chez les sujets sains.

Linéarité/non-linéarité

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 3 fois par semaine. L'administration de doses uniques de 300 à 2 400 UI/kg d'époétine alfa par voie sous-cutanée a abouti à un rapport linéaire entre la C_{\max} moyenne et la dose et entre l'ASC moyenne et la dose. Un rapport inverse entre la clairance apparente et la dose a été constaté chez les sujets sains.

Dans les études menées pour examiner la prolongation de l'intervalle entre les doses (40 000 UI une fois par semaine et 80 000, 100 000 et 120 000 UI toutes les 2 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.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

L'époétine alfa présente un effet lié à la dose sur les paramètres hématologiques, indépendamment de la voie d'administration.

Population pédiatrique

Une demi-vie d'environ 6,2 à 8,7 heures a été rapportée chez les sujets pédiatriques atteints d'insuffisance rénale chronique après administration intraveineuse répétée d'époétine alfa. Le profil pharmacocinétique de l'époétine alfa chez les enfants et les adolescents semble être similaire à celui des adultes.

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

Une étude menée chez 7 nouveau-nés prématurés présentant un très faible poids à la naissance et 10 adultes en bonne santé recevant de l'érythropoïétine IV laisse penser que le volume de distribution est environ 1,5 à 2 fois plus élevé chez les nouveau-nés prématurés que chez les adultes en bonne santé et que la clairance est environ 3 fois plus élevée chez les nouveau-nés prématurés que chez les adultes en bonne santé.

Insuffisance rénale

Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale chronique, la demi-vie de l'époétine alfa administrée par voie intraveineuse est légèrement prolongée, atteignant environ 5 heures, par rapport aux sujets sains.

5.3 Données de sécurité préclinique

Lors des études de toxicologie en administration répétée chez le chien et le rat, mais pas chez le singe, le traitement par époétine alfa a été associé à une fibrose infra-clinique de la moelle osseuse. La fibrose médullaire est une complication connue de l'insuffisance rénale chronique chez l'être humain et pourrait être liée à une hyperparathyroïdie secondaire ou à des facteurs encore inconnus.

L'incidence de la fibrose médullaire n'a pas été augmentée lors d'une étude chez des patients sous hémodialyse traités par époétine alfa pendant 3 ans, par rapport à un groupe témoin apparié de patients sous dialyse qui n'ont pas été traités par époétine alfa.

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

Les études de cancérogénicité à long terme n'ont pas été réalisées. Des rapports contradictoires dans la littérature, fondés sur des observations *in vitro* portant sur des échantillons de tumeurs humaines, semblent indiquer que les érythropoïétines pourraient jouer un rôle dans la prolifération tumorale. Leur pertinence en pratique clinique est incertaine.

Dans les cultures de cellules de moelle osseuse humaine, l'époétine alfa stimule spécifiquement l'érythropoïèse sans avoir d'effets sur la leucopoïèse. Aucune action cytotoxique de l'époétine alfa sur les cellules de moelle osseuse humaine n'a été détectée.

Chez l'animal, il a été démontré que l'époétine alfa, à une dose hebdomadaire environ 20 fois supérieure à la dose hebdomadaire recommandée chez l'être humain, diminuait le poids fœtal, retardait l'ossification et augmentait la mortalité fœtale. Ces modifications seraient secondaires à la diminution de la prise de poids chez la mère et leur pertinence en pratique clinique n'est pas connue aux doses thérapeutiques utilisées.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Phosphate monosodique dihydraté
Phosphate disodique dihydraté
Chlorure de sodium
Glycine
Polysorbate 80
Eau pour préparations injectables
Acide chlorhydrique (pour ajustement du pH)
Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver et transporter réfrigéré (entre 2 °C et 8 °C). Cet intervalle de températures doit être expressément maintenu jusqu'à ce que le médicament soit administré au patient.

Pour l'usage ambulatoire, le produit peut être sorti du réfrigérateur, sans y être remis, pendant une période maximale de 3 jours à une température ne dépassant pas 25 °C. Si le médicament n'a pas été utilisé dans ce laps de temps, il doit être éliminé.

Ne pas congeler ni agiter.

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Seringues préremplies (verre type I), munies ou non d'un dispositif de sécurité, munies d'un bouchon piston (caoutchouc recouvert de téflon) et conditionnées hermétiquement en plaquette.

Epoetin alfa HEXAL 1 000 UI/0,5 mL solution injectable en seringue préremplie

Chaque seringue préremplie contient 0,5 mL de solution injectable.

Boîtes de 1 ou 6 seringues.

Epoetin alfa HEXAL 2 000 UI/1 mL solution injectable en seringue préremplie

Chaque seringue préremplie contient 1 mL de solution injectable.

Boîtes de 1 ou 6 seringues.

Epoetin alfa HEXAL 3 000 UI/0,3 mL solution injectable en seringue préremplie

Chaque seringue préremplie contient 0,3 mL de solution injectable.

Boîtes de 1 ou 6 seringues.

Epoetin alfa HEXAL 4 000 UI/0,4 mL solution injectable en seringue préremplie

Chaque seringue préremplie contient 0,4 mL de solution injectable.

Boîtes de 1 ou 6 seringues.

Epoetin alfa HEXAL 5 000 UI/0,5 mL solution injectable en seringue préremplie

Chaque seringue préremplie contient 0,5 mL de solution injectable.

Boîtes de 1 ou 6 seringues.

Epoetin alfa HEXAL 6 000 UI/0,6 mL solution injectable en seringue préremplie

Chaque seringue préremplie contient 0,6 mL de solution injectable.

Boîtes de 1 ou 6 seringues.

Epoetin alfa HEXAL 7 000 UI/0,7 mL solution injectable en seringue préremplie

Chaque seringue préremplie contient 0,7 mL de solution injectable.

Boîtes de 1 ou 6 seringues.

Epoetin alfa HEXAL 8 000 UI/0,8 mL solution injectable en seringue préremplie

Chaque seringue préremplie contient 0,8 mL de solution injectable.

Boîtes de 1 ou 6 seringues.

Epoetin alfa HEXAL 9 000 UI/0,9 mL solution injectable en seringue préremplie

Chaque seringue préremplie contient 0,9 mL de solution injectable.

Boîtes de 1 ou 6 seringues.

Epoetin alfa HEXAL 10 000 UI/1 mL solution injectable en seringue préremplie

Chaque seringue préremplie contient 1 mL de solution injectable.

Boîtes de 1 ou 6 seringues.

Epoetin alfa HEXAL 20 000 UI/0,5 mL solution injectable en seringue préremplie

Chaque seringue préremplie contient 0,5 mL de solution injectable.

Boîtes de 1, 4 ou 6 seringues.

Epoetin alfa HEXAL 30 000 UI/0,75 mL solution injectable en seringue préremplie
Chaque seringue préremplie contient 0,75 mL de solution injectable.
Boîtes de 1, 4 ou 6 seringues.

Epoetin alfa HEXAL 40 000 UI/1 mL solution injectable en seringue préremplie
Chaque seringue préremplie contient 1 mL de solution injectable.
Boîtes de 1,4 ou 6 seringues.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Epoetin alfa HEXAL ne doit pas être utilisé et doit être éliminé :

- si le liquide est coloré ou si vous remarquez des particules flottant à l'intérieur ;
- si le conditionnement est endommagé ;
- si vous savez qu'il a été ou pensez qu'il pourrait avoir été accidentellement congelé ;
- si le réfrigérateur a subi une panne.

Les seringues préremplies sont prêtes à l'emploi (voir rubrique 4.2). La seringue préremplie ne doit pas être secouée. Des graduations sont gravées sur les seringues afin de permettre une utilisation partielle si nécessaire. Chaque graduation correspond à un volume de 0,1 mL. Le produit est à usage unique strict. Prendre une dose de Epoetin alfa HEXAL uniquement dans chaque seringue, et jeter la solution restante avant l'injection.

Utilisation de la seringue préremplie munie d'un dispositif de sécurité

Le dispositif de sécurité de l'aiguille couvre l'aiguille après l'injection pour prévenir toute blessure. Le dispositif de sécurité n'affecte en rien le fonctionnement normal de la seringue. Appuyer doucement et régulièrement sur le piston jusqu'à ce que la dose entière ait été administrée et qu'il ne soit plus possible d'appuyer sur le piston. En maintenant une certaine pression sur le piston, retirer la seringue du patient. Le dispositif de sécurité couvrira l'aiguille dès que le piston sera relâché.

Utilisation de la seringue préremplie sans dispositif de sécurité

Administrer la dose selon le protocole standard.

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

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

Hexal AG
Industriestr. 25
83607 Holzkirchen
Allemagne

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

Epoetin alfa HEXAL 1 000 UI/0,5 mL solution injectable en seringue préremplie
EU/1/07/411/001
EU/1/07/411/002
EU/1/07/411/027
EU/1/07/411/028

Epoetin alfa HEXAL 2 000 UI/1 mL solution injectable en seringue préremplie
EU/1/07/411/003
EU/1/07/411/004
EU/1/07/411/029
EU/1/07/411/030

Epoetin alfa HEXAL 3 000 UI/0,3 mL solution injectable en seringue préremplie
EU/1/07/411/005
EU/1/07/411/006
EU/1/07/411/031
EU/1/07/411/032

Epoetin alfa HEXAL 4 000 UI/0,4 mL solution injectable en seringue préremplie
EU/1/07/411/007
EU/1/07/411/008
EU/1/07/411/033
EU/1/07/411/034

Epoetin alfa HEXAL 5 000 UI/0,5 mL solution injectable en seringue préremplie
EU/1/07/411/009
EU/1/07/411/010
EU/1/07/411/035
EU/1/07/411/036

Epoetin alfa HEXAL 6 000 UI/0,6 mL solution injectable en seringue préremplie
EU/1/07/411/011
EU/1/07/411/012
EU/1/07/411/037
EU/1/07/411/038

Epoetin alfa HEXAL 7 000 UI/0,7 mL solution injectable en seringue préremplie
EU/1/07/411/017
EU/1/07/411/018
EU/1/07/411/039
EU/1/07/411/040

Epoetin alfa HEXAL 8 000 UI/0,8 mL solution injectable en seringue préremplie
EU/1/07/411/013
EU/1/07/411/014
EU/1/07/411/041
EU/1/07/411/042

Epoetin alfa HEXAL 9 000 UI/0,9 mL solution injectable en seringue préremplie
EU/1/07/411/019
EU/1/07/411/020
EU/1/07/411/043
EU/1/07/411/044

Epoetin alfa HEXAL 10 000 UI/1 mL solution injectable en seringue préremplie
EU/1/07/411/015
EU/1/07/411/016
EU/1/07/411/045
EU/1/07/411/046

Epoetin alfa HEXAL 20 000 UI/0,5 mL solution injectable en seringue préremplie
EU/1/07/411/021
EU/1/07/411/022
EU/1/07/411/047
EU/1/07/411/053
EU/1/07/411/048

Epoetin alfa HEXAL 30 000 UI/0,75 mL solution injectable en seringue préremplie
EU/1/07/411/023
EU/1/07/411/024
EU/1/07/411/049
EU/1/07/411/054
EU/1/07/411/050

Epoetin alfa HEXAL 40 000 UI/1 mL solution injectable en seringue préremplie
EU/1/07/411/025
EU/1/07/411/026
EU/1/07/411/051
EU/1/07/411/055
EU/1/07/411/052

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

Date de première autorisation : 28 août 2007
Date du dernier renouvellement : 18 juin 2012

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Kolodvorska cesta 27
1234 Menges
Slovénie

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Autriche

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Epoetin alfa HEXAL 1 000 UI/0,5 mL solution injectable en seringue préremplie

époétine alfa

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 seringue préremplie de 0,5 mL contient 1 000 unités internationales (UI), correspondant à 8,4 microgrammes d'époétine alfa.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dihydraté, chlorure de sodium, glycine, polysorbate 80, acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium et eau pour préparations injectables.

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

1 seringue préremplie de 0,5 mL

6 seringues préremplies de 0,5 mL

1 seringue préremplie de 0,5 mL avec une aiguille munie d'un dispositif de sécurité

6 seringues préremplies de 0,5 mL avec une aiguille munie d'un dispositif de sécurité

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée et intraveineuse.

Lire la notice avant utilisation.

Ne pas secouer.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver et transporter réfrigéré.
Ne pas congeler.

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
Conserver les seringues préremplies dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Hexal AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen, Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/07/411/001
EU/1/07/411/002
EU/1/07/411/027
EU/1/07/411/028

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Epoetin alfa HEXAL 1 000 UI/0,5 mL

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN

NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE/SERINGUE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Epoetin alfa HEXAL 1 000 UI/0,5 mL solution injectable

époétine alfa
IV/SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Epoetin alfa HEXAL 2 000 UI/1 mL solution injectable en seringue préremplie

époétine alfa

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 seringue préremplie de 1 mL contient 2 000 unités internationales (UI), correspondant à 16,8 microgrammes d'époétine alfa.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dihydraté, chlorure de sodium, glycine, polysorbate 80, acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium et eau pour préparations injectables.

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

1 seringue préremplie de 1 mL

6 seringues préremplies de 1 mL

1 seringue préremplie de 1 mL avec une aiguille munie d'un dispositif de sécurité

6 seringues préremplies de 1 mL avec une aiguille munie d'un dispositif de sécurité

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée et intraveineuse.

Lire la notice avant utilisation.

Ne pas secouer.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver et transporter réfrigéré.
Ne pas congeler.

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
Conserver les seringues préremplies dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Hexal AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen, Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/07/411/003
EU/1/07/411/004
EU/1/07/411/029
EU/1/07/411/030

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Epoetin alfa HEXAL 2 000 UI/1 mL

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN

NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE/SERINGUE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Epoetin alfa HEXAL 2 000 UI/1 mL solution injectable

époétine alfa
IV/SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Epoetin alfa HEXAL 3 000 UI/0,3 mL solution injectable en seringue préremplie

époétine alfa

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 seringue préremplie de 0,3 mL contient 3 000 unités internationales (UI), correspondant à 25,2 microgrammes d'époétine alfa.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dihydraté, chlorure de sodium, glycine, polysorbate 80, acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium et eau pour préparations injectables.

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

1 seringue préremplie de 0,3 mL

6 seringues préremplies de 0,3 mL

1 seringue préremplie de 0,3 mL avec une aiguille munie d'un dispositif de sécurité

6 seringues préremplies de 0,3 mL avec une aiguille munie d'un dispositif de sécurité

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée et intraveineuse.

Lire la notice avant utilisation.

Ne pas secouer.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver et transporter réfrigéré.
Ne pas congeler.

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
Conserver les seringues préremplies dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Hexal AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen, Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/07/411/005
EU/1/07/411/006
EU/1/07/411/031
EU/1/07/411/032

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Epoetin alfa HEXAL 3 000 UI/0,3 mL

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN

NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE/SERINGUE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Epoetin alfa HEXAL 3 000 UI/0,3 mL solution injectable

époétine alfa
IV/SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Epoetin alfa HEXAL 4 000 UI/0,4 mL solution injectable en seringue préremplie

époétine alfa

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 seringue préremplie de 0,4 mL contient 4 000 unités internationales (UI), correspondant à 33,6 microgrammes d'époétine alfa.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dihydraté, chlorure de sodium, glycine, polysorbate 80, acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium et eau pour préparations injectables.

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

1 seringue préremplie de 0,4 mL

6 seringues préremplies de 0,4 mL

1 seringue préremplie de 0,4 mL avec une aiguille munie d'un dispositif de sécurité

6 seringues préremplies de 0,4 mL avec une aiguille munie d'un dispositif de sécurité

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée et intraveineuse.

Lire la notice avant utilisation.

Ne pas secouer.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver et transporter réfrigéré.
Ne pas congeler.

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
Conserver les seringues préremplies dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Hexal AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen, Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/07/411/007
EU/1/07/411/008
EU/1/07/411/033
EU/1/07/411/034

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Epoetin alfa HEXAL 4 000 UI/0,4 mL

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN

NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE/SERINGUE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Epoetin alfa HEXAL 4 000 UI/0,4 mL solution injectable

époétine alfa
IV/SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Epoetin alfa HEXAL 5 000 UI/0,5 mL solution injectable en seringue préremplie

époétine alfa

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 seringue préremplie de 0,5 mL contient 5 000 unités internationales (UI), correspondant à 42,0 microgrammes d'époétine alfa.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dihydraté, chlorure de sodium, glycine, polysorbate 80, acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium et eau pour préparations injectables.

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

1 seringue préremplie de 0,5 mL

6 seringues préremplies de 0,5 mL

1 seringue préremplie de 0,5 mL avec une aiguille munie d'un dispositif de sécurité

6 seringues préremplies de 0,5 mL avec une aiguille munie d'un dispositif de sécurité

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée et intraveineuse.

Lire la notice avant utilisation.

Ne pas secouer.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver et transporter réfrigéré.
Ne pas congeler.

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
Conserver les seringues préremplies dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Hexal AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen, Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/07/411/009
EU/1/07/411/010
EU/1/07/411/035
EU/1/07/411/036

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Epoetin alfa HEXAL 5 000 UI/0,5 mL

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN

NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE/SERINGUE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Epoetin alfa HEXAL 5 000 UI/0,5 mL solution injectable

époétine alfa
IV/SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Epoetin alfa HEXAL 6 000 UI/0,6 mL solution injectable en seringue préremplie

époétine alfa

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 seringue préremplie de 0,6 mL contient 6 000 unités internationales (UI), correspondant à 50,4 microgrammes d'époétine alfa.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dihydraté, chlorure de sodium, glycine, polysorbate 80, acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium et eau pour préparations injectables.

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

1 seringue préremplie de 0,6 mL

6 seringues préremplies de 0,6 mL

1 seringue préremplie de 0,6 mL avec une aiguille munie d'un dispositif de sécurité

6 seringues préremplies de 0,6 mL avec une aiguille munie d'un dispositif de sécurité

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée et intraveineuse.

Lire la notice avant utilisation.

Ne pas secouer.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver et transporter réfrigéré.
Ne pas congeler.

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
Conserver les seringues préremplies dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Hexal AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen, Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/07/411/011
EU/1/07/411/012
EU/1/07/411/037
EU/1/07/411/038

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Epoetin alfa HEXAL 6 000 UI/0,6 mL

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN

NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE/SERINGUE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Epoetin alfa HEXAL 6 000 UI/0,6 mL solution injectable

époétine alfa
IV/SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Epoetin alfa HEXAL 7 000 UI/0,7 mL solution injectable en seringue préremplie

époétine alfa

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 seringue préremplie de 0,7 mL contient 7 000 unités internationales (UI), correspondant à 58,8 microgrammes d'époétine alfa.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dihydraté, chlorure de sodium, glycine, polysorbate 80, acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium et eau pour préparations injectables.

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

1 seringue préremplie de 0,7 mL

6 seringues préremplies de 0,7 mL

1 seringue préremplie de 0,7 mL avec une aiguille munie d'un dispositif de sécurité

6 seringues préremplies de 0,7 mL avec une aiguille munie d'un dispositif de sécurité

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée et intraveineuse.

Lire la notice avant utilisation.

Ne pas secouer.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver et transporter réfrigéré.
Ne pas congeler.

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
Conserver les seringues préremplies dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Hexal AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen, Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/07/411/017
EU/1/07/411/018
EU/1/07/411/039
EU/1/07/411/040

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Epoetin alfa HEXAL 7 000 UI/0,7 mL

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN

NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE/SERINGUE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Epoetin alfa HEXAL 7 000 UI/0,7 mL solution injectable

époétine alfa
IV/SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Epoetin alfa HEXAL 8 000 UI/0,8 mL solution injectable en seringue préremplie

époétine alfa

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 seringue préremplie de 0,8 mL contient 8 000 unités internationales (UI), correspondant à 67,2 microgrammes d'époétine alfa.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dihydraté, chlorure de sodium, glycine, polysorbate 80, acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium et eau pour préparations injectables.

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

1 seringue préremplie de 0,8 mL

6 seringues préremplies de 0,8 mL

1 seringue préremplie de 0,8 mL avec une aiguille munie d'un dispositif de sécurité

6 seringues préremplies de 0,8 mL avec une aiguille munie d'un dispositif de sécurité

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée et intraveineuse.

Lire la notice avant utilisation.

Ne pas secouer.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver et transporter réfrigéré.
Ne pas congeler.

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
Conserver les seringues préremplies dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Hexal AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen, Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/07/411/013
EU/1/07/411/014
EU/1/07/411/041
EU/1/07/411/042

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Epoetin alfa HEXAL 8 000 UI/0,8 mL

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN

NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRE**

ÉTIQUETTE/SERINGUE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Epoetin alfa HEXAL 8 000 UI/0,8 mL solution injectable

époétine alfa
IV/SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Epoetin alfa HEXAL 9 000 UI/0,9 mL solution injectable en seringue préremplie

époétine alfa

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 seringue préremplie de 0,9 mL contient 9 000 unités internationales (UI), correspondant à 75,6 microgrammes d'époétine alfa.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dihydraté, chlorure de sodium, glycine, polysorbate 80, acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium et eau pour préparations injectables.

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

1 seringue préremplie de 0,9 mL

6 seringues préremplies de 0,9 mL

1 seringue préremplie de 0,9 mL avec une aiguille munie d'un dispositif de sécurité

6 seringues préremplies de 0,9 mL avec une aiguille munie d'un dispositif de sécurité

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée et intraveineuse.

Lire la notice avant utilisation.

Ne pas secouer.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver et transporter réfrigéré.
Ne pas congeler.

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
Conserver les seringues préremplies dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Hexal AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen, Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/07/411/019
EU/1/07/411/020
EU/1/07/411/043
EU/1/07/411/044

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Epoetin alfa HEXAL 9 000 UI/0,9 mL

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN

NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE/SERINGUE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Epoetin alfa HEXAL 9 000 UI/0,9 mL solution injectable

époétine alfa
IV/SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Epoetin alfa HEXAL 10 000 UI/1 mL solution injectable en seringue préremplie

époétine alfa

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 seringue préremplie de 1 mL contient 10 000 unités internationales (UI), correspondant à 84,0 microgrammes d'époétine alfa.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dihydraté, chlorure de sodium, glycine, polysorbate 80, acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium et eau pour préparations injectables.

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

1 seringue préremplie de 1 mL

6 seringues préremplies de 1 mL

1 seringue préremplie de 1 mL avec une aiguille munie d'un dispositif de sécurité

6 seringues préremplies de 1 mL avec une aiguille munie d'un dispositif de sécurité

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée et intraveineuse.

Lire la notice avant utilisation.

Ne pas secouer.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver et transporter réfrigéré.
Ne pas congeler.

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
Conserver les seringues préremplies dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Hexal AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen, Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/07/411/015
EU/1/07/411/016
EU/1/07/411/045
EU/1/07/411/046

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Epoetin alfa HEXAL 10 000 UI/1 mL

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN

NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE/SERINGUE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Epoetin alfa HEXAL 10 000 UI/1 mL solution injectable

époétine alfa
IV/SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Epoetin alfa HEXAL 20 000 UI/0,5 mL solution injectable en seringue préremplie

époétine alfa

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 seringue préremplie de 0,5 mL contient 20 000 unités internationales (UI), correspondant à 168,0 microgrammes d'époétine alfa.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dihydraté, chlorure de sodium, glycine, polysorbate 80, acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium et eau pour préparations injectables.

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

1 seringue préremplie de 0,5 mL

6 seringues préremplies de 0,5 mL

1 seringue préremplie de 0,5 mL avec une aiguille munie d'un dispositif de sécurité

4 seringues préremplies de 0,5 mL avec une aiguille munie d'un dispositif de sécurité

6 seringues préremplies de 0,5 mL avec une aiguille munie d'un dispositif de sécurité

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée et intraveineuse.

Lire la notice avant utilisation.

Ne pas secouer.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver et transporter réfrigéré.
Ne pas congeler.

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
Conserver les seringues préremplies dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Hexal AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen, Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/07/411/021
EU/1/07/411/022
EU/1/07/411/047
EU/1/07/411/053
EU/1/07/411/048

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Epoetin alfa HEXAL 20 000 UI/0,5 mL

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE/SERINGUE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Epoetin alfa HEXAL 20 000 UI/0,5 mL solution injectable

époétine alfa
IV/SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Epoetin alfa HEXAL 30 000 UI/0,75 mL solution injectable en seringue préremplie

époétine alfa

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 seringue préremplie de 0,75 mL contient 30 000 unités internationales (UI), correspondant à 252,0 microgrammes d'époétine alfa.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dihydraté, chlorure de sodium, glycine, polysorbate 80, acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium et eau pour préparations injectables.

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

1 seringue préremplie de 0,75 mL

6 seringues préremplies de 0,75 mL

1 seringue préremplie de 0,75 mL avec une aiguille munie d'un dispositif de sécurité

4 seringues préremplies de 0,75 mL avec une aiguille munie d'un dispositif de sécurité

6 seringues préremplies de 0,75 mL avec une aiguille munie d'un dispositif de sécurité

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée et intraveineuse.

Lire la notice avant utilisation.

Ne pas secouer.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver et transporter réfrigéré.
Ne pas congeler.

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
Conserver les seringues préremplies dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Hexal AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen, Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/07/411/023
EU/1/07/411/024
EU/1/07/411/049
EU/1/07/411/054
EU/1/07/411/050

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Epoetin alfa HEXAL 30 000 UI/0,75 mL

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE/SERINGUE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Epoetin alfa HEXAL 30 000 UI/0,75 mL solution injectable

époétine alfa
IV/SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Epoetin alfa HEXAL 40 000 UI/1 mL solution injectable en seringue préremplie

époétine alfa

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 seringue préremplie de 1 mL contient 40 000 unités internationales (UI), correspondant à 336,0 microgrammes d'époétine alfa.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dihydraté, chlorure de sodium, glycine, polysorbate 80, acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium et eau pour préparations injectables.

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

1 seringue préremplie de 1 mL

6 seringues préremplies de 1 mL

1 seringue préremplie de 1 mL avec une aiguille munie d'un dispositif de sécurité

4 seringues préremplies de 1 mL avec une aiguille munie d'un dispositif de sécurité

6 seringues préremplies de 1 mL avec une aiguille munie d'un dispositif de sécurité

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée et intraveineuse.

Lire la notice avant utilisation.

Ne pas secouer.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver et transporter réfrigéré.
Ne pas congeler.

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
Conserver les seringues préremplies dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Hexal AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen, Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/07/411/025
EU/1/07/411/026
EU/1/07/411/051
EU/1/07/411/055
EU/1/07/411/052

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Epoetin alfa HEXAL 40 000 UI/1 mL

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE/SERINGUE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Epoetin alfa HEXAL 40 000 UI/1 mL solution injectable

époétine alfa
IV/SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Epoetin alfa HEXAL 1 000 UI/0,5 mL solution injectable en seringue préremplie

Epoetin alfa HEXAL 2 000 UI/1 mL solution injectable en seringue préremplie

Epoetin alfa HEXAL 3 000 UI/0,3 mL solution injectable en seringue préremplie

Epoetin alfa HEXAL 4 000 UI/0,4 mL solution injectable en seringue préremplie

Epoetin alfa HEXAL 5 000 UI/0,5 mL solution injectable en seringue préremplie

Epoetin alfa HEXAL 6 000 UI/0,6 mL solution injectable en seringue préremplie

Epoetin alfa HEXAL 7 000 UI/0,7 mL solution injectable en seringue préremplie

Epoetin alfa HEXAL 8 000 UI/0,8 mL solution injectable en seringue préremplie

Epoetin alfa HEXAL 9 000 UI/0,9 mL solution injectable en seringue préremplie

Epoetin alfa HEXAL 10 000 UI/1 mL solution injectable en seringue préremplie

Epoetin alfa HEXAL 20 000 UI/0,5 mL solution injectable en seringue préremplie

Epoetin alfa HEXAL 30 000 UI/0,75 mL solution injectable en seringue préremplie

Epoetin alfa HEXAL 40 000 UI/1 mL solution injectable en seringue préremplie
époétine alfa

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Epoetin alfa HEXAL et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Epoetin alfa HEXAL
3. Comment utiliser Epoetin alfa HEXAL
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Epoetin alfa HEXAL
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Epoetin alfa HEXAL et dans quels cas est-il utilisé

La substance active contenue dans Epoetin alfa HEXAL est l'époétine alfa, une protéine qui stimule la moelle osseuse pour qu'elle produise plus de globules rouges qui contiennent de l'hémoglobine (une substance qui transporte l'oxygène). L'époétine alfa est une copie de la protéine humaine appelée érythropoïétine et agit de la même façon.

Epoetin alfa HEXAL est utilisé pour traiter l'anémie symptomatique provoquée par une maladie des reins :

- chez les enfants sous hémodialyse,
- chez les adultes sous hémodialyse ou dialyse péritonéale,
- chez les adultes atteints d'anémie sévère et pas encore dialysés.

Si vous avez une maladie des reins, vous pouvez manquer de globules rouges si vos reins ne produisent pas suffisamment d'érythropoïétine (nécessaire pour la production des globules rouges). Epoetin alfa HEXAL est prescrit pour stimuler votre moelle osseuse afin qu'elle produise plus de globules rouges.

Epoetin alfa HEXAL est utilisé pour traiter l'anémie chez les adultes sous chimiothérapie pour des tumeurs solides, des lymphomes malins ou des myélomes multiples (cancer de la moelle osseuse), qui pourraient avoir besoin de transfusions sanguines. Epoetin alfa HEXAL peut réduire les besoins en transfusions sanguines chez ces patients.

Epoetin alfa HEXAL est utilisé chez les adultes atteints d'anémie modérée qui donnent de leur sang avant une intervention chirurgicale, afin que celui-ci puisse leur être réinjecté pendant ou après l'opération. Epoetin alfa HEXAL stimulant la production des globules rouges, ceci permet aux médecins de prélever plus de sang chez ces personnes.

Epoetin alfa HEXAL est utilisé chez les adultes atteints d'anémie modérée qui sont sur le point de subir une intervention chirurgicale orthopédique majeure (opérations de remplacement de la hanche ou du genou, par exemple), afin de réduire les besoins éventuels en transfusions sanguines.

Epoetin alfa HEXAL est utilisé pour traiter l'anémie chez les adultes atteints d'un trouble de la moelle osseuse qui perturbe considérablement la création des cellules sanguines (syndromes myélodysplasiques). Epoetin alfa HEXAL peut réduire les besoins en transfusions sanguines.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Epoetin alfa HEXAL

N'utilisez jamais Epoetin alfa HEXAL

- **si vous êtes allergique** à l'époétine alfa ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- **si une aplasie pure des globules rouges vous a été diagnostiquée** (incapacité de la moelle osseuse à produire suffisamment de globules rouges) à la suite d'un traitement antérieur par tout produit stimulant la production des globules rouges (y compris Epoetin alfa HEXAL). Voir rubrique 4.
- **si vous présentez une pression artérielle élevée** qui n'est pas correctement contrôlée par des médicaments.
- pour stimuler la production de vos globules rouges (afin que les médecins puissent vous prélever plus de sang) **si vous ne pouvez pas recevoir de transfusions de votre propre sang** pendant ou après une chirurgie.
- **si vous devez bénéficier d'une opération chirurgicale orthopédique majeure programmée** (telle qu'une opération de la hanche ou du genou, par exemple) et si vous :
 - présentez une grave maladie du cœur ;
 - présentez de graves troubles veineux et artériels ;
 - avez eu récemment un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral ;
 - ne pouvez pas prendre de médicaments destinés à fluidifier le sang.

Epoetin alfa HEXAL n'est peut-être pas adapté dans votre cas. Veuillez en discuter avec votre médecin. Pendant le traitement par Epoetin alfa HEXAL, certaines personnes ont besoin de prendre des médicaments pour réduire le risque de caillots sanguins. **Si vous ne pouvez pas prendre de médicaments destinés à prévenir la formation de caillots sanguins, vous ne devez pas recevoir Epoetin alfa HEXAL.**

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser Epoetin alfa HEXAL.

Epoetin alfa HEXAL et d'autres produits stimulant la production de globules rouges peuvent augmenter le risque de formation de caillots sanguins chez tous les patients. Ce risque peut être plus élevé si vous avez d'autres facteurs de risque de formation de caillots sanguins (*par exemple, si vous avez déjà eu un caillot sanguin par le passé, ou en cas de surpoids, de diabète, de maladie du cœur ou d'alitement prolongé en raison d'une chirurgie ou d'une maladie*). Veuillez prévenir votre médecin si l'une de ces situations vous concerne. Votre médecin vous aidera à déterminer si Epoetin alfa HEXAL est adapté dans votre cas.

Il est important de prévenir votre médecin si vous êtes dans l'un des cas suivants. Vous pourrez peut-être utiliser quand même Epoetin alfa HEXAL mais vous devez d'abord en discuter avec votre médecin.

Si vous savez que vous souffrez ou avez souffert de :

- **pression artérielle élevée ;**
- **crises d'épilepsie ou autres crises convulsives ;**
- **maladie du foie ;**
- **anémie due à d'autres causes ;**
- **porphyrie (une maladie rare du sang).**

Si vous avez une insuffisance rénale chronique, et en particulier si vous ne répondez pas de manière satisfaisante à Epoetin alfa HEXAL, votre médecin vérifiera votre dose de Epoetin alfa HEXAL car augmenter votre dose de Epoetin alfa HEXAL de manière répétée alors que vous ne répondez pas au traitement peut augmenter le risque d'avoir un problème au niveau du cœur ou des vaisseaux sanguins et pourrait augmenter le risque d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral et de décès.

Si vous avez un cancer, vous devez savoir que les produits stimulant la production des globules rouges (comme Epoetin alfa HEXAL) peuvent agir comme des facteurs de croissance et donc, en théorie, avoir un effet sur la progression de votre cancer.

Selon votre situation personnelle, une transfusion sanguine pourra être préférable. Veuillez en discuter avec votre médecin.

Si vous avez un cancer, vous devez savoir que l'utilisation de Epoetin alfa HEXAL peut être associée à une survie plus courte et à une mortalité plus élevée chez les patients atteints d'un cancer de la tête et du cou ou d'un cancer du sein métastatique recevant une chimiothérapie.

Des réactions cutanées graves, dont le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la nécrose épidermique toxique (ou syndrome de Lyell), ont été rapportées dans le cadre de traitements à base d'époétine.

Le SSJ et la nécrose épidermique toxique (ou syndrome de Lyell) peuvent se manifester initialement au niveau du tronc, sous forme de taches en forme de macules ou de plaques circulaires rougeâtres avec souvent des bulles centrales. Des ulcères de la bouche, de la gorge, du nez, des parties génitales et des yeux (yeux rouges et enflés) peuvent également apparaître. Ces éruptions cutanées graves sont souvent précédées de fièvre et/ou de symptômes de type grippal. Elles peuvent évoluer en une exfoliation cutanée généralisée et en complications engageant le pronostic vital.

Si vous développez une éruption cutanée grave ou un autre de ces symptômes cutanés, arrêtez de prendre Epoetin alfa HEXAL et contactez votre médecin ou demandez immédiatement un avis médical.

Faites attention avec les autres produits stimulant la production des globules rouges :

Epoetin alfa HEXAL appartient à l'un des groupes de médicaments stimulant la production des globules rouges, comme le fait l'érythropoïétine humaine. Votre médecin veillera à systématiquement

noter le nom exact du produit que vous utilisez. Si un médicament de ce groupe autre que Epoetin alfa HEXAL vous est donné pendant votre traitement, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien avant de l'utiliser.

Autres médicaments et Epoetin alfa HEXAL

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Si vous êtes atteint(e) d'hépatite virale C et que vous recevez un traitement par interféron et ribavirine

Vous devez en parler avec votre médecin car l'association d'époétine alfa avec un interféron et la ribavirine a entraîné, dans de rares cas, une perte des effets médicamenteux et l'apparition d'une maladie appelée aplasie pure des globules rouges, une forme sévère d'anémie. L'utilisation de Epoetin alfa HEXAL pour la prise en charge de l'anémie associée à l'hépatite virale C n'a pas été approuvée.

Si vous prenez un médicament appelé ciclosporine (utilisé, par exemple, après une greffe de rein), votre médecin pourra demander à faire contrôler votre concentration sanguine en ciclosporine pendant votre traitement par Epoetin alfa HEXAL.

Des compléments en fer et d'autres stimulants du sang peuvent augmenter l'efficacité de Epoetin alfa HEXAL. Votre médecin déterminera si leur utilisation peut être appropriée chez vous.

Si vous vous rendez à l'hôpital, dans une clinique ou chez votre médecin traitant, informez le personnel médical que vous suivez un traitement par Epoetin alfa HEXAL, car celui-ci peut avoir un effet sur les autres traitements ou les résultats d'analyses.

Grossesse, allaitement et fertilité

Il est important de prévenir votre médecin si vous êtes dans l'un des cas suivants. Vous pourrez peut-être utiliser quand même Epoetin alfa HEXAL mais vous devez d'abord en discuter avec votre médecin :

- **si vous êtes enceinte ou que vous allaitez**, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Aucune donnée n'est disponible sur les effets de Epoetin alfa HEXAL sur la fertilité.

Epoetin alfa HEXAL contient du sodium

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

3. Comment utiliser Epoetin alfa HEXAL

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

Votre médecin a effectué des analyses de sang et a jugé que vous aviez besoin de Epoetin alfa HEXAL.

Epoetin alfa HEXAL peut être administré en injection :

- **soit** dans une veine ou un tube inséré dans une veine (voie intraveineuse),
- **soit** sous la peau (voie sous-cutanée).

Votre médecin décidera de la façon dont Epoetin alfa HEXAL vous sera injecté. Les injections sont habituellement effectuées par un médecin, un(e) infirmier/ère ou un autre professionnel de santé. Certaines personnes, selon la raison pour laquelle elles ont besoin du traitement par Epoetin alfa HEXAL, pourront ensuite apprendre à pratiquer elles-mêmes les injections sous la peau : voir « *Instructions pour pratiquer soi-même les injections de Epoetin alfa HEXAL* » à la fin de la notice.

Epoetin alfa HEXAL ne doit pas être utilisé :

- après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et sur l'emballage extérieur,
- si vous savez que le médicament a été, ou pensez qu'il pourrait avoir été, accidentellement congelé, ou,
- si le réfrigérateur a subi une panne.

La dose de Epoetin alfa HEXAL que vous recevez dépend de votre poids, exprimé en kilogrammes. La cause de votre anémie est également un facteur pris en compte par votre médecin pour décider de la dose appropriée.

Votre médecin contrôlera régulièrement votre pression artérielle pendant votre traitement par Epoetin alfa HEXAL.

Personnes atteintes d'une maladie des reins

- Votre médecin maintiendra votre concentration en hémoglobine entre 10 et 12 g/dL car une concentration en hémoglobine élevée peut augmenter le risque de caillots sanguins et de décès. Chez les enfants, la concentration en hémoglobine doit être maintenue entre 9,5 et 11 g/dL.
- **La dose usuelle initiale** de Epoetin alfa HEXAL chez les adultes et les enfants est de 50 unités internationales (UI) par kilogramme (kg) de masse corporelle, trois fois par semaine. Chez les patients sous dialyse péritonéale, Epoetin alfa HEXAL peut être administré deux fois par semaine.
- Chez les adultes et les enfants, Epoetin alfa HEXAL est administré soit en injection intraveineuse (dans une veine), soit dans un tube (cathéter) inséré dans une veine. Si cet accès (la veine ou le cathéter) n'est pas facilement disponible, votre médecin pourra décider d'administrer Epoetin alfa HEXAL par injection sous-cutanée (sous la peau). Cela concerne les patients sous dialyse et les patients pas encore dialysés.
- Des analyses sanguines seront régulièrement demandées par votre médecin afin de vérifier comment votre anémie répond au traitement, et la dose de votre traitement pourra être ajustée, habituellement pas plus souvent que toutes les quatre semaines. Toute élévation de la concentration en hémoglobine de plus de 2 g/dL sur une période de quatre semaines doit être évitée.
- Une fois votre anémie corrigée, votre médecin continuera de contrôler votre sang régulièrement. Votre dose de Epoetin alfa HEXAL et la fréquence d'administration pourront être à nouveau ajustées afin de maintenir votre réponse au traitement. Votre médecin utilisera la dose efficace la plus faible possible pour contrôler les symptômes de votre anémie.
- Si vous ne répondez pas de façon satisfaisante à Epoetin alfa HEXAL, votre médecin vérifiera votre dose de Epoetin alfa HEXAL et vous indiquera si vous devez la modifier.
- Si vos doses de Epoetin alfa HEXAL sont plus espacées (plus d'une semaine entre chaque dose), il est possible que votre concentration en hémoglobine ne se maintienne pas à un niveau adéquat, auquel cas il pourra être nécessaire d'augmenter la dose de Epoetin alfa HEXAL ou la fréquence d'administration.
- Des compléments en fer pourront vous être donnés avant et pendant le traitement par Epoetin alfa HEXAL afin d'en augmenter l'efficacité.
- Si vous êtes sous dialyse lorsque vous commencez le traitement par Epoetin alfa HEXAL, il pourra être nécessaire d'ajuster le rythme de vos dialyses. Votre médecin déterminera si ceci est nécessaire.

Adultes traités par chimiothérapie

- Votre médecin pourra débuter le traitement par Epoetin alfa HEXAL si votre concentration en hémoglobine est de 10 g/dL ou moins.
- Votre médecin maintiendra votre concentration en hémoglobine entre 10 et 12 g/dL car une concentration en hémoglobine élevée peut augmenter le risque de caillots sanguins et de décès.
- La dose initiale est **soit** de 150 UI par kilogramme de masse corporelle trois fois par semaine, **soit** de 450 UI par kilogramme de masse corporelle une fois par semaine.
- Epoetin alfa HEXAL est administré par injection sous la peau.
- Votre médecin demandera des analyses de sang et pourra ajuster la dose en fonction de la façon dont votre anémie réagit au traitement par Epoetin alfa HEXAL.
- Des compléments en fer pourront vous être donnés avant et pendant le traitement par Epoetin alfa HEXAL afin d'en augmenter l'efficacité.
- Habituellement, votre traitement par Epoetin alfa HEXAL sera poursuivi pendant un mois après la fin de la chimiothérapie.

Adultes donnant leur sang

- **La dose usuelle** est de 600 UI par kilogramme de masse corporelle deux fois par semaine.
- Epoetin alfa HEXAL est administré en injection intraveineuse juste après avoir donné votre sang pendant les 3 semaines précédant votre intervention chirurgicale.
- Des compléments en fer pourront vous être donnés avant et pendant le traitement par Epoetin alfa HEXAL afin d'en augmenter l'efficacité.

Adultes devant bénéficier d'une intervention chirurgicale orthopédique majeure

- **La dose recommandée** est de 600 UI par kilogramme de masse corporelle une fois par semaine.
- Epoetin alfa HEXAL est administré en injection sous la peau chaque semaine pendant les trois semaines précédant l'intervention chirurgicale et le jour de l'opération.
- Si, pour des raisons médicales, le délai avant votre opération doit être raccourci, vous recevrez une dose quotidienne de 300 UI/kg pendant dix jours maximum avant l'opération, le jour de l'opération et pendant les quatre jours suivants.
- Si les analyses de sang montrent que votre hémoglobine est trop élevée avant l'opération, le traitement sera interrompu.
- Des compléments en fer pourront vous être donnés avant et pendant le traitement par Epoetin alfa HEXAL afin d'en augmenter l'efficacité.

Adultes atteints d'un syndrome myélodysplasique

- Votre médecin pourra débuter le traitement par Epoetin alfa HEXAL si votre concentration en hémoglobine est de 10 g/dL ou moins. L'objectif du traitement est de maintenir votre concentration en hémoglobine entre 10 et 12 g/dL, car une concentration en hémoglobine plus élevée peut augmenter le risque de caillots sanguins et de décès.
- Epoetin alfa HEXAL est administré par injection sous la peau.
- La dose initiale est de 450 UI par kilogramme de masse corporelle une fois par semaine.
- Votre médecin demandera des analyses de sang et pourra ajuster la dose en fonction de la façon dont votre anémie réagit au traitement par Epoetin alfa HEXAL.

Instructions pour pratiquer soi-même les injections de Epoetin alfa HEXAL

Au début du traitement, Epoetin alfa HEXAL est en général injecté par un médecin ou un(e) infirmier/ère. Par la suite, votre médecin peut suggérer que vous ou votre aidant appreniez comment injecter Epoetin alfa HEXAL sous la peau (*par voie sous-cutanée*).

- **Ne tentez pas de procéder à une auto-injection sans avoir reçu au préalable une formation appropriée de la part de votre médecin ou infirmier/ère.**

- **Veillez à toujours utiliser Epoetin alfa HEXAL en suivant exactement les indications de votre médecin ou infirmier/ère.**
- **Veillez à injecter précisément la quantité de liquide indiquée par votre médecin ou infirmier/ère.**
- **N'utilisez Epoetin alfa HEXAL que si le médicament a été correctement conservé – voir rubrique 5, *Comment conserver Epoetin alfa HEXAL*.**
- **Avant utilisation, laissez la seringue de Epoetin alfa HEXAL sortie jusqu'à ce qu'elle atteigne la température ambiante. Ceci prend habituellement 15 à 30 minutes. Utilisez la seringue dans les 3 jours après l'avoir sortie du réfrigérateur.**

Ne prélevez qu'une seule dose de Epoetin alfa HEXAL dans chaque seringue.

Si Epoetin alfa HEXAL est injecté par voie sous-cutanée (sous la peau), il ne faut généralement pas dépasser le volume maximal d'un millilitre (1 mL) à chaque injection.

Epoetin alfa HEXAL doit être administré seul et ne doit pas être mélangé avec d'autres liquides injectables.

Ne secouez pas les seringues de Epoetin alfa HEXAL. S'il est secoué vigoureusement et de façon prolongée, le produit risque d'être détérioré. Si le produit a été secoué vigoureusement, ne l'utilisez pas.

Les instructions pour pratiquer soi-même les injections de Epoetin alfa HEXAL se trouvent à la fin de cette notice.

Si vous avez utilisé plus de Epoetin alfa HEXAL que vous n'auriez dû

Si vous pensez avoir reçu plus de Epoetin alfa HEXAL que vous n'auriez dû, prévenez immédiatement votre médecin ou infirmier/ère. Il est peu probable que le surdosage de Epoetin alfa HEXAL provoque des effets indésirables.

Si vous oubliez d'utiliser Epoetin alfa HEXAL

Effectuez l'injection suivante dès que vous vous en souvenez. Si vous êtes à moins d'un jour de votre prochaine injection, ne faites pas l'injection oubliée et continuez le traitement selon le calendrier normal. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Si vous remarquez l'un des effets mentionnés dans cette liste, **prévenez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère.**

Des éruptions cutanées graves, dont le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrose épidermique toxique (ou syndrome de Lyell), ont été rapportées dans le cadre de traitements à base d'époétine. Elles peuvent apparaître au niveau du tronc sous forme de taches en forme de macules ou de plaques circulaires rougeâtres avec souvent des bulles centrales, être accompagnées d'une exfoliation cutanée, d'ulcères de la bouche, de la gorge, du nez, des parties génitales et des yeux, et peuvent être précédées de fièvre et de symptômes de type grippal. Si vous développez ces symptômes, arrêtez d'utiliser Epoetin alfa HEXAL et contactez votre médecin ou demandez immédiatement un avis médical. Voir également la rubrique 2.

Effets indésirables très fréquents

Ces effets peuvent survenir chez plus de 1 personne sur 10.

- **Diarrhée.**
- **Envie de vomir.**
- **Vomissements.**
- **Fièvre.**
- **Une congestion des voies respiratoires**, telle que nez bouché et mal de gorge, a été signalée chez des patients atteints d'une maladie des reins qui n'étaient pas encore sous dialyse.

Effets indésirables fréquents

Ces effets peuvent survenir chez jusqu'à 1 personne sur 10.

- **Augmentation de la pression artérielle.** Les **maux de tête**, en particulier les maux de tête violents et soudains de type migraineux, **la confusion mentale ou les crises convulsives** peuvent être le signal d'alarme d'une soudaine augmentation de votre pression artérielle. Ceci nécessite un traitement urgent. L'augmentation de la pression artérielle peut nécessiter un traitement médicamenteux (ou un ajustement de la posologie du traitement que vous prenez déjà contre la pression artérielle élevée).
- **Caillots sanguins** (y compris thrombose veineuse profonde et embolie) pouvant nécessiter un traitement en urgence. Les symptômes que vous êtes susceptible de ressentir sont **une douleur dans la poitrine, un essoufflement, ainsi qu'un gonflement douloureux et une rougeur généralement au niveau des jambes.**
- **Toux.**
- **Éruptions cutanées pouvant être dues à une réaction allergique.**
- **Douleur osseuse ou musculaire.**
- **Symptômes pseudo-grippaux**, tels que maux de tête, gêne et douleurs dans les articulations, sensation de faiblesse, frissons, fatigue et sensations de vertiges. Ces effets peuvent être plus fréquents en début de traitement. Si vous ressentez ces symptômes pendant l'injection dans votre veine, une administration plus lente de l'injection pourra aider à les éviter par la suite.
- **Rougeur, sensation de brûlure et douleur au site d'injection.**
- **Gonflement des chevilles, des pieds ou des doigts.**
- **Douleur dans le bras ou la jambe.**

Effets indésirables peu fréquents

Ces effets peuvent survenir chez jusqu'à 1 personne sur 100.

- **Concentrations élevées en potassium dans le sang** pouvant provoquer un rythme cardiaque anormal (il s'agit d'un effet indésirable très fréquent chez les patients dialysés).
- **Crises convulsives.**
- **Congestion du nez ou des voies respiratoires.**
- **Réaction allergique.**
- **Éruption urticarienne.**

Effets indésirables rares

Ces effets peuvent survenir chez jusqu'à 1 personne sur 1 000.

- **Symptômes d'aplasie pure des globules rouges.**

L'aplasie pure des globules rouges signifie que la moelle osseuse ne fabrique pas les globules rouges en quantité suffisante. Elle provoque une **anémie soudaine et sévère**. **Les symptômes sont :**

- **une fatigue inhabituelle,**
- **des étourdissements,**
- **un essoufflement.**

De très rares cas d'aplasie pure des globules rouges ont été signalés, principalement chez des patients atteints d'une maladie des reins, après plusieurs mois ou années de traitement par l'époétine alfa et par d'autres produits stimulant la production des globules rouges.

- Une augmentation du nombre de plaquettes (de petites cellules sanguines qui participent normalement à la formation des caillots sanguins) peut survenir, particulièrement en début de traitement. Votre médecin surveillera vos plaquettes.
- Réaction allergique sévère pouvant inclure :
 - visage, lèvres, bouche, langue ou gorge gonflés,
 - difficulté à avaler ou à respirer,
 - rash avec démangeaisons (éruption urticarienne).
- Problème au niveau du sang pouvant occasionner une douleur, des urines foncées ou une plus grande sensibilité de la peau à la lumière du soleil (porphyrie).

Si vous êtes sous hémodialyse :

- **Des caillots sanguins** (thrombose) peuvent se former dans votre shunt de dialyse. Cet effet est plus fréquent si votre pression artérielle est basse ou s'il existe des complications au niveau de votre fistule.
- **Des caillots sanguins** peuvent également se former dans votre circuit d'hémodialyse. Votre médecin pourra décider d'augmenter votre dose d'héparine pendant la dialyse.

Prévenez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère si vous constatez l'un de ces effets ou si vous remarquez tout autre effet pendant que vous recevez le traitement par Epoetin alfa HEXAL.

Si l'un de ces effets indésirables devient grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Epoetin alfa HEXAL

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- À conserver et transporter réfrigéré (entre 2 °C et 8 °C).
- Vous pouvez sortir Epoetin alfa HEXAL du réfrigérateur et le maintenir à température ambiante (sans dépasser 25 °C) pendant un maximum de 3 jours. Une fois que la seringue a été sortie du réfrigérateur et a atteint la température ambiante (jusqu'à 25 °C), elle doit être utilisée dans les 3 jours ou jetée.
- Ne pas congeler et ne pas secouer.
- À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez :

- qu'il pourrait avoir été accidentellement congelé, ou

- que le réfrigérateur a subi une panne,
- que le liquide est coloré ou si vous remarquez des particules flottant à l'intérieur,
- que la soudure est endommagée.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Epoetin alfa HEXAL

- **La substance active est :** époétine alfa (voir le tableau ci-dessous pour connaître les quantités).
- **Les autres composants sont :** phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dihydraté, chlorure de sodium, glycine, polysorbate 80, acide chlorhydrique (pour ajustement du pH), hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH) et eau pour préparations injectables.

Comment se présente Epoetin alfa HEXAL et contenu de l'emballage extérieur

Epoetin alfa HEXAL se présente sous la forme d'une solution injectable en seringue préremplie, limpide, transparente. Les seringues sont conditionnées hermétiquement en plaquette.

Présentation	Présentations correspondantes en quantité/volume pour chaque dosage	Quantité d'époétine alfa
Seringues préremplies*	<u>2 000 UI/mL :</u> 1 000 UI/0,5 mL 2 000 UI/1 mL	8,4 microgrammes 16,8 microgrammes
	<u>10 000 UI/mL :</u> 3 000 UI/0,3 mL 4 000 UI/0,4 mL 5 000 UI/0,5 mL 6 000 UI/0,6 mL 7 000 UI/0,7 mL 8 000 UI/0,8 mL 9 000 UI/0,9 mL 10 000 UI/1 mL	25,2 microgrammes 33,6 microgrammes 42,0 microgrammes 50,4 microgrammes 58,8 microgrammes 67,2 microgrammes 75,6 microgrammes 84,0 microgrammes
	<u>40 000 UI/mL :</u> 20 000 UI/0,5 mL 30 000 UI/0,75 mL 40 000 UI/1 mL	168,0 microgrammes 252,0 microgrammes 336,0 microgrammes

* Boîtes de 1, 4 ou 6 seringue(s) préremplie(s) avec une aiguille munie ou non d'un dispositif de sécurité.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Hexal AG
Industriestr. 25
83607 Holzkirchen
Allemagne

Fabricant

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Autriche

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Hexal AG
Tél/Tel: +49 8024 908 0

Lietuva

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

България

Hexal AG
Тел.: +49 8024 908 0

Luxembourg/Luxemburg

Hexal AG
Tél/Tel: +49 8024 908 0

Česká republika

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Magyarország

Hexal AG
Tel.: +49 8024 908 0

Danmark/Norge/Ísland/Sverige

Hexal AG
Tlf/Sími/Tel: +49 8024 908 0

Malta

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Deutschland

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Nederland

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Eesti

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Österreich

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Ελλάδα

SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

Polska

Hexal AG
Tel.: +49 8024 908 0

España

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Portugal

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

France

Hexal AG
Tél: +49 8024 908 0

România

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Hrvatska

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Slovenija

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Ireland

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Slovenská republika

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Italia

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Suomi/Finland

Hexal AG
Puh/Tel: +49 8024 908 0

Κύπρος
Hexal AG
Τηλ: +49 8024 908 0

United Kingdom (Northern Ireland)
Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Latvija
Sandoz d.d. Latvia filiāle
Tel: +371 67 892 006

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Instructions pour pratiquer soi-même les injections (uniquement pour les patients atteints d'anémie symptomatique provoquée par une maladie des reins, les patients adultes recevant une chimiothérapie, les patients adultes devant subir une intervention chirurgicale orthopédique programmée ou les patients adultes atteints de syndromes myélodysplasiques)

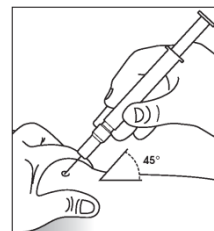
Cette rubrique présente les instructions permettant de vous administrer vous-même une injection de Epoetin alfa HEXAL. **Il est important de ne pas essayer de pratiquer l'injection avant que votre médecin ou votre infirmier/ère ne vous ait montré comment faire.** Epoetin alfa HEXAL est fourni avec une aiguille, munie ou non d'un dispositif de sécurité, dont l'utilisation vous sera montrée par votre médecin ou votre infirmier/ère. Si vous n'êtes pas sûr(e) de pouvoir faire l'injection ou si vous avez des questions, demandez de l'aide auprès de votre médecin ou de votre infirmier/ère.

AVERTISSEMENT : ne pas utiliser si la seringue est tombée sur une surface dure ou si elle est tombée après le retrait du capuchon de l'aiguille. Ne pas utiliser la seringue préremplie de Epoetin alfa HEXAL si elle est cassée. Remettre la seringue préremplie et son emballage à la pharmacie.

1. Lavez-vous soigneusement les mains.
2. Sortez une seringue de l'emballage et enlevez le capuchon protecteur de l'aiguille. Des graduations sont gravées sur les seringues afin de permettre une utilisation partielle du produit. Chaque graduation correspond à un volume de 0,1 mL. En cas d'utilisation partielle, retirez de la seringue le surplus de solution inutile avant l'injection.
3. Nettoyez la peau au niveau du site d'injection avec un tampon imprégné d'alcool.
4. Formez un pli en pinçant la peau entre le pouce et l'index.
5. Introduisez l'aiguille rapidement et fermement dans le pli de peau. Injectez la solution de Epoetin alfa HEXAL comme vous l'a montré votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

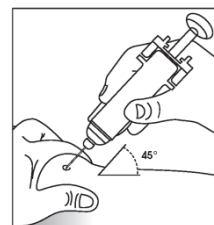
Seringue préremplie munie d'une aiguille sans dispositif de sécurité

6. Tout en maintenant la peau pincée, appuyez doucement et régulièrement sur le piston.
7. Lorsque le liquide a été injecté, retirez l'aiguille et relâchez la peau. Appuyez sur le point d'injection avec un tampon sec et stérile.
8. Jetez tout produit inutilisé et déchet. N'utilisez chaque seringue qu'une seule fois, pour une injection.



Seringue préremplie munie d'une aiguille avec un dispositif de sécurité

6. Tout en maintenant la peau pincée, appuyez doucement et régulièrement



sur le piston jusqu'à ce que la dose entière ait été injectée et qu'il ne soit plus possible d'appuyer sur le piston. Ne relâchez pas la pression sur le piston !

7. Lorsque le liquide a été injecté, retirez l'aiguille tout en maintenant la pression sur le piston et relâchez la peau. Appuyez sur le point d'injection avec un tampon sec et stérile.
8. Relâchez le piston. Le dispositif de sécurité de l'aiguille se met rapidement en place pour couvrir l'aiguille.
9. Jetez tout produit inutilisé et déchet. N'utilisez chaque seringue qu'une seule fois, pour une injection.