RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

NeoRecormon 500 UI solution injectable en seringue préremplie
NeoRecormon 2000 UI solution injectable en seringue préremplie
NeoRecormon 3000 UI solution injectable en seringue préremplie
NeoRecormon 4000 UI solution injectable en seringue préremplie
NeoRecormon 5000 UI solution injectable en seringue préremplie
NeoRecormon 6000 UI solution injectable en seringue préremplie
NeoRecormon 10 000 UI solution injectable en seringue préremplie
NeoRecormon 20 000 UI solution injectable en seringue préremplie
NeoRecormon 30 000 UI solution injectable en seringue préremplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

NeoRecormon 500 UI solution injectable en seringue préremplie

Une seringue préremplie de 0,3 ml de solution injectable contient 500 unités internationales (UI) correspondant à 4,15 microgrammes d'époétine bêta* (érythropoïétine humaine recombinante).
Un ml de solution injectable contient 1 667 UI d'époétine bêta.

NeoRecormon 2000 UI solution injectable en seringue préremplie

Une seringue préremplie de 0,3 ml de solution injectable contient 2000 unités internationales (UI) correspondant à 16,6 microgrammes d'époétine bêta* (érythropoïétine humaine recombinante).
Un ml de solution injectable contient 6 667 UI d'époétine bêta.

NeoRecormon 3000 UI solution injectable en seringue préremplie

Une seringue préremplie de 0,3 ml de solution injectable contient 3 000 unités internationales (UI) correspondant à 24,9 microgrammes d'époétine bêta* (érythropoïétine humaine recombinante).
Un ml de solution injectable contient 10 000 UI d'époétine bêta.

NeoRecormon 4000 UI solution injectable en seringue préremplie

Une seringue pré-remplie de 0,3 ml de solution injectable contient 4 000 unités internationales (UI) correspondant à 33,2 microgrammes d'époétine bêta* (érythropoïétine humaine recombinante).
Un ml de solution injectable contient 13 333 UI d'époétine bêta.

NeoRecormon 5000 UI solution injectable en seringue préremplie

Une seringue préremplie de 0,3 ml de solution injectable contient 5 000 unités internationales (UI) correspondant à 41,5 microgrammes d'époétine bêta* (érythropoïétine humaine recombinante).
Un ml de solution injectable contient 16 667 UI d'époétine bêta.

NeoRecormon 6000 UI solution injectable en seringue préremplie

Une seringue préremplie de 0,3 ml de solution injectable contient 6 000 unités internationales (UI) correspondant à 49,8 microgrammes d'époétine bêta* (érythropoïétine humaine recombinante).
Un ml de solution injectable contient 20 000 UI d'époétine bêta.

NeoRecormon 10 000 UI solution injectable en seringue préremplie

Une seringue préremplie de 0,6 ml de solution injectable contient 10 000 unités internationales (UI) correspondant à 83 microgrammes d'époétine bêta* (érythropoïétine humaine recombinante).
Un ml de solution injectable contient 16 667 UI d'époétinebêta.

NeoRecormon 20 000 UI solution injectable en seringue préremplie

Une seringue préremplie de 0,6 ml de solution injectable contient 20 000 unités internationales (UI) correspondant à 166 microgrammes d'époétine bêta* (érythropoïétine humaine recombinante).
Un ml de solution injectable contient 33 333 UI d'époétine bêta.

NeoRecormon 30 000 UI solution injectable en seringue préremplie

Une seringue préremplie de 0,6 ml de solution injectable contient 30 000 unités internationales (UI)
correspondant à 250 microgrammes d'époétinebêta* (érythropoïétine humaine recombinante).
Un ml de solution injectable contient 50 000 UI d'époétine bêta.

* produite sur une lignée de cellules d'Ovaire de Hamster Chinois (CHO) par la technique de l'ADN recombinante.

Excipient(s) à effet notoire
Phenylalanine (jusqu'à 0,3 mg/seringue)
Sodium (moins de 1 mmol/seringue)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.
Solution incolore, transparente à légèrement opalescente.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

NeoRecormon est indiqué dans :

- le traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte et l'enfant.
- la prévention de l'anémie du nouveau-né prématuré, de poids de naissance compris entre 750 et 1500 g et dont l'âge gestationnel est inférieur à 34 semaines.
- le traitement de l'anémie symptomatique des patients adultes atteints de tumeurs malignes non myéloïdes et traités par chimiothérapie.
- l'augmentation du volume des dons de sang autologue chez des malades participant à un programme de transfusions autologues différées.

L'utilisation dans cette indication doit tenir compte du risque accru d'accidents thrombo-emboliques. Le traitement ne doit être administré qu'à des malades présentant une anémie modérée (Hb 10 - 13 g/dl soit 6,21 - 8,07 mmol/l et sans carence martiale), s'il n'existe pas ou peu de méthodes de récupération du sang lorsqu'une intervention chirurgicale programmée importante nécessite de grandes quantités de sang (4 unités de sang ou plus chez les femmes et 5 unités de sang ou plus chez les hommes). Voir rubrique 5.1.

4.2 Posologie et mode d'administration

L'initiation du traitement par NeoRecormon relève de praticiens expérimentés dans les domaines thérapeutiques cités ci-dessus. En raison de réactions anaphylactoïdes observées dans des cas isolés, il est recommandé d'administrer la première dose du produit sous surveillance médicale.

Posologie

Traitement de l'anémie symptomatique de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte et l'enfant
Les symptômes et les séquelles de l'anémie pouvant varier avec l'âge, le sexe et la gravité globale de la maladie, une évaluation au cas par cas de l'évolution clinique et de l'état du patient par un médecin est nécessaire. NeoRecormon doit être administré par voie sous-cutanée ou intraveineuse pour atteindre un taux d'hémoglobine inférieur ou égal à 12 g/dl (7,45 mmol/l). La voie sous-cutanée est préférable chez les patients non hémodialysés, pour préserver les veines périphériques.
En cas d'administration intraveineuse, la solution doit être injectée en 2 minutes environ, par exemple chez les malades hémodialysés via la fistule artério-veineuse en fin de dialyse.

En raison de la variabilité intra-patient, le taux d'hémoglobine observé peut parfois être supérieur ou inférieur à celui souhaité chez un patient donné. La variabilité du taux d'hémoglobine doit être prise en charge par une adaptation posologique destinée à maintenir le taux d'hémoglobine cible, compris entre 10 g/dl (6,21 mmol/l) et 12 g/dl (7,45 mmol/l). Un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,45 mmol/l) doit être évité sur une période prolongée; les recommandations relatives à l'adaptation posologique appropriée lorsque le taux d'hémoglobine observé est supérieur à 12 g/dl (7,45 mmol/l) sont décrites ci-dessous.

Toute augmentation du taux d'hémoglobine de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines doit être évitée. Si elle se produit, une adaptation posologique appropriée doit être instaurée.
Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) en un mois ou si le taux d'hémoglobine augmente pour approcher 12 g/dl (7,45 mmol/l), la dose doit être réduite d'environ 25%. Si le taux d'hémoglobine continue d'augmenter, le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine redescende, puis le traitement doit être repris à une dose réduite d'environ 25% par rapport à la dose précédemment administrée.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de s'assurer que la dose efficace la plus faible approuvée de NeoRecormon est utilisée pour permettre un contrôle satisfaisant des symptômes de l'anémie, tout en maintenant un taux d'hémoglobine inférieur ou égal à 12 g/dl (7,45 mmol/l).

La prudence s'impose lors de l'escalade de dose de NeoRecormon chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique. Chez les patients présentant une réponse faible du taux d'hémoglobine au NeoRecormon, d'autres facteurs expliquant la faible réponse devront être envisagés (voir rubriques 4.4 et 5.1).

En présence d'une hypertension ou de pathologies cardiovasculaires, vasculaires cérébrales ou vasculaires périphériques préexistantes, la valeur de l'hémoglobine à atteindre ainsi que l'augmentation hebdomadaire de l'hémoglobine doivent être déterminées individuellement selon le tableau clinique.

Le traitement par NeoRecormon est divisé en deux phases :

1. Phase de correction

- Administration sous-cutanée :

La posologie initiale est de 3 x 20 UI/kg et par semaine. La posologie peut être augmentée toutes les 4 semaines de 3 x 20 UI/kg et par semaine, si l'augmentation de l'hémoglobine n'est pas satisfaisante (< 0,25 g/dl par semaine).
La posologie hebdomadaire peut aussi être divisée en doses quotidiennes.

- Administration intraveineuse :

La posologie initiale est de 40 UI/kg, 3 fois par semaine. Après 4 semaines la posologie peut être augmentée à 80 UI/kg, 3 fois par semaine, et, si nécessaire, par de nouvelles augmentations de doses de 20 UI/kg, 3 fois par semaine, à un mois d'intervalle.
Pour les deux voies d'administration, la dose maximale ne doit pas dépasser 720 UI/kg et par semaine.

2. Phase d'entretien

Pour maintenir l'hémoglobine entre 10 et 12 g/dl, la posologie est d'abord réduite de moitié par rapport à la dernière dose administrée. Celle-ci est ensuite ajustée à intervalles de une ou deux semaines pour chaque malade (dose d'entretien).

Dans le cas d'une administration par voie sous cutanée, la dose hebdomadaire peut être administrée en une injection par semaine ou répartie en 3 ou 7 injections par semaine. Les patients stables sous un rythme d'administration d'une injection par semaine peuvent passer à une injection toutes les deux semaines. Dans ce cas, une augmentation de la dose peut être nécessaire.

Chez les enfants, les essais cliniques ont montré que les doses de NeoRecormon nécessaires sont d'autant plus élevées que le sujet est jeune. Cependant, sachant que l'on ne peut préjuger de la réponse individuelle, il convient de respecter le schéma posologique recommandé.

Le traitement par NeoRecormon est normalement un traitement au long cours. Toutefois il peut être interrompu à tout moment, si cela paraît nécessaire. Les données concernant le schéma posologique pour une injection par semaine sont basées sur des études cliniques dont la durée de traitement est de 24 semaines.

Prévention de l'anémie du nouveau-né prématuré
La solution est administrée par voie sous-cutanée à une dose de 250 UI/kg, 3 fois par semaine. Les nouveau-nés prématurés qui ont déjà été transfusés au moment de l'initiation du traitement par NeoRecormon ne sont pas susceptibles de retirer autant de bénéfice du traitement que les nouveau-nés n'ayant jamais été transfusés. La durée du traitement recommandée est de 6 semaines..

Traitement de l'anémie symptomatique induite par la chimiothérapie chez les patients cancéreux
NeoRecormon doit être administré par voie sous-cutanée chez les patients anémiques (par ex. taux d'hémoglobine ≤ 10 g/dl (6,21 mmol/l)). Les symptômes et les séquelles de l'anémie pouvant varier avec l'âge, le sexe et la gravité globale de la maladie, une évaluation au cas par cas de l'évolution clinique et de l'état du patient par un médecin est nécessaire.

La dose hebdomadaire peut être administrée en une injection par semaine ou répartie en 3 à 7 injections par semaine.

La dose initiale recommandée est de 30 000 UI par semaine (correspondant à environ 450 UI/kg et par semaine, calculé sur la base d'un poids corporel patient moyen).

En raison de la variabilité intra-patient, le taux d'hémoglobine observé peut parfois être supérieur ou inférieur à celui souhaité chez un patient donné. La variabilité du taux d'hémoglobine doit être prise en charge par une adaptation posologique destinée à maintenir le taux d'hémoglobine cible, compris entre 10 g/dl (6,21 mmol/l) et 12 g/dl (7,45 mmol/l). Un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,45 mmol/l) doit être évité sur une période prolongée ; les recommandations relatives à l'adaptation posologique appropriée lorsque le taux d'hémoglobine observé est supérieur à 12 g/dl (7,45 mmol/l) sont décrites ci-dessous.

Si, après 4 semaines de traitement, le taux d'hémoglobine a augmenté d'au moins 1 g/dl (0,62 mmol/l), la dose choisie doit être poursuivie. Si le taux d'hémoglobine n'a pas augmenté d'au moins 1 g/dl (0,62 mmol/l), un doublement de la dose doit être considéré. Si après 8 semaines de traitement, le taux d'hémoglobine n'a pas augmenté d'au moins 1 g/dl (0,62 mmol/l), une réponse est peu probable et le traitement doit être interrompu.

Le traitement doit être poursuivi jusqu'à 4 semaines après la fin de la chimiothérapie.

La dose maximale ne doit pas dépasser 60 000 UI par semaine.

Une fois que l'objectif thérapeutique a été atteint pour le patient, la dose doit être réduite de 25 à 50 % de façon à maintenir l'hémoglobine à ce niveau. Une adaptation posologique appropriée doit être envisagée.

Si le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl (7,45 mmol/l), la dose doit être réduite d'environ 25 à 50 %. Le traitement par NeoRecormon doit être temporairement interrompu si le taux d'hémoglobine dépasse 13 g/dl (8,1 mmol/l). Le traitement doit être repris à une dose d'environ 25 % inférieure à la dose précédente, après que le taux d'hémoglobine soit devenu inférieur ou égal à 12 g/dl (7,45 mmol/l).

Si l'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,3 mmol/l) en 4 semaines, la dose doit être réduite de 25 à 50 %.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de s'assurer que la dose la plus faible approuvée de NeoRecormon est utilisée pour permettre un contrôle satisfaisant des symptômes de l'anémie.

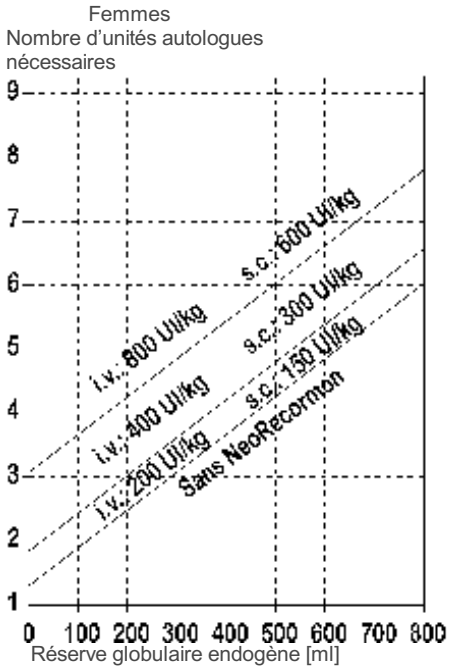
Augmentation du volume des dons de sang autologue
La solution est administrée soit par voie intraveineuse en 2 minutes environ soit par voie sous-cutanée.
NeoRecormon est administré 2 fois par semaine pendant 4 semaines. Lorsque l'hématocrite du malade permet un don de sang (hématocrite ≥ 33 %), NeoRecormon est administré à la fin du don.
Pendant toute la durée du traitement, l'hématocrite ne doit pas dépasser 48 %.

La posologie doit être établie pour chaque malade par l'équipe médico-chirurgicale en fonction de la prévision du nombre d'unités autologues nécessaires et de la réserve globulaire endogène :
1. Le nombre d'unités autologues nécessaires dépend de la perte sanguine anticipée, de l'emploi de méthodes d'épargne sanguine ainsi que de l'état général du malade.
Cette quantité correspond à la quantité supposée être suffisante pour éviter les transfusions homologues.
La quantité requise de sang autologue est exprimée en unités, une unité du nomogramme correspond à 180 ml de globules rouges.
2. La capacité du malade à fournir des dons autologues dépend essentiellement du volume sanguin et de l'hématocrite initial. Ces deux paramètres déterminent la réserve globulaire endogène qui peut être calculée d'après la formule suivante :

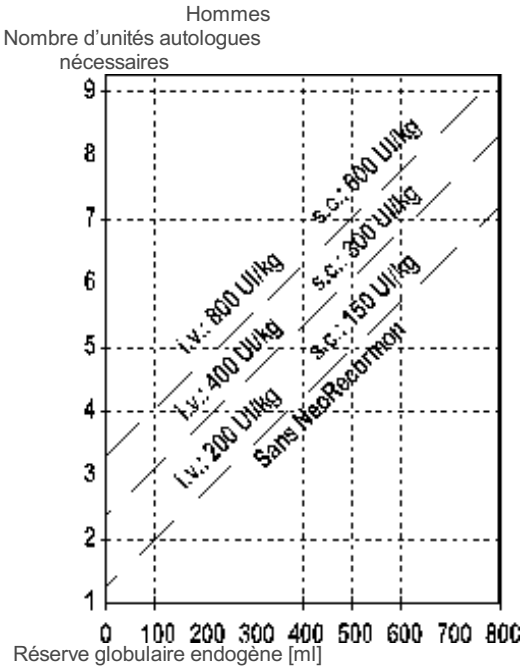
Réserve globulaire endogène = volume sanguin (ml) x (hématocrite - 33) : 100
Chez la femme : volume sanguin (ml) = 41 (ml/kg) x poids (kg) + 1 200 (ml)
Chez l'homme : volume sanguin (ml) = 44 (ml/kg) x poids (kg) + 1 600 (ml)
(poids corporel ≥ 45 kg).

L'indication du traitement par NeoRecormon, et, si celle-ci est posée, les doses unitaires doivent être déterminées en fonction de la quantité nécessaire de sang autologue et de la réserve globulaire endogène à l'aide des graphiques suivants :

Femmes



Hommes



La dose unitaire ainsi déterminée doit être administrée 2 fois par semaine pendant 4 semaines. La posologie maximale ne doit pas dépasser 1600 UI/kg/semaine pour la voie intraveineuse, et 1200 UI/kg/semaine pour la voie sous-cutanée.

Mode d'administration

La seringue préremplie de NeoRecormon est prête à l'emploi. Seules les solutions transparentes ou légèrement opalescentes, incolores et pratiquement sans particules visibles à l'œil nu peuvent être injectées.
NeoRecormon en seringue préremplie est un produit stérile mais sans conservateur, raison pour laquelle on ne doit en aucun cas administrer plusieurs doses à l'aide d'une même seringue ; ce médicament est à usage unique.

4.3 Contre-indications

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

Hypertension artérielle mal contrôlée

Dans l'indication "augmentation du volume des dons de sang autologue" : infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral le mois précédant le traitement, angor instable, patients à risque de thromboses veineuses profondes tels que ceux ayant des antécédents thrombo-emboliques.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

NeoRecormon doit être utilisé avec prudence en cas d'anémie réfractaire avec excès de blastes en transformation, d'épilepsie, de thrombocytose et d'insuffisance hépatique chronique. Il est impératif d'éliminer les carences en acide folique et en vitamine B_{12}, car elles diminuent l'efficacité de NeoRecormon.

La prudence s'impose lors de l'escalade de dose de NeoRecormon chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique car des doses cumulées élevées d'époétines peuvent être associées à un risque accru de mortalité, d'évènements graves cardiovasculaires et cérébrovasculaires. Chez les patients présentant une réponse faible du taux d'hémoglobine aux époétines, d'autres facteurs expliquant la faible réponse devront être envisagés (voir rubriques 4.2 et 5.1).

Afin d'assurer une érythropoïèse efficace, le statut martial doit être contrôlé chez tous les patients avant et pendant le traitement et une supplémentation martiale peut être nécessaire et menée en conformité avec les recommandations thérapeutiques.

Une surcharge aluminique sévère due au traitement de l'insuffisance rénale peut compromettre l'efficacité de NeoRecormon.

L'administration de NeoRecormon chez des malades présentant une néphrosclérose et non encore dialysés doit être évaluée individuellement : en effet, une dégradation accélérée de la fonction rénale ne peut être totalement écartée.

Erythroblastopénie

Des cas d'érythroblastopénie dus à des anticorps neutralisants dirigés contre l'érythropoïétine, ont été rapportés avec les érythropoïétines recombinantes, incluant NeoRecormon. Ces anticorps neutralisants présentent une réaction croisée avec les autres érythropoïétines et un traitement relais par NeoRecormon ne doit pas être instauré chez un patient pour lequel la présence d'anticorps neutralisants est suspectée ou confirmée (voir rubrique 4.8).

Erythroblastopénie chez des patients atteints d'hépatite C

Une diminution paradoxale du taux d'hémoglobine et l'apparition d'une anémie sévère associée à un faible nombre de réticulocytes doit inciter à interrompre le traitement par époétine et à effectuer une recherche d'anticorps anti-érythropoïétine. Des cas ont été rapportés chez des patients atteints d'hépatite C traités par interféron et ribavirine en concomittance avec des époétines. Les époétines ne sont pas indiquées dans la prise en charge de l'anémie associée à l'hépatite C.

Surveillance de la pression artérielle

Une augmentation de la pression artérielle ou une aggravation d'une hypertension préexistante, surtout en cas d'élévation rapide de l'hématocrite, peuvent survenir. Ces augmentations de la pression artérielle peuvent être contrôlées par un traitement médicamenteux. Si elles ne l'étaient pas, l'arrêt temporaire du traitement par NeoRecormon serait recommandé. Une surveillance régulière de la tension est recommandée, particulièrement en début de traitement, en incluant les périodes entre les séances de dialyse. Des crises hypertensives avec signes de type encéphalopathie peuvent survenir et une prise en charge médicale intensive doit être immédiatement instituée. Il convient de repérer d'éventuels signes d'alerte telle qu'une céphalée brutale pseudo-migraineuse.

Des réactions indésirables cutanées sévères (SCAR), dont le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et le syndrome de Lyell, pouvant engager le pronostic vital ou être fatales ont été signalées dans le cadre de traitements à base d'époétine (voir rubrique 4.8). 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, NeoRecormon doit être arrêté immédiatement et un traitement de substitution doit être envisagé. Si le patient a développé une réaction cutanée sévère telle que le SSJ ou le syndrome de Lyell en raison de l'utilisation de NeoRecormon, il ne faut jamais réintroduire un traitement à base d'agents stimulant l'érythropoeièse (ASE) chez ce patient.

Insuffisance rénale chronique

Chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique, une augmentation modérée et dose-dépendante du nombre des plaquettes dans les limites de la normale peut être observée, surtout après l'administration intraveineuse de NeoRecormon. Ce phénomène régresse au cours du traitement continu. Il est recommandé de contrôler la numération plaquettaire régulièrement au cours des 8 premières semaines de traitement.

Taux d'hémoglobine

Chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique, le taux d'hémoglobine atteint pendant la phase d'entretien ne doit pas dépasser la limite supérieure du taux d'hémoglobine cible recommandé dans la rubrique 4.2. Lors des essais cliniques, un risque accru de décès et d'événements cardiovasculaires graves ou d'événements vasculaires cérébraux dont des accidents vasculaires cérébraux (AVC) ont été observés lorsque l'administration des ASEs visait à obtenir un taux d'hémoglobine cible supérieur à 12 g/dl (7,45 mmol/l).

Les essais cliniques contrôlés n'ont pas montré de bénéfices significatifs attribuables à l'administration d'époétines lorsque le taux d'hémoglobine est augmenté au-delà du seuil nécessaire pour contrôler les symptômes de l'anémie et pour éviter une transfusion sanguine.

Chez les enfants prématurés, il peut y avoir une augmentation modérée des plaquettes, en particulier jusqu'au 12ème-14ème jour après la naissance, de ce fait, la numération plaquettaire doit être surveillée régulièrement.

Effets sur la progression tumorale

Les époétines sont des facteurs de croissance qui stimulent essentiellement la production des érythrocytes. Des récepteurs à l'érythropoietine peuvent être exprimés à la surface de diverses cellules tumorales. Comme avec tous les facteurs de croissance, le problème se pose de savoir si les époétines pourraient stimuler la croissance de tumeurs. Lors de plusieurs études cliniques contrôlées, les époétines n'ont pas montré d'amélioration de la survie globale ou de diminution du risque de progression tumorale chez des patients présentant une anémie liée au cancer.
Dans les essais cliniques contrôlés, l'utilisation de NeoRecormon et autres ASE ont montré :

- une réduction du temps jusqu'à progression tumorale chez des patients ayant un cancer avancé de la tête ou du cou traités par radiothérapie, lorsque le taux d'hémoglobine cible était supérieur à 14 g/dl (8,69 mmol/l),
- une réduction de la survie globale et une augmentation des décès liés à la progression de la maladie à 4 mois chez des patients présentant un cancer du sein métastatique traités par chimiothérapie, lorsque le taux d'hémoglobine cible était de 12-14 g/dl (7,45-8,69 mmol/l),
- une augmentation du risque de décès lorsque le taux d'hémoglobine cible était de 12 g/dl (7,45 mmol/l) chez les patients présentant une pathologie maligne active non traitée par chimiothérapie ou radiothérapie. Les ASEs ne sont pas indiqués dans cette population de patients.

Au vu des informations ci-dessus, dans certaines situations cliniques, la transfusion sanguine doit être le traitement privilégié de l'anémie des patients cancéreux. La décision d'administrer des érythropoïétines recombinantes doit être déterminée sur 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).

Une augmentation de la pression artérielle peut être observée et contrôlée par un traitement. Une surveillance régulière de la pression artérielle est donc recommandée, tout particulièrement en début de traitement chez les patients cancéreux.

Le taux de plaquettes et le niveau d'hémoglobine doivent être également surveillés à intervalles réguliers chez les patients atteints de cancer.

Chez les patients inclus dans un *programme de transfusions autologues*, il peut y avoir une augmentation du nombre de plaquettes, le plus souvent dans les limites de la normale. De ce fait, il est recommandé, chez ces patients, de contrôler la numération plaquettaire au moins une fois par

semaine. Si l'augmentation des plaquettes est supérieure à 150 x 10^9 /l ou si le nombre des plaquettes dépasse la normale supérieure, le traitement par NeoRecormon doit être interrompu.

Chez les nouveau-nés prématurés, un risque potentiel de rétinopathie lié au traitement par l'érythropoïétine, ne peut être écarté. Par conséquent, la prudence est de rigueur et la décision de traiter un nouveau-né prématuré doit être prise en fonction du bénéfice et du risque potentiels associés à ce traitement et aux alternatives disponibles.

Chez les patients présentant une *insuffisance rénale chronique*, du fait de l'augmentation de l'hématocrite, une augmentation des doses d'héparine au cours de l'hémodialyse est souvent nécessaire lors du traitement par NeoRecormon. Une héparinisation insuffisante peut entraîner une coagulation dans le circuit.

Une vérification précoce de la fistule et une prophylaxie des thromboses par l'administration d'acide acétylsalicylique par exemple, doivent être envisagées chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique avec risque de thrombose de la fistule artério-veineuse.

Au cours du traitement par NeoRecormon, la kaliémie et la phosphatémie doivent être surveillées régulièrement. En effet, une augmentation de la kaliémie a été rapportée chez quelques patients urémiques traités par NeoRecormon, bien que l'imputabilité au traitement n'ait pu être établie. En cas d'élévation de la kaliémie ou de kaliémie élevée, l'interruption du traitement par NeoRecormon doit être envisagée jusqu'à normalisation du taux de potassium sérique.

Si NeoRecormon est administré dans le cadre d'un programme de transfusions autologues, il convient de respecter les recommandations officielles relatives aux dons de sang, et en particulier :

- dons réservés aux malades ayant un hématocrite ≥ 33 % (hémoglobine ≥ 11 g/dl [6,83 mmol/l])
- les sujets de moins de 50 kg doivent faire l'objet d'une attention particulière
- le volume de chaque don ne doit pas excéder 12 % du volume sanguin estimé du malade.

Le traitement par NeoRecormon doit être réservé aux malades pour lesquels il est particulièrement important d'éviter le recours aux transfusions homologues en tenant compte du rapport bénéfice/risque de la transfusion homologue.

Mésusage

Un usage détourné chez des sujets sains peut amener à une augmentation excessive de l'hématocrite pouvant entraîner des complications du système cardio-vasculaire mettant en jeu le pronostic vital.

Excipients

NeoRecormon en seringue pré-remplie contient jusqu'à 0,3 mg de phénylalanine/seringue comme excipient. Par conséquent, il faut en tenir compte chez les patients atteints de formes sévères de phénylcétonurie.

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

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

A ce jour, les essais cliniques n'indiquent aucune interaction de NeoRecormon avec d'autres médicaments.
Les études chez l'animal ont montré que l' époétine bêta ne potentialise pas la toxicité médullaire des médicaments cytostatiques comme l'étoposide, le cisplatine, le cyclophosphamide et le fluorouracile.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de donnée sur l'utilisation de l'époétine bêta chez la femme enceinte.
L'époétine bêta ne sera prescrit qu'avec prudence chez la femme enceinte.

Allaitement

Aucune donnée n'est disponible. La décision de continuer/interrompre l'allaitement ou de continuer/interrompre le traitement par l'époétine bêta doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la mère.

Fertilité

Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement ou le développement postnatal (voir rubrique 5.3).

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

NeoRecormon n’a aucun effet sur l’aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Les résultats d'études cliniques incluant 1725 patients montrent qu'environ 8 % des patients traités par NeoRecormon sont susceptibles de présenter des effets indésirables.

Malades présentant une insuffisance rénale chronique accompagnée d'une anémie
L'effet indésirable le plus fréquent lors du traitement par NeoRecormon est une augmentation de la pression artérielle ou l'aggravation d'une hypertension préexistante, surtout en cas d'élévation rapide de l'hématocrite (voir rubrique 4.4). Des crises hypertensives avec signes de type encéphalopathie tels que céphalées et états confusionnels, signes sensoriels et moteurs tels que des troubles de l'élocution ou de l'équilibre, voire convulsions peuvent également survenir, chez des malades habituellement normo- ou hypotendus (voir rubrique 4.4).

Une thrombose de la fistule artério-veineuse peut survenir, en particulier chez les malades hypotendus ou dont la fistule présente des complications (sténose ou anévrisme), voir rubrique 4.4. Dans la majorité des cas, on observe une baisse de la ferritinémie de façon concomitante à l'élévation de l'hématocrite (voir rubrique 4.4). De plus, une élévation transitoire de la kaliémie et de la phosphatémie a pu être observée dans des cas isolés (voir rubrique 4.4).

Des cas isolés d’érythroblastopénie, dus à des anticorps neutralisants dirigés contre l’érythropoïétine ont été rapportés après un traitement par NeoRecormon. Si un cas d’érythroblastopénie est diagnostiqué, le traitement par NeoRecormon doit être interrompu et un traitement par une autre érythropoïétine recombinante ne doit pas être instauré (voir rubrique 4.4).
Les effets indésirables sont listés dans le tableau 1 ci-dessous.

Patients atteints de cancer
Des céphalées et une hypertension artérielle liées au traitement par époétine bêta et pouvant être contrôlées par traitement médicamenteux sont fréquentes (voir rubrique 4.4).

Chez certains patients, une diminution des paramètres réfletant le statut martial est observée (voir rubrique 4.4).

Dans les études cliniques, la fréquence d’accidents thromboemboliques était supérieure chez les patients atteints de cancer traités par NeoRecormon comparé au groupe non traité ou placebo. Chez les patients traités par NeoRecormon, cette incidence est de 7 % par rapport à 4 % dans le groupe contrôle ; ceci n’est accompagné d’aucune augmentation de la mortalité thromboembolique par rapport au groupe contrôle.
Les effets indésirables sont listés dans le tableau 2. ci-dessous.

Malades inclus dans un programme de transfusions autologues
On a rapporté chez des patients inclus dans un programme de transfusions autologues une fréquence légèrement supérieure d’accidents thrombo-emboliques. Cependant, aucune relation avec le traitement par NeoRecormon n’a été établie.

Au cours des essais cliniques contrôlés versus placebo, la carence martiale temporaire était plus prononcée chez les patients traités par NeoRecormon que dans le groupe contrôle (voir rubrique 4.4).
Les effets indésirables sont listés dans le tableau 3 ci-dessous.

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

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables sont listés ci-dessous par système organe-classe MedDRA et catégorie de fréquence. La convention suivante a été utilisée pour la classification des fréquences :
très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100) ; rare ≥ (1/10 000 à 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; indéterminée (ne peut être déterminée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 : Effets indésirables attribués à un traitement par NeoRecormon issus des essais cliniques conduits chez des patients atteints d’insuffisance rénale chronique

Système Organe Classe	Effet indésirable	Fréquence
Affections vasculaires	Hypertension artérielle Crise hypertensive	Fréquente Peu fréquente
Affections du système nerveux	Céphalée	Fréquente
Affections hématologiques et du système lymphatique	Thrombose de la fistule artério-veineuse Thrombocytose	Rare Très rare

Tableau 2 : Effets indésirables attribués à un traitement par NeoRecormon issus des essais cliniques conduits chez des patients atteints de cancer

Système Organe Classe	Effet indésirable	Fréquence
Affections vasculaires	Hypertension artérielle	Fréquente
Affections hématologiques et du système lymphatique	Evénement thromboembolique	Fréquente
Affections du système nerveux	Céphalée	Fréquente

Tableau 3 : Effets indésirables attribués à un traitement par NeoRecormon issus des essais cliniques conduits chez des malades inclus dans un programme de transfusions autologues

Système Organe Classe	Effet indésirable	Fréquence
Affections du système nerveux	Céphalée	Fréquente

Prématurés
Une diminution de la ferritinémie est très fréquente (voir rubrique 4.4).

Description des effets indésirables sélectionnés

De rares réactions cutanées liées au traitement par époétine bêta, comme éruption, prurit, urticaire ou réaction au point d'injection peuvent survenir. De très rares cas de réactions anaphylactoïdes liées au traitement par époétine bêtaont été rapportés. Cependant aucune augmentation de l'incidence des réactions d'hypersensibilité n'a été trouvée au cours des essais cliniques contrôlés.

Dans de très rares cas , des symptômes pseudo-grippaux liés au traitement par époétine bêta tels que fièvre, frissons, maux de tête, douleur dans les membres, malaise et/ou douleur osseuse ont été rapportés, en particulier en début de traitement. Ces réactions étaient légères à modérées et disparaissaient dans les quelques heures ou jours suivants.

Les données d'un essai clinique conduit avec l' époétine alfa et la darbépoétine alfa ont rapporté une incidence fréquente d'accidents vasculaires cérébraux .

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 ci-dessous).

Pour la Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03 1210 BRUXELLES	Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@afmps.be

Pour le Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
ou Division de la pharmacie et des médicaments
de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

La marge thérapeutique de NeoRecormon est très large. Même à des taux sériques très élevés, il n'a pas été observé de manifestations en rapport avec un surdosage.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Anti-anémique, code ATC : B03XA01

Mécanisme d'action

L'érythropoïétine est une glycoprotéine qui stimule la formation des globules rouges à partir de leurs précurseurs spécifiques. Elle agit comme un facteur stimulant la mitose et comme une hormone de différenciation.
La composition en hydrates de carbone et en acides aminés de l'époétine bêta, la substance active de NeoRecormon, est identique à celle de l'érythropoïétine isolée à partir de l'urine des malades anémiques.

L'efficacité biologique de l'époétine bêta a été démontrée dans divers modèles animaux *in vivo* (rat normal et urémique, souris polycythémique, chien), après administration intraveineuse et sous-cutanée. Après administration d' époétine bêta, une augmentation du nombre d'hématies, de l'hémoglobine et des réticulocytes est observée ainsi qu'une augmentation du taux d'incorporation du ^{59}Fe.

In vitro, une augmentation de l'incorporation de ^{3}H-thymidine dans la rate érythronucléée (culture de cellules spléniques de la souris) a été rapportée après incubation avec l'époétine bêta.
L'examen des cultures cellulaires de la moelle osseuse humaine a montré que l'époétine bêta stimule particulièrement l'érythropoïèse sans effet sur la leucopoïèse. Des actions cytotoxiques de l' époétine bêta sur la moelle osseuse ou les cellules de la peau humaine n'ont pas été détectées.

Après l'administration d'une dose unique d'époétine bêta, aucun effet sur le comportement ou l'activité locomotrice chez la souris ni sur les fonctions circulatoires ou respiratoires chez le chien n'a été observé.

Efficacité et sécurité clinique

Dans une étude randomisée, en double aveugle, controllée versus placebo menée chez 4038 patients atteints d'insuffisance rénale chronique non dialysés et ayant un diabète de type II avec des taux d'hémoglobine ≤ 11 g/dl, les patients recevaient soit un traitement par darbépoétine alfa pour atteindre un taux d'hémoglobine de 13 g/dl soit un placebo (voir rubrique 4.4).
L'objectif principal visant à démontrer une diminution du risque de mortalité de toutes causes, de la morbidité cardiovasculaire, ou de l'insuffisance rénale terminale (IRT) n'a pas été atteint. L'analyse des composantes individuelles des critères d'évaluation composites a montré les HR (IC 95 %) suivants : décès 1,05 (0,92-1,21), accident vasculaire cérébral 1,92 (1,38-2,68), insuffisance cardiaque congestive 0,89 (0,74-1,08), infarctus du myocarde 0,96 (0,75-1,23), hospitalisation pour une ischémie du myocarde 0,84 (0,55-1,27), IRT 1,02 (0,87-1,18).

Des analyses post-hoc poolées d'études cliniques réalisées avec les ASEs ont été conduites chez des patients atteints d'insuffisance rénale chronique (dialysés, non dialysés, chez des patients diabétiques et non-diabétiques). Une tendance à l'augmentation des risques estimés de mortalité toutes causes, d'évènements cardiovasculaires et cérébrovasculaires a été observée en association à des doses cumulées d'ASE plus importantes, indépendamment du statut diabétique ou dialysé, (voir rubriques 4.2 et 4.4).

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

La survie et la progression tumorale ont été évaluées dans cinq grandes études contrôlées impliquant 2833 patients au total. Parmi ces études quatre étaient en double aveugle contrôlées versus placebo et une étude était en ouvert. Deux de ces études ont recruté des patients traités par chimiothérapie. Le taux d'hémoglobine cible était > 13 g/dl dans deux des études, et de 12 à 14 g/dl dans les trois autres études. Dans l'étude en ouvert, il n'y a pas eu de différence sur la survie globale entre les patients traités avec l'érythropoïétine humaine recombinante et le groupe contrôle. Dans les quatre études contrôlées versus placebo, le risque relatif pour la survie globale était compris entre 1,25 et 2,47 en faveur du groupe contrôle. Ces études ont montré une surmortalité inexpliquée, statistiquement significative par rapport au groupe contrôle chez les patients ayant une anémie associée à différents cancers fréquents et traités par une érythropoïétine humaine recombinante. Le résultat sur la survie globale dans ces études n'a pas pu être expliqué de façon satisfaisante par les différences d'incidence des thromboses et autres complications liées entre les patients ayant reçu une érythropoïétine humaine recombinante et ceux du groupe contrôle.

Une méta-analyse incluant les données individuelles de l'ensemble des 12 études cliniques contrôlées conduites avec NeoRecormon chez des patients cancéreux anémiques (n=2301), a montré un risque relatif estimé pour la survie globale de 1,13 en faveur du groupe contrôle (IC 95 %, 0,87-1,46). Chez les patients ayant une hémoglobine initiale ≤ 10 g/dl (n=899), le risque relatif estimé pour la survie était de 0,98 (IC 95 %, 0,68 à 1,40). Une augmentation du risque relatif d'évènements thrombo-emboliques était observée dans la population globale (RR 1,62, IC 95 % : 1,13-2,31).

Une analyse des données patients a également été menée sur plus de 13.900 patients atteints de cancer (traités par chimiothérapie, radiothérapie, chimio-radiothérapie, ou sans traitement) et participant à 53 études cliniques contrôlées impliquant plusieurs époétines. La méta-analyse des données de survie globale a conduit à un hazard ratio estimé à 1,06 en faveur des contrôles (IC 95 %: 1.00 - 1.12 ; 53 études et 13 933 patients) et pour les patients atteints de cancer recevant une chimiothérapie, le hazard ratio de la survie globale était de 1,04 (IC 95 % : 0.97 - 1.11 ; 38 études et 10 441 patients). De la même manière, la méta-analyse a indiqué une augmentation significative du risque relatif d'événements thromboemboliques chez les patients atteints de cancer et recevant une érythropoïétine recombinante humaine (voir rubrique 4.4).

Dans de très rares cas, des anticorps anti-érythropoïétine neutralisants avec ou sans aplasie de la lignée rouge (PRCA) peuvent survenir au cours du traitement rHuEPO.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Des études pharmacocinétiques chez des volontaires sains et chez l'insuffisant rénal ont montré que la demi-vie de l'époétine bêta après administration intraveineuse est de 4 à 12 heures, et que le volume de distribution est égal à une à deux fois le volume plasmatique. Des résultats comparables ont été trouvés dans les études chez le rat normal ou urémique.

Après administration sous-cutanée d'époétine bêta chez l'insuffisant rénal, l'absorption retardée aboutit à une concentration sérique en plateau, le pic étant observé en moyenne entre 12 et 28 heures. La demi-vie terminale est plus longue par voie sous-cutanée qu'après administration intraveineuse, avec une moyenne entre 13 et 28 heures.

La biodisponibilité de l'époétine bêta par voie sous-cutanée se situe entre 23 et 42 % par rapport à l'administration intraveineuse.

5.3 Données de sécurité précliniques

Sur la base des études classiques de tolérance pharmacologique, de toxicité après administration répétée, de génotoxicité et de toxicité sur la reproduction, les données non cliniques n'ont montré aucun risque particulier pour l'homme.
Une étude de carcinogénicité chez la souris traitée par érythropoïétine homologue n'a montré aucun signe de potentiel prolifératif ou carcinogène.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Urée,
Chlorure de sodium,
Polysorbate 20,
Phosphate monosodique dihydraté,
Phosphate disodique dodécahydraté,
Chlorure de calcium dihydraté,
Glycine,
L-Leucine,
L-Isoleucine,
L-Thréonine,
L-Acide glutamique,
L-Phénylalanine.
Eau pour préparations injectables.

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 au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Conserver la seringue préremplie dans son emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Pour l'usage en ambulatoire, le patient peut conserver le médicament en dehors du réfrigérateur et à température ambiante (ne dépassant pas +25°C) durant une période unique pouvant aller jusqu'à 3 jours.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Seringue préremplie (verre de type I) avec capuchon et extrémité du piston en caoutchouc recouvert de téflon.

NeoRecormon 500 UI, NeoRecormon 2000 UI, NeoRecormon 3000 UI, NeoRecormon 4000 UI, NeoRecormon 5000 UI et NeoRecormon 6000 UI solution injectable en seringue préremplie

Chaque seringue préremplie contient 0,3 ml de solution.

NeoRecormon 10 000 UI, NeoRecormon 20 000 UI et NeoRecormon 30 000 UI solution injectable en seringue préremplie

Chaque seringue préremplie contient 0,6 ml de solution.

NeoRecormon est fourni dans les présentations suivantes :

NeoRecormon 500 UI solution injectable en seringue préremplie

1 seringue préremplie avec 1 aiguille (30G1/2) ou 6 seringues préremplies avec 6 aiguilles (30G1/2).

NeoRecormon 2000 UI, NeoRecormon 3000 UI, NeoRecormon 4000 UI, NeoRecormon 5000 UI, NeoRecormon 6000 UI, NeoRecormon 10 000 UI et NeoRecormon 20 000 UI solution injectable en seringue préremplie

1 seringue préremplie avec 1 aiguille (27G1/2) ou 6 seringues préremplies avec 6 aiguilles (27G1/2).

NeoRecormon 30 000 UI solution injectable en seringue préremplie

1 seringue préremplie avec 1 aiguille (27G1/2) ou 4 seringues préremplies avec 4 aiguilles (27G1/2).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Veuillez vous laver les mains.
1. Sortir une seringue de l'étui et vérifier que la solution est limpide, sans coloration et pratiquement dépourvue de particules visibles. Retirer l'embout de la seringue.
2. Sortir une aiguille de l'étui, la fixer à la seringue et retirer la protection de l'aiguille.
3. Chasser l'air de la seringue et de l'aiguille en tenant la seringue à la verticale et en poussant doucement sur le piston. Continuer à pousser sur le piston jusqu'à obtenir dans la seringue la quantité de NeoRecormon à injecter.
4. Nettoyer la peau au point d'injection avec un coton imbibé d'alcool. Former un pli cutané en pinçant la peau entre le pouce et l'index. Tenir le corps de la seringue près de l'aiguille et piquer l'aiguille fermement dans la peau. Injecter NeoRecormon solution. Retirer l'aiguille rapidement et comprimer le point d'injection avec une compresse stérile et sèche.

Ce médicament est à usage unique. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/97/031/025-026
EU/1/97/031/029-030
EU/1/97/031/031-032
EU/1/97/031/033-034
EU/1/97/031/035-036
EU/1/97/031/037-038
EU/1/97/031/041-042
EU/1/97/031/043-044
EU/1/97/031/045-046

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

Date de la première autorisation : 16 juillet 1997
Date du dernier renouvellement : 25 juin 2007

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

10 novembre 2022

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