

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

17 avril 2013

BINOCRIT 1 000 UI/0,5 mL, solution injectable en seringue pré-remplie

B/1 seringue pré remplie en verre de 0,5 mL (CIP : 34009 382 145 3-6)

B/6 seringues pré remplies en verre de 0,5 mL (CIP : 34009 382 147 6-5)

BINOCRIT 2 000 UI/1 mL, solution injectable en seringue pré-remplie

B/1 seringue pré remplie en verre de 1 mL (CIP : 34009 382 148 2-6)

B/6 seringues pré remplies en verre de 1 mL (CIP : 34009 382 149 9-4)

BINOCRIT 3 000 UI/3 mL, solution injectable en seringue pré-remplie

B/1 seringue pré remplie en verre de 0,3 mL (CIP : 34009 382 150 7-6)

B/6 seringues pré remplies en verre de 0,3 mL (CIP : 34009 382 151 3-7)

BINOCRIT 4 000 UI/0,4 mL, solution injectable en seringue pré-remplie

B/1 seringue pré remplie en verre de 0,4 mL (CIP : 34009 382 153 6-6)

B/6 seringues pré remplies en verre de 0,4 mL (CIP : 34009 382 154 2-7)

BINOCRIT 5 000 UI/0,5 mL, solution injectable en seringue pré-remplie

B/1 seringue pré remplie en verre de 0,5 mL (CIP : 34009 382 155 9-5)

B/6 seringues pré remplies en verre de 0,5 mL (CIP : 34009 382 156 5-6)

BINOCRIT 6 000 UI/0,6 mL, solution injectable en seringue pré-remplie

B/1 seringue pré remplie en verre de 0,6 mL (CIP : 34009 382 157 1-7)

B/6 seringues pré remplies en verre de 0,6 mL (CIP : 34009 382 158 8-5)

BINOCRIT 8 000 UI/0,8 mL, solution injectable en seringue pré-remplie

B/1 seringue pré remplie en verre de 0,8 mL (CIP : 34009 382 160 2-8)

B/6 seringues pré remplies en verre de 0,8 mL (CIP : 34009 382 163 1-8)

BINOCRIT 10 000 UI/1 mL, solution injectable en seringue pré-remplie

B/1 seringue pré remplie en verre de 1 mL (CIP : 34009 382 167 7-6)

B/6 seringues pré remplies en verre de 1 mL (CIP : 34009 382 168 3-7)

BINOCRIT 20 000 UI/0,5 mL, solution injectable en seringue pré-remplie

B/1 seringue pré remplie en verre de 0,5 mL (CIP : 34009 498 183 9-6)

BINOCRIT 30 000 UI/0,75 mL, solution injectable en seringue pré-

remplie

B/1 seringue pré remplie en verre de 0,75 mL (CIP : 34009 498 185 1-8)

BINOCRIT 40 000 UI/1 mL, solution injectable en seringue pré-remplie

B/1 seringue pré remplie en verre de 0,5 mL (CIP : 34009 498 187 4-7)

Laboratoire SANDOZ SAS

DCI	Epoétine alpha
Code ATC (2011)	B03XA01 (autres préparations antianémiques)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p>« Traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'adulte et l'enfant :</p> <ul style="list-style-type: none">- Traitement de l'anémie secondaire à une insuffisance rénale chronique chez les enfants et les patients adultes hémodialysés et les patients adultes en dialyse péritonéale (voir rubrique 4.4).- Traitement de l'anémie sévère d'origine rénale accompagnée de symptômes cliniques chez les patients adultes insuffisants rénaux non encore dialysés (voir rubrique 4.4). <p>Traitement de l'anémie et réduction des besoins transfusionnels chez les patients 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).</p> <p>Binocrit peut être utilisé pour augmenter les dons de sang autologue chez des malades participant à un programme de transfusions autologues différées. S'il est utilisé dans cette indication, les bénéfices doivent être évalués au regard des risques d'événements thromboemboliques signalés. Le traitement doit être administré exclusivement chez les patients présentant une anémie modérée (taux d'hémoglobine (Hb) de 10-13 g/dL (6,2-8,1 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).</p> <p>Binocrit peut être utilisé pour réduire l'exposition aux transfusions de sang homologues chez les patients adultes, sans carence martiale, devant subir une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée et présentant un risque présumé important de complications transfusionnelles.</p> <p>L'utilisation devra être réservée aux patients ayant une anémie modérée (par exemple, Hb de 10-13 g/dL ou 6,2-8,1 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 de 900 à 1 800 mL.</p> <p>Les Bonnes Pratiques de gestion du sang doivent toujours être appliquées dans le contexte chirurgical. »</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure centralisée)	Date de l'AMM initiale : 28/08/2007 Dernier rectificatif : 18/06/2012 (harmonisation du RCP avec le médicament de référence)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription initiale hospitalière annuelle Prescription initiale par un médecin exerçant dans un service de dialyse à domicile Médicament d'exception
Classement ATC (2011)	B Sang et organes hématopoïétiques B03 Préparations antianémiques B03X Autres préparations antianémique B03XA Autres préparations antianémiques B03XA01 Erythropoïétine

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité inscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 03/09/2008 (JO du 29/04/2009).

Les modifications du RCP survenues depuis le précédent examen (modifications du 20/01/2010, du 18/08/2010 et du 18/06/2012) figurent en annexe. Elles concernent notamment les rubriques :

- Indications thérapeutiques
- Posologie et mode d'administration
- Contre-indications
- Mises en garde et précautions d'emploi
- Fécondité, grossesse et allaitement
- Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines
- Effets indésirables
- Surdosage
- Propriétés pharmacologiques

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'adulte et l'enfant :

- Traitement de l'anémie secondaire à une insuffisance rénale chronique chez les enfants et les patients adultes hémodialysés et les patients adultes en dialyse péritonéale (voir rubrique 4.4).
- Traitement de l'anémie sévère d'origine rénale accompagnée de symptômes cliniques chez les patients adultes insuffisants rénaux non encore dialysés (voir rubrique 4.4).

Traitement de l'anémie et réduction des besoins transfusionnels chez les patients 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 ré-existante au début de la chimiothérapie).

Binocrit peut être utilisé pour augmenter les dons de sang autologue chez des malades participant à un programme de transfusions autologues différées. S'il est utilisé dans cette indication, les bénéfices doivent être évalués au regard des risques d'événements thromboemboliques signalés. Le traitement doit être administré exclusivement chez les patients présentant une anémie modérée (taux d'hémoglobine (Hb) de 10-13 g/dL (6,2-8,1 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).

Binocrit peut être utilisé pour réduire l'exposition aux transfusions de sang homologues chez les patients adultes, sans carence martiale, devant subir une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée et présentant un risque présumé important de complications transfusionnelles.

L'utilisation devra être réservée aux patients ayant une anémie modérée (par exemple, Hb de 10-13 g/dL ou 6,2-8,1 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 de 900 à 1 800 mL.

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

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a réalisé aucune nouvelle étude clinique.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le plan de gestion des risques (PGR) a été mis à jour en Octobre 2012 et la liste des risques identifiés, potentiels et informations manquantes a été actualisées :

Risques identifiés :

- anémie érythrocytaire pure
- utilisation hors AMM de BINOCRIT, par voie sous-cutanée pour les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique
- événements thromboemboliques
- crises hypertensives
- convulsions
- décès prématurés

Risques potentiels :

- impact sur le potentiel de croissance tumorale
- réactions d'hypersensibilité
- mésusage
- hyperkaliémie

Informations manquantes:

- données de tolérance en pédiatrie
- données de tolérance au cours de l'allaitement

▀ Deux études cliniques ont été réalisées afin de poursuivre l'étude du profil de tolérance de BINOCRIT :

Etude INJ-14¹ : étude de cohorte destinée à surveiller de manière prospective l'incidence des événements indésirables significatifs imputables au traitement et la perte d'efficacité de l'érythropoïétine chez les patients en insuffisance rénale chronique recevant BINOCRIT par voie IV.

Un total de 1695 patients a été inclus. Le suivi des patients a été de 770 patients-années.

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés imputables au traitement ($\geq 0,3$ %) selon la classification MedDRA ont été : hypertension (2,5 %), céphalée (0,9 %), thrombose d'une fistule artérioveineuse (0,4 %) et crise hypertensive (0,4 %).

Onze patients ont eu un ou plusieurs événements indésirables graves, suspectés comme imputable au traitement (2 cas d'anémie, 2 cas d'hypertension, 1 cas pour les événements indésirables suivants : complication au site de la fistule artério-veineuse, d'une thrombose, d'une fistule artério-veineuse, thrombose d'une dérivation artério-veineuse, d'une thrombose veineuse, d'un syndrome myélodysplasique, d'un accident vasculaire cérébral hémorragique, et un autre patient souffrant d'embolie pulmonaire et d'une immobilisation prolongée), et 3 autres patients avec un EIE grave pour lesquels la relation au traitement n'a pu être confirmée (néphrectomie, abcès et méléna). Parmi ces patients, 2 ont eu des événements qui ont été considérés comme un effet indésirable grave et inattendu (syndrome myélodysplasique et AVC hémorragique (patient décédé), et 2 autres patients ont présenté des événements qui ont conduit à la mort (anémie et embolie pulmonaire).

Trois patients (0,18 %) ont eu un événement indésirable suspecté comme lié à un manque d'efficacité. Les 3 patients ont eu besoin d'une transfusion.

Il n'a pas été détecté d'anticorps anti-EPO au cours de l'étude.

Les événements indésirables hématologiques imputables au traitement ont été : anémie (4 cas), anémie néphrogénique (1 cas) et taux d'hémoglobine augmentée (1 cas).

Etude INJ-17² : étude de tolérance comparative, randomisée en double aveugle, ayant évalué la tolérance et l'immunogénicité de BINOCRIT administré par voie SC par rapports à celles d'EPREX dans le traitement de l'anémie secondaire à une insuffisance rénale chronique chez 337 patients en pré-dialyse.

L'étude a été prématurément arrêtée par le promoteur sur recommandation du Comité Indépendant de surveillance des données d'innocuité, suite à la détection d'anticorps neutralisant de l'érythropoïétine chez 2 patients du groupe BINOCRIT dont un pour lequel un diagnostic d'érythroblastopénie a été posé).

Un suivi de tolérance de tous les patients randomisés dans l'étude a été réalisé pour les 6 mois suivant l'arrêt prématuré de l'essai. Une modification thérapeutique a été réalisée pour les patients encore sous traitement. Ils ont été mis sous le traitement par agent stimulant l'érythropoïèse disponible dans leur centre. Il a été suggéré que des concentrations élevées de tungstène retrouvées dans les 2 lots utilisés pour ces 2 patients auraient conduit à un changement de conformation de la protéine et à la constitution d'agrégats d'époétine alfa, à fort potentiel immunogène³.

▀ Les données de pharmacovigilance des deux derniers PSUR couvrant la période du 1er septembre 2011 au 31 août 2012 ont été fournies.

L'analyse de ces données n'a pas fait apparaître de nouveau signal de tolérance par rapport au profil de tolérance connu de BINOCRIT.

¹ Hörl WH, Locatelli F, Haag-Weber M, Ode M, Roth K. Prospective multicenter study of HX575 (biosimilar epoetin alfa) in patients with chronic kidney disease applying a target hemoglobin of 10–12 g/dL. Clin Nephrol 2012;78(1):24-32

² Haag-Weber M, Eckardt K-U, Hörl WH, Roger SD, Vetter A, Roth K. Safety, immunogenicity and efficacy of subcutaneous biosimilar epoetin-a (HX575) in non-dialysis patients with renal anemia: a multi-center, randomized, double-blind study. Clin Nephrol 2012;77(1):8-17

³ Seidl et al. Tungsten-induced denaturation and aggregation of EpoetinAlfa during primary packaging as cause of immunogenicity. Springer.18/11/2011

L'ensemble de ces données ne sont pas de nature à modifier le rapport efficacité/effets indésirables de BINOCRIT. Toutefois, le plan de gestion des risques prévoit la poursuite de la surveillance des risques déjà identifiés (anémie érythrocytaire pure, utilisation hors AMM de BINOCRIT, et de son utilisation par voie sous-cutanée pour les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique, événements thromboemboliques, crises hypertensives, convulsions, décès prématurés) et de risques potentiels (impact sur le potentiel de croissance tumorale, réactions d'hypersensibilité, mésusage, hyperkaliémie).

04.3 Données de prescription

Ces spécialités ne sont pas suffisamment prescrites pour figurer dans les panels de prescription dont on dispose.

04.4 Stratégie thérapeutique

4.4.1 Stratégie thérapeutique de référence

► Traitement de l'anémie secondaire à l'insuffisance rénale chronique

Le but du traitement est d'améliorer la survie, la qualité de vie des patients et de ralentir les complications, notamment cardiaques.

Chez tout patient ayant une maladie rénale chronique et une hémoglobinémie inférieure à 11 g/dL, il est recommandé de :

- rechercher une cause extra-rénale de l'anémie, la première des causes étant la carence en fer ;
- traiter la carence en fer, si elle existe ;
- proposer un traitement par un ASE (époétine alpha, bêta ou delta, ou darbépoétine alpha), après s'être assuré de l'absence d'une cause curable de l'anémie autre que l'insuffisance rénale.

Les bénéfices cliniques des ASE ne sont démontrés que chez les patients atteignant une valeur d'hémoglobinémie supérieure à 11 g/dL.

Les bénéfices attendus de la prescription d'un ASE sont :

- une amélioration de la prévalence de l'hypertrophie ventriculaire gauche obtenue dès qu'une cible supérieure à 10 g/dL est atteinte,
- une amélioration de la qualité de vie,
- une diminution des transfusions et de l'hyper immunisation HLA, sans bénéfice net en termes de transplantation rénale.

La dose administrée doit être adaptée individuellement de manière à maintenir le taux d'hémoglobine dans les limites visées de 10 à 12 g/dL chez l'adulte et 9,5 à 11 g/dL chez l'enfant (RCP européen des érythropoïétines).

Les traitements complémentaires sont : supplémentation en fer, en vitamines (C, B12, acide folique) et en L-Carnitine.

Les transfusions doivent être évitées autant que possible chez les malades insuffisants rénaux chroniques et chez les patients en attente de transplantation (risque d'allo-immunisation).

► Traitement de l'anémie et réduction des besoins transfusionnels lors d'une chimiothérapie

Suite à la mise en garde de l'EMA⁴, l'utilisation des érythropoïétines chez certains patients cancéreux ayant une anémie induite par la chimiothérapie et dont l'espérance de vie est

⁴ European Medicines Agency. Committee for Medicinal products for Human Use (CHMP). Press release: EMA recommends a new warning for epoetins for their use in cancer patients; 26 juin 2008

« raisonnablement longue » n'est plus recommandée. L'anémie de ces patients devrait être corrigée par des transfusions sanguines.

Dans les autres cas, l'administration d'érythropoïétine s'adresse à des patients ayant une anémie associée à un taux Hb ≤ 10 g/dL. Il faut prendre en compte une anémie préexistante à la chimiothérapie, une chute marquée ($> 1,5$ g/dL) de l'hémoglobine durant la cure, l'état général et cardiovasculaire du patient. La marge d'hémoglobine cible chez ces patients est de 10 à 12 g/dL. Tout taux d'hémoglobine durablement supérieure à 12 g/dL doit être évité.

L'intérêt de la prescription doit être réévalué à chaque nouvelle cure.

► Réduction de l'exposition aux transfusions de sang homologues chez les patients devant subir une chirurgie orthopédique majeure programmée

L'administration d'érythropoïétine s'adresse à des patients ayant une anémie modérée, (taux Hb : 10 à 13 g/dL) qui n'ont pas accès à un programme de prélèvement autologue différé et chez lesquels on s'attend à un risque présumé important de complications transfusionnelles et à des pertes de sang modérées (900 à 1800 mL) lors de la chirurgie orthopédique majeure programmée.

► Transfusion autologue programmée chez les patients adultes devant subir une intervention chirurgicale

L'administration d'érythropoïétine pour augmenter les dons de sang autologues chez les malades participants à un programme de transfusion autologues différées, s'adresse exclusivement à des patients présentant une anémie modérée (taux Hb : 10 à 13 g/dL, 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). Dans cette indication, les bénéfices doivent être évalués au regard des risques d'événements thromboemboliques signalés.

► Recommandations de bon usage des biosimilaires – ANSM, Juillet 2011⁵

« Pour un même patient, les changements multiples ou fréquents de traitement entre médicaments déclarés similaires (y compris le médicament de référence), expose à un risque plus élevé de réponse immunologique contre la protéine d'intérêt thérapeutique et rend difficile le suivi des effets indésirables, en particulier d'origine immunitaire. Il sera en effet impossible d'affirmer, en cas de changement fréquent de médicament, lequel des traitements équivalents est responsable de l'effet indésirable observé.

En conséquence, pour assurer le suivi de pharmacovigilance et la sécurité des patients, **l'ANSM recommande de traiter dans la mesure du possible un même patient avec un seul produit sans procéder à des changements à l'intérieur d'une famille de biosimilaires et d'assurer la traçabilité et la surveillance adaptée du patient si un changement de traitement a été décidé par le médecin traitant.** »

« La production de médicaments biologiques est complexe car elle s'appuie sur des cellules ou des organismes vivants. En raison de la variabilité biologique de ces sources de production, des différences de fabrication sont inévitables et elles peuvent impacter les propriétés cliniques des produits.

Les biosimilaires ne pouvant être strictement identiques au produit de référence, le principe de substitution, valable pour les médicaments chimiques et les génériques qui sont leurs copies, ne peut s'appliquer automatiquement aux médicaments biosimilaires. »

4.4.2 Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

BINOCRIT est un agent stimulant l'érythropoïèse supplémentaire, biosimilaire d'EPREX. Dans chacune de ses indications, BINOCRIT est un traitement de première intention.

⁵ Des médicaments issues des biotechnologies aux médicaments biosimilaires : état des lieux. Rapport d'expertise Afssaps, juillet 2011

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 20 février 2008 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Traitement de l'anémie secondaire à l'insuffisance rénale chronique

L'insuffisance rénale chronique est définie par une diminution permanente et présente depuis au moins 3 mois du débit de filtration glomérulaire qui reflète la capacité de filtration des reins. L'insuffisance rénale chronique est responsable d'une anémie dont l'importance augmente avec la sévérité de l'insuffisance rénale. L'anémie est associée à une augmentation du risque de mortalité (risque cardiaque), de morbidité, d'hospitalisation et elle altère la qualité de vie des patients.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée curative.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Ces spécialités sont des traitements de première intention.

Il existe des alternatives médicamenteuses et non médicamenteuses (transfusions).

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités BINOCRIT, reste important dans le traitement de l'anémie secondaire à l'insuffisance rénale.

5.1.2 Traitement de l'anémie et réduction des besoins transfusionnels lors d'une chimiothérapie

L'anémie du patient cancéreux peut être consécutive au cancer ou résulter du traitement par chimiothérapie. Sa fréquence est variable en fonction du type de tumeur (10 à 20 % pour le cancer du cancer, 50 % à 60 % pour les cancers du poumon et de l'ovaire) et de la nature et de la durée du protocole de chimiothérapie. L'anémie est associée à une augmentation du risque de mortalité (risque cardiaque), de morbidité, d'hospitalisation et elle altère la qualité de vie des patients. Elle peut avoir également des répercussions sur la qualité du traitement.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée curative.

Le rapport efficacité/effets indésirables dans cette indication est moyen.

Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités BINOCRIT, reste modéré dans le traitement de l'anémie et dans la réduction des besoins transfusionnels lors d'une chimiothérapie.

5.1.3 Transfusions autologues différées et réduction de l'exposition aux transfusions de sang homologues chez les patients devant subir une chirurgie orthopédique majeure programmée

Une anémie diagnostiquée avant une intervention de chirurgie orthopédique majeure programmée peut avoir un impact sur les fonctions cardiaques et cognitives et entraîner des conséquences négatives sur la réhabilitation post-opératoire. L'administration d'un agent stimulant l'érythropoïèse permet d'éviter, chez les patients ayant une anémie modérée, le recours aux transfusions de sang homologues.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée curative.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important. Toutefois, le risque d'accident thromboembolique doit être soigneusement évalué en fonction du bénéfice attendu du traitement par BINOCRIT.

Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le niveau de service médical rendu par les spécialités BINOCRIT dans ces indications est important.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités BINOCRIT, reste important dans les transfusions autologues différées et la réduction de l'exposition aux transfusions de sang homologues chez les patients devant subir une chirurgie orthopédique majeure programmée.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

► **Demandes particulières inhérentes à la prise en charge**

Médicament d'exception.

► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

RCP BINOCRIT (modification du 20/01/2010)	RCP BINOCRIT (modification du 18/08/2010)	RCP BINOCRIT (modification du 18/06/2012)
<p><u>4.1 Indications thérapeutiques</u></p> <p>[...] Binocrit peut être utilisé pour augmenter les dons de sang autologue chez des malades participant à un programme de transfusions autologues différées. S'il est utilisé dans cette indication, les bénéfices doivent être évalués au regard des risques d'événements thromboemboliques signalés. Le traitement doit être administré exclusivement chez les patients présentant une anémie modérée sans carence en fer (taux d'hémoglobine (Hb) de 10-13 g/dL (6,2-8,1 mmol/L) 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).</p> <p>Binocrit peut être utilisé pour réduire l'exposition aux transfusions de sang homologue chez les patients adultes, sans carence martiale, devant subir une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée et présentant un risque présumé important de complications transfusionnelles. L'utilisation devra être réservée aux patients ayant une anémie modérée (par exemple, Hb de 10-13 g/dL) qui n'ont pas accès à un programme de prélèvement autologue différé et chez lesquels on s'attend à des pertes de sang de 900 à 1 800 mL.</p>	<p><u>4.1 Indications thérapeutiques</u></p> <p>[...] Binocrit peut être utilisé pour augmenter les dons de sang autologue chez des malades participant à un programme de transfusions autologues différées. S'il est utilisé dans cette indication, les bénéfices doivent être évalués au regard des risques d'événements thromboemboliques signalés. Le traitement doit être administré exclusivement chez les patients présentant une anémie modérée sans carence en fer (taux d'hémoglobine (Hb) de 10-13 g/dL (6,2-8,1 mmol/L) 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).</p> <p>Binocrit peut être utilisé pour réduire l'exposition aux transfusions de sang homologue chez les patients adultes, sans carence martiale, devant subir une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée et présentant un risque présumé important de complications transfusionnelles. L'utilisation devra être réservée aux patients ayant une anémie modérée (par exemple, Hb de 10-13 g/dL ou 6,2–8,1 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 de 900 à 1 800 mL.</p>	<p><u>4.1 Indications thérapeutiques</u></p> <p>[...] Binocrit peut être utilisé pour augmenter les dons de sang autologue chez des malades participant à un programme de transfusions autologues différées. S'il est utilisé dans cette indication, les bénéfices doivent être évalués au regard des risques d'événements thromboemboliques signalés. Le traitement doit être administré exclusivement chez les patients présentant une anémie modérée (taux d'hémoglobine (Hb) de 10-13 g/dL (6,2-8,1 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).</p> <p>Binocrit peut être utilisé pour réduire l'exposition aux transfusions de sang homologue chez les patients adultes, sans carence martiale, devant subir une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée et présentant un risque présumé important de complications transfusionnelles. L'utilisation devra être réservée aux patients ayant une anémie modérée (par exemple, Hb de 10-13 g/dL ou 6,2–8,1 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 de 900 à 1 800 mL. Les Bonnes Pratiques de gestion du sang doivent toujours être appliquées dans le</p>

<p><u>4.2 Posologie et mode d'administration</u> Le traitement par Binocrit doit être commencé sous la surveillance de médecins ayant l'expérience de la prise en charge des patients présentant les indications ci-dessus.</p> <p><u>Posologie</u> <u>Traitement de l'anémie symptomatique chez l'adulte et l'enfant en insuffisance rénale chronique :</u> Chez les patients en insuffisance rénale chronique, le médicament doit être administré par voie intraveineuse (voir rubrique 4.4). 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. Le taux d'hémoglobine cible est de 10 à 12 g/dL (6,2-7,5 mmol/L) chez les adultes et de 9,5 à 11 g/dL (5,9-6,8 mmol/L) chez les enfants. [...]</p> <p><u>Patients adultes en hémodialyse :</u> Le traitement se déroule en deux phases :</p> <p>Phase correctrice : 50 UI/kg 3 fois par semaine par voie intraveineuse. Si un ajustement de la dose est nécessaire, il est recommandé de procéder par paliers d'au moins 4 semaines. A chaque palier, l'augmentation ou la diminution de dose préconisée est de 25 UI/kg 3 fois par semaine.</p> <p>Phase d'entretien : La posologie est ajustée pour maintenir l'hémoglobine au taux désiré : Hb comprise entre 10 et 12 g/dL (6,2-7,5 mmol/L). La dose hebdomadaire totale recommandée est</p>	<p><u>4.2 Posologie et mode d'administration</u> Le traitement par Binocrit doit être commencé sous la surveillance de médecins ayant l'expérience de la prise en charge des patients présentant les indications ci-dessus.</p> <p><u>Posologie</u> <u>Traitement de l'anémie symptomatique chez l'adulte et l'enfant en insuffisance rénale chronique :</u> Chez les patients en insuffisance rénale chronique, le médicament doit être administré par voie intraveineuse (voir rubrique 4.4). 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.</p> <p>Le taux d'hémoglobine cible est de 10 à 12 g/dL (6,2-7,5 mmol/L) chez les adultes et de 9,5 à 11 g/dL (5,9-6,8 mmol/L) chez les enfants. [...]</p> <p><u>Patients adultes en hémodialyse :</u> Le traitement se déroule en deux phases :</p> <p>Phase correctrice : 50 UI/kg 3 fois par semaine par voie intraveineuse. Si un ajustement de la dose est nécessaire, il est recommandé de procéder par paliers d'au moins 4 semaines. A chaque palier, l'augmentation ou la diminution de dose préconisée est de 25 UI/kg 3 fois par semaine.</p> <p>Phase d'entretien : La posologie est ajustée pour maintenir l'hémoglobine au taux désiré : Hb comprise entre 10 et 12 g/dL (6,2-7,5 mmol/L). La dose hebdomadaire totale recommandée est</p>	<p>contexte chirurgical.</p> <p><u>4.2 Posologie et mode d'administration</u> Le traitement par Binocrit doit être commencé sous la surveillance de médecins ayant l'expérience de la prise en charge des patients présentant les indications ci-dessus.</p> <p><u>Posologie</u> <u>Traitement de l'anémie symptomatique chez l'adulte et l'enfant en insuffisance rénale chronique :</u> Chez les patients en insuffisance rénale chronique, le médicament doit être administré par voie intraveineuse (voir rubrique 4.4). Les symptômes et séquelles de l'anémie peuvent varier selon l'âge, le sexe et les affections médicales concomitantes ; une évaluation par le médecin de l'état de santé et de l'évolution clinique de chaque patient est nécessaire.</p> <p>Le taux d'hémoglobine cible est de 10 à 12 g/dL (6,2-7,5 mmol/L) chez les adultes et de 9,5 à 11 g/dL (5,9-6,8 mmol/L) chez les enfants. [...]</p> <p><u>Patients adultes en hémodialyse :</u> Le traitement se déroule en deux phases :</p> <p>Phase correctrice : 50 UI/kg 3 fois par semaine par voie intraveineuse. Si un ajustement de la dose est nécessaire, il est recommandé de procéder par paliers d'au moins 4 semaines. A chaque palier, l'augmentation ou la diminution de dose préconisée est de 25 UI/kg 3 fois par semaine.</p> <p>Phase d'entretien : La posologie est ajustée pour maintenir l'hémoglobine au taux désiré : Hb comprise entre 10 et 12 g/dL (6,2-7,5 mmol/L). La dose hebdomadaire totale recommandée est</p>
--	---	--

<p>comprise entre 75 et 300 UI/kg, administrée en doses de 25-100 UI/kg trois fois par semaine par voie intraveineuse.</p> <p>Les données cliniques disponibles semblent indiquer que les patients dont le taux d'hémoglobine initial est très faible (< 6 g/dL ou < 3,75 mmol/L) pourraient avoir besoin de doses d'entretien plus importantes que ceux dont l'anémie initiale est moins sévère (Hb > 8 g/dL ou > 5 mmol/L).</p> <p><i>Enfants en hémodialyses :</i> [...]</p> <p>Les données cliniques disponibles suggèrent que les enfants dont le taux d'hémoglobine initial est très faible (< 6,8 g/dL ou < 4,25 mmol/L) peuvent avoir besoin de doses d'entretien plus importantes que ceux dont l'anémie initiale est moins sévère (Hb > 6,8 g/dL ou > 4,25 mmol/L).</p> <p><i>Patients adultes en dialyse péritonéale :</i> Le traitement se déroule en deux phases :</p> <p>Phase correctrice : La posologie initiale est de 50 UI/kg deux fois par semaine par voie intraveineuse.</p> <p>Phase d'entretien : La posologie est ajustée de façon à maintenir l'hémoglobine au taux désiré : Hb entre 10 et 12 g/dL (6,2-7,5 mmol/L). La dose d'entretien est comprise entre 25 et 50 UI/kg deux fois par semaine en 2 injections égales).</p> <p><i>Patients adultes insuffisants rénaux non encore dialysés :</i> Le traitement se déroule en deux phases :</p> <p>Phase correctrice : La posologie initiale est de 50 UI/kg 3 fois par</p>	<p>comprise entre 75 et 300 UI/kg, administrée en doses de 25-100 UI/kg trois fois par semaine par voie intraveineuse.</p> <p>Les données cliniques disponibles semblent indiquer que les patients dont le taux d'hémoglobine initial est très faible (< 6 g/dL ou < 3,75 mmol/L) pourraient avoir besoin de doses d'entretien plus importantes que ceux dont l'anémie initiale est moins sévère (Hb > 8 g/dL ou > 5 mmol/L).</p> <p><i>Enfants en hémodialyses :</i> [...]</p> <p>Les données cliniques disponibles suggèrent que les enfants dont le taux d'hémoglobine initial est très faible (< 6,8 g/dL ou < 4,25 mmol/L) peuvent avoir besoin de doses d'entretien plus importantes que ceux dont l'anémie initiale est moins sévère (Hb > 6,8 g/dL ou > 4,25 mmol/L).</p> <p><i>Patients adultes en dialyse péritonéale :</i> Le traitement se déroule en deux phases :</p> <p>Phase correctrice : La posologie initiale est de 50 UI/kg deux fois par semaine par voie intraveineuse.</p> <p>Phase d'entretien : La posologie est ajustée de façon à maintenir l'hémoglobine au taux désiré : Hb entre 10 et 12 g/dL (6,2-7,5 mmol/L). La dose d'entretien est comprise entre 25 et 50 UI/kg deux fois par semaine en 2 injections égales).</p> <p><i>Patients adultes insuffisants rénaux non encore dialysés :</i> Le traitement se déroule en deux phases :</p> <p>Phase correctrice : La posologie initiale est de 50 UI/kg 3 fois par</p>	<p>comprise entre 75 et 300 UI/kg, par voie intraveineuse.</p> <p>Les données cliniques disponibles semblent indiquer que les patients dont le taux d'hémoglobine initial est très faible (< 6 g/dL ou < 3,75 mmol/L) pourraient avoir besoin de doses d'entretien plus importantes que ceux dont l'anémie initiale est moins sévère (Hb > 8 g/dL ou > 5 mmol/L).</p> <p><i>Enfants en hémodialyses :</i> [...]</p> <p>Les données cliniques disponibles suggèrent que les enfants dont le taux d'hémoglobine initial est très faible (< 6,8 g/dL ou < 4,25 mmol/L) peuvent avoir besoin de doses d'entretien plus importantes que ceux dont le taux d'hémoglobine initial est plus élevé (> 6,8 g/dL ou > 4,25 mmol/L).</p> <p><i>Patients adultes en dialyse péritonéale :</i> Le traitement se déroule en deux phases :</p> <p>Phase correctrice : La posologie initiale est de 50 UI/kg 2 fois par semaine par voie intraveineuse.</p> <p>Phase d'entretien : La posologie est ajustée de façon à maintenir l'hémoglobine au taux désiré : Hb entre 10 et 12 g/dL (6,2-7,5 mmol/L). La dose d'entretien est comprise entre 25 et 50 UI/kg 2 fois par semaine en 2 injections égales).</p> <p><i>Patients adultes insuffisants rénaux non encore dialysés :</i> Le traitement se déroule en deux phases :</p> <p>Phase correctrice : La posologie initiale est de 50 UI/kg 3 fois par</p>
---	---	--

<p>semaine par voie intraveineuse, suivie si nécessaire d'une augmentation de la dose de 25 UI/kg (3 fois par semaine) jusqu'à atteindre le but désiré (par palier d'au moins 4 semaines).</p> <p>Phase d'entretien : La posologie est ajustée de façon à maintenir l'hémoglobine au taux désiré : Hb comprise entre 10 et 12 g/dL (6,2-7,5 mmol/L). La dose d'entretien est comprise entre 17 et 33 UI/kg, 3 fois par semaine par voie intraveineuse. La posologie maximale ne doit pas excéder 200 UI/kg 3 fois par semaine.</p> <p><u>Traitement de l'anémie induite par la chimiothérapie :</u></p> <p>L'époétine alfa doit être administrée par voie sous-cutanée aux patients atteints d'anémie (taux d'hémoglobine \leq 10 g/dL [6,2 mmol/L], par ex.). 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.</p> <p>En raison de la variabilité intra-patient, il peut arriver occasionnellement que des taux d'hémoglobine supérieurs ou inférieurs au taux souhaité soient observés. Cette variabilité du taux d'hémoglobine doit être gérée en ajustant la dose de façon à le maintenir dans une marge cible de 10 g/dL (6,2 mmol/L) à 12 g/dL (7,5 mmol/L). Tout taux d'hémoglobine durablement supérieur à 12 g/dL (7,5 mmol/L) doit être évité ; les recommandations de conduite à tenir en cas de taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dL (7,5 mmol/L) sont décrites ci-dessous.</p> <p>Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de s'assurer que la plus faible dose d'époétine alfa possible soit utilisée et permette de contrôler convenablement les symptômes de</p>	<p>semaine par voie intraveineuse, suivie si nécessaire d'une augmentation de la dose de 25 UI/kg (3 fois par semaine) jusqu'à atteindre le but désiré (par palier d'au moins 4 semaines).</p> <p>Phase d'entretien : La posologie est ajustée de façon à maintenir l'hémoglobine au taux désiré : Hb comprise entre 10 et 12 g/dL (6,2-7,5 mmol/L). La dose d'entretien est comprise entre 17 et 33 UI/kg, 3 fois par semaine par voie intraveineuse. La posologie maximale ne doit pas excéder 200 UI/kg 3 fois par semaine.</p> <p><u>Traitement de l'anémie induite par la chimiothérapie :</u></p> <p>L'époétine alfa doit être administrée par voie sous-cutanée aux patients atteints d'anémie (taux d'hémoglobine \leq 10 g/dL [6,2 mmol/L], par ex.). 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.</p> <p>En raison de la variabilité intra-patient, il peut arriver occasionnellement que des taux d'hémoglobine supérieurs ou inférieurs au taux souhaité soient observés. Cette variabilité du taux d'hémoglobine doit être gérée en ajustant la dose de façon à le maintenir dans une marge cible de 10 g/dL (6,2 mmol/L) à 12 g/dL (7,5 mmol/L). Tout taux d'hémoglobine durablement supérieur à 12 g/dL (7,5 mmol/L) doit être évité ; les recommandations de conduite à tenir en cas de taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dL (7,5 mmol/L) sont décrites ci-dessous.</p> <p>Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de s'assurer que la plus faible dose d'époétine alfa possible soit utilisée et permette de contrôler convenablement les symptômes de l'anémie.</p>	<p>semaine par voie intraveineuse, suivie si nécessaire d'une augmentation de la posologie de 25 UI/kg (3 fois par semaine) jusqu'à atteindre le but désiré (par palier d'au moins 4 semaines).</p> <p>Phase d'entretien : La posologie est ajustée de façon à maintenir l'hémoglobine au taux désiré : Hb comprise entre 10 et 12 g/dL (6,2-7,5 mmol/L). La dose d'entretien est comprise entre 17 et 33 UI/kg, 3 fois par semaine par voie intraveineuse. La posologie maximale ne doit pas excéder 200 UI/kg 3 fois par semaine.</p> <p><u>Anémie induite par la chimiothérapie :</u></p> <p>L'époétine alfa doit être administrée par voie sous-cutanée aux patients atteints d'anémie (taux d'hémoglobine \leq 10 g/dL [6,2 mmol/L], par ex.). 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.</p> <p>En raison de la variabilité intra-patient, il peut arriver occasionnellement que des taux d'hémoglobine supérieurs ou inférieurs au taux souhaité soient observés. Cette variabilité du taux d'hémoglobine doit être gérée en ajustant la dose de façon à le maintenir dans une marge cible de 10 g/dL (6,2 mmol/L) à 12 g/dL (7,5 mmol/L). Tout taux d'hémoglobine durablement supérieur à 12 g/dL (7,5 mmol/L) doit être évité ; les recommandations de conduite à tenir en cas de taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dL (7,5 mmol/L) sont décrites ci-dessous.</p>
--	--	--

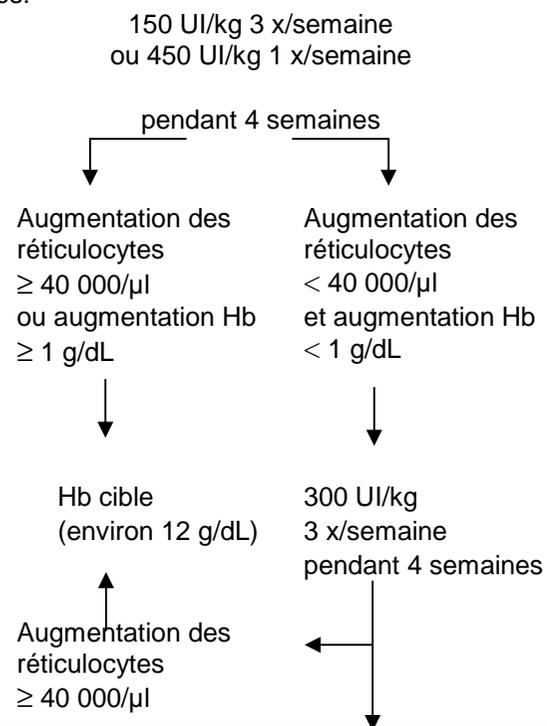
l'anémie. L'époétine alfa doit être administrée pendant encore un mois après la fin de la chimiothérapie.

La dose initiale est de 150 UI/kg par voie sous-cutanée 3 fois par semaine. Alternativement, l'époétine alfa doit être administrée par voie sous-cutanée à la dose initiale de 450 UI/kg 1 fois par semaine.

- Si l'hémoglobine a augmenté d'au moins 1 g/dL (0,62 mmol/L) ou si les réticulocytes ont 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.

[...]

Le schéma posologique recommandé est décrit ci-après:



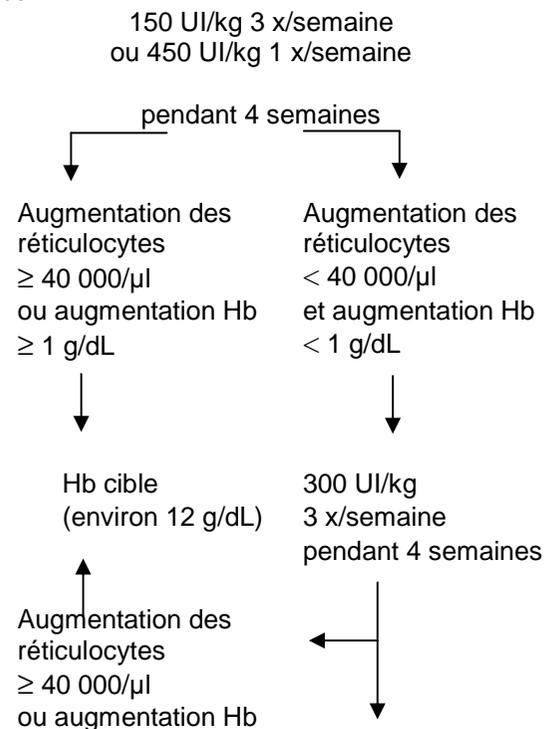
L'époétine alfa doit être administrée pendant encore un mois après la fin de la chimiothérapie.

La dose initiale est de 150 UI/kg par voie sous-cutanée 3 fois par semaine. Alternativement, l'époétine alfa doit être administrée par voie sous-cutanée à la dose initiale de 450 UI/kg 1 fois par semaine.

- Si l'hémoglobine a augmenté d'au moins 1 g/dL (0,62 mmol/L) ou si les réticulocytes ont 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.

[...]

Le schéma posologique recommandé est décrit ci-après:



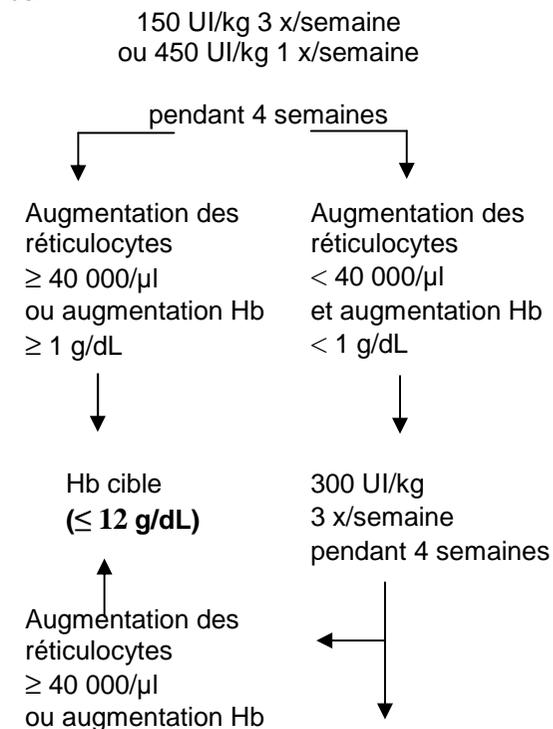
L'époétine alfa doit être administrée pendant encore un mois après la fin de la chimiothérapie.

La dose initiale est de 150 UI/kg par voie sous-cutanée 3 fois par semaine. Alternativement, l'époétine alfa doit être administrée par voie sous-cutanée à la dose initiale de 450 UI/kg 1 fois par semaine.

- Si l'hémoglobine a augmenté d'au moins 1 g/dL (0,62 mmol/L) ou si les réticulocytes ont 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.

[...]

Le schéma posologique recommandé est décrit ci-après:



<p>ou augmentation Hb ≥ 1 g/dL</p> <p style="text-align: center;">Augmentation des réticulocytes < 40 000/μl et augmentation Hb < 1 g/dL ↓ Arrêt du traitement</p> <p>Ajustement posologique pour maintenir le taux d'hémoglobine entre 10 g/dL et 12 g/dL :</p> <p>Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dL (1,25 mmol/L) par mois ou si le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dL (7,5 mmol/L), la dose doit être réduite d'environ 25 à 50 %. Si le taux d'hémoglobine dépasse 13 g/dL (8,1 mmol/L), le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que ce taux redescende en dessous de 12 g/dL (7,5 mmol/L) après quoi le traitement par l'époétine alfa pourra être réinstauré à une dose de 25 % inférieure.</p> <p><u>Transfusion autologue programmée chez les patients adultes devant subir une intervention chirurgicale :</u></p> <p>Binocrit doit être administré par voie intraveineuse. Au moment du don de sang, Binocrit doit être administré une fois la procédure de don terminée. Les patients légèrement anémiques (hématocrite de 33-39 %) nécessitant un prélèvement préalable de ≥ 4 unités sanguines doivent être traités par Binocrit à la dose de 600 UI/kg de masse</p>	<p>≥ 1 g/dL</p> <p style="text-align: center;">Augmentation des réticulocytes < 40 000/μl et augmentation Hb < 1 g/dL Arrêt du traitement</p> <p>Ajustement posologique pour maintenir le taux d'hémoglobine entre 10 g/dL et 12 g/dL (6,2–7,5 mmol/L) :</p> <p>Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dL (1,25 mmol/L) par mois ou si le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dL (7,5 mmol/L), la dose doit être réduite d'environ 25 à 50 %. Si le taux d'hémoglobine dépasse 13 g/dL (8,1 mmol/L), le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que ce taux redescende en dessous de 12 g/dL (7,5 mmol/L) après quoi le traitement par l'époétine alfa pourra être réinstauré à une dose de 25 % inférieure.</p> <p><u>Transfusion autologue programmée chez les patients adultes devant subir une intervention chirurgicale :</u></p> <p>Binocrit doit être administré par voie intraveineuse. Au moment du don de sang, Binocrit doit être administré une fois la procédure de don terminée. Les patients légèrement anémiques (hématocrite de 33-39 %) nécessitant un prélèvement préalable de ≥ 4 unités sanguines doivent être traités par Binocrit à la dose de 600 UI/kg de masse</p>	<p>≥ 1 g/dL</p> <p style="text-align: center;">Augmentation des réticulocytes < 40 000/μl et augmentation Hb < 1 g/dL ↓ Arrêt du traitement</p> <p>Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de s'assurer que la plus faible dose d'époétine alfa possible soit utilisée et permettre de contrôler convenablement les symptômes de l'anémie.</p> <p>Ajustement posologique pour maintenir le taux d'hémoglobine entre 10 g/dL et 12 g/dL (6,2–7,5 mmol/L) :</p> <p>Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dL (1,25 mmol/L) par mois ou si le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dL (7,5 mmol/L), réduire la dose d'époétine alfa d'environ 25 à 50 %. Si le taux d'hémoglobine dépasse 13 g/dL (8,1 mmol/L), le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que ce taux redescende en dessous de 12 g/dL (7,5 mmol/L) après quoi le traitement par l'époétine alfa pourra être réinstauré à une dose de 25 % inférieure.</p> <p><u>Transfusion autologue programmée chez les patients adultes devant subir une intervention chirurgicale :</u></p> <p>Binocrit doit être administré par voie intraveineuse. Au moment du don de sang, Binocrit doit être administré une fois la procédure de don terminée. Les patients légèrement anémiques (hématocrite de 33-39 %) nécessitant un prélèvement préalable de ≥ 4 unités sanguines doivent être traités par Binocrit à la dose de 600 UI/kg de masse</p>
---	---	--

<p>corporelle deux fois par semaine pendant 3 semaines avant l'intervention chirurgicale.</p> <p>Tous les patients traités par Binocrit doivent recevoir une supplémentation en fer adéquat (par ex., 200 mg de fer élémentaire par voie orale chaque jour) pendant toute la durée du traitement. L'administration du complément en fer doit être instaurée dès que possible, et même plusieurs semaines avant d'entamer le prélèvement du sang autologue, afin d'atteindre des niveaux élevés de réserves en fer avant le début du traitement par Binocrit.</p> <p><u>Traitement des patients adultes devant bénéficier d'une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée :</u></p> <p>La voie sous-cutanée doit être utilisée. La dose recommandée est de 600 UI/kg d'époétine alfa, une fois par semaine pendant les 3 semaines précédant l'intervention chirurgicale (jours J21, J14 et J7), ainsi que le jour de l'intervention (jour J). Dans le cas où le délai avant l'intervention doit être réduit pour des raisons médicales à moins de 3 semaines, l'époétine alfa doit être administrée 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. Lors du bilan hématologique préopératoire, si le taux d'hémoglobine atteint 15 g/dL (9,38 mmol/L) ou plus, l'administration d'époétine alfa doit être interrompue et les doses ultérieures initialement prévues ne doivent pas être</p>	<p>corporelle deux fois par semaine pendant 3 semaines avant l'intervention chirurgicale.</p> <p>Tous les patients traités par Binocrit doivent recevoir une supplémentation en fer adéquat (par ex., 200 mg de fer élémentaire par voie orale chaque jour) pendant toute la durée du traitement. L'administration du complément en fer doit être instaurée dès que possible, et même plusieurs semaines avant d'entamer le prélèvement du sang autologue, afin d'atteindre des niveaux élevés de réserves en fer avant le début du traitement par Binocrit.</p> <p><u>Traitement des patients adultes devant bénéficier d'une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée :</u></p> <p>La voie sous-cutanée doit être utilisée. La dose recommandée est de 600 UI/kg d'époétine alfa, une fois par semaine pendant les 3 semaines précédant l'intervention chirurgicale (jours J21, J14 et J7), ainsi que le jour de l'intervention (jour J). Dans le cas où le délai avant l'intervention doit être réduit pour des raisons médicales à moins de 3 semaines, l'époétine alfa doit être administrée 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. Lors du bilan hématologique préopératoire, si le taux d'hémoglobine atteint 15 g/dL (9,38 mmol/L) ou plus, l'administration d'époétine alfa doit être interrompue et les doses ultérieures initialement prévues ne doivent pas être</p>	<p>corporelle 2 fois par semaine pendant 3 semaines avant l'intervention chirurgicale. En utilisant cette posologie, il a été possible de recueillir ≥ 4 unités sanguines chez 81 % des patients traités par l'époétine alfa, contre 37 % des patients recevant le placebo. 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.</p> <p>Tous les patients traités par Binocrit doivent recevoir une supplémentation en fer adéquat (par ex., 200 mg de fer élémentaire par voie orale chaque jour) pendant toute la durée du traitement. L'administration du complément en fer doit être instaurée dès que possible, et même plusieurs semaines avant d'entamer le prélèvement du sang autologue, afin d'atteindre des niveaux élevés de réserves en fer avant le début du traitement par Binocrit.</p> <p><u>Patients adultes devant bénéficier d'une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée :</u></p> <p>La voie sous-cutanée doit être utilisée. La dose recommandée est de 600 UI/kg d'époétine alfa, 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 J). Dans le cas où le délai avant l'intervention doit être réduit pour des raisons médicales à moins de 3 semaines, l'époétine alfa doit être administrée 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. Lors du bilan hématologique préopératoire, si le taux d'hémoglobine atteint 15 g/dL (9,38 mmol/L) ou plus, l'administration d'époétine alfa doit être interrompue et les doses ultérieures initialement prévues ne doivent pas être</p>
---	---	---

<p>administrées. [...]</p> <p><u>Mode d'administration</u></p> <p>Binocrit est un produit stérile, mais sans conservateur, destiné strictement à un usage unique. Administrer la quantité requise. Ce médicament ne doit pas être administré en perfusion intraveineuse, ni en mélange avec d'autres médicaments.</p> <p><i>Injection par voie intraveineuse</i> : 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. Une injection plus lente est préférable chez les patients qui réagissent au traitement par des symptômes pseudo-grippaux.</p> <p><i>Injection par voie sous-cutanée</i> : 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 se font au niveau des cuisses ou de la paroi abdominale antérieure.</p>	<p>administrées. [...]</p> <p><u>Mode d'administration</u></p> <p>Binocrit est un produit stérile, mais sans conservateur, destiné strictement à un usage unique. Administrer la quantité requise. Ce médicament ne doit pas être administré en perfusion intraveineuse, ni en mélange avec d'autres médicaments.</p> <p><i>Injection par voie intraveineuse</i> : 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. Une injection plus lente est préférable chez les patients qui réagissent au traitement par des symptômes pseudo-grippaux.</p> <p><i>Injection par voie sous-cutanée</i> : 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 se font au niveau des cuisses ou de la paroi abdominale antérieure.</p>	<p>administrées. [...]</p> <p><u>Mode d'administration</u></p> <p>Comme avec tout autre produit injectable, vérifier que la solution ne contient pas de particules et n'a pas changé de couleur. Binocrit est un produit stérile, mais sans conservateur, destiné strictement à un usage unique. Administrer la quantité requise. Ce médicament ne doit pas être administré en perfusion intraveineuse, ni en mélange avec d'autres médicaments (voir rubrique 6.6 pour plus d'informations).</p> <p><i>Injection par voie intraveineuse</i> : 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. Une injection plus lente est préférable chez les patients qui réagissent au traitement par des symptômes pseudo-grippaux.</p> <p><i>Injection par voie sous-cutanée</i> : 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 se font 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 Binocrit par voie sous-cutanée en toute sécurité et avec efficacité, des instructions sur la dose et le mode d'administration appropriés doivent être</p>
--	--	---

<p><u>4.3 Contre-indications</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. - Les patients ayant développé une érythroblastopénie à la suite d'un traitement par une érythropoïétine ne doivent pas être traités par Binocrit ou par toute autre érythropoïétine (voir rubrique 4.4, « Erythroblastopénies »). - Hypertension non contrôlée. - Patients qui, quelle qu'en soit la raison, ne peuvent pas recevoir une prophylaxie anti-thrombotique appropriée. <p>L'utilisation d'époétine alfa dans l'indication « augmenter les dons de sang autologue » est contre indiquée</p> <ul style="list-style-type: none"> - chez les patients ayant connu un infarctus du myocarde ou un AVC pendant 1 mois précédent le traitement. - ou en cas d'angor instable - ou en cas de risque accru de thrombose veineuse profonde, par exemple en cas d'antécédents d'affection thromboembolique veineuse. <p>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 d'époétine alfa est contre-indiquée en cas de pathologie vasculaire sévère coronarienne, carotidienne, des artères périphériques, ou cérébrale, y compris chez les</p>	<p><u>4.3 Contre-indications</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. - Les patients ayant développé une érythroblastopénie à la suite d'un traitement par une érythropoïétine ne doivent pas être traités par Binocrit ou par toute autre érythropoïétine (voir rubrique 4.4, « Erythroblastopénies »). - Hypertension non contrôlée. - Patients qui, quelle qu'en soit la raison, ne peuvent pas recevoir une prophylaxie anti-thrombotique appropriée. <p>L'utilisation d'époétine alfa dans l'indication « augmenter les dons de sang autologue » est contre indiquée</p> <ul style="list-style-type: none"> - chez les patients ayant connu un infarctus du myocarde ou un AVC pendant 1 mois précédent le traitement. - ou en cas d'angor instable - ou en cas de risque accru de thrombose veineuse profonde, par exemple en cas d'antécédents d'affection thromboembolique veineuse. <p>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 d'époétine alfa 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</p>	<p>fournies. Les « Instructions pour pratiquer soi-même les injections » de Binocrit se trouvent à la fin de la notice.</p> <p><u>4.3 Contre-indications</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 Binocrit ou par toute autre érythropoïétine (voir rubrique 4.4, « Erythroblastopénies »). - Hypertension non contrôlée. - Patients chirurgicaux qui, quelle qu'en soit la raison, ne peuvent pas recevoir une prophylaxie anti-thrombotique appropriée. - Toutes les contre-indications associées aux programmes de prélèvement autologue différé doivent être respectés chez les patients recevant une supplémentation en époétine alfa. <p>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 d'époétine alfa 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</p>
---	---	--

<p>patients ayant des antécédents récents d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral.</p> <p><u>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</u></p> <p>[...]</p> <p>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. Il est conseillé de surveiller la numération plaquettaire à intervalles réguliers pendant les 8 premières semaines de traitement.</p> <p>[...]</p> <p>Chez les patients cancéreux, tous ces autres facteurs d'anémie mentionnés doivent également être soigneusement examinés avant de décider d'augmenter la posologie de l'époétine alfa.</p> <p>Les Bonnes pratiques de gestion du sang doivent toujours être appliquées dans le contexte chirurgical.</p> <p><u>Erythroblastopénies</u></p> <p>Des érythroblastopénies avec anticorps ont été rapportées dans de très rares cas après plusieurs mois ou années de traitement par époétine par voie</p>	<p>du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral.</p> <p><u>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</u></p> <p>[...]</p> <p>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. Il est conseillé de surveiller la numération plaquettaire à intervalles réguliers pendant les 8 premières semaines de traitement.</p> <p>[...]</p> <p>Chez les patients cancéreux, tous ces autres facteurs d'anémie mentionnés doivent également être soigneusement examinés avant de décider d'augmenter la posologie de l'époétine alfa.</p> <p>Les Bonnes pratiques de gestion du sang doivent toujours être appliquées dans le contexte chirurgical.</p> <p>Afin d'améliorer la traçabilité des agents stimulant l'érythropoïèse (ESA), le nom de l'ESA administré doit être clairement précisé dans le dossier du patient.</p> <p><u>Erythroblastopénies</u></p> <p>Des érythroblastopénies avec anticorps ont été rapportées dans de très rares cas après plusieurs mois ou années de traitement par époétine par voie</p>	<p>du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral.</p> <p><u>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</u></p> <p>[...]</p> <p>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.</p> <p>[...]</p> <p>Chez les patients cancéreux, tous ces autres facteurs d'anémie mentionnés doivent également être soigneusement examinés avant de décider d'augmenter la posologie de l'époétine alfa.</p> <p>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.</p> <p>Afin d'améliorer la traçabilité des agents stimulant l'érythropoïèse (ESA), le nom de l'ESA administré doit être clairement précisé dans le dossier du patient.</p> <p>Un changement d'ESA chez un patient doit être effectué exclusivement sous surveillance appropriée.</p> <p><u>Erythroblastopénies</u></p> <p>Des érythroblastopénies avec anticorps ont été rapportées dans de très rares cas après plusieurs mois ou années de traitement par époétine par voie</p>
--	---	--

<p>sous-cutanée. Chez les patients présentant une perte soudaine d'efficacité définie par une baisse de l'hémoglobine (de 1 à 2 g/dL par mois), avec augmentation des besoins transfusionnels, une numération des réticulocytes devra être réalisée et les causes habituelles de non-réponse (par exemple carence en fer, acide folique ou vitamine B₁₂, intoxication à l'aluminium, infection ou inflammation, pertes sanguines et hémolyse) devront être recherchées.</p> <p>Si le taux de réticulocytes corrigé en fonction de l'anémie (c'est-à-dire l'index réticulocytaire) est faible (<20 000)/mm³ ou < 20 000/microlitre ou < 0,5 %), les plaquettes et les leucocytes étant normaux, et si aucune autre cause de perte d'efficacité n'a été trouvée, des anticorps anti-érythropoïétine devront être recherchés et une ponction médullaire devra être envisagée pour confirmer le diagnostic d'érythroblastopénie. Si une érythroblastopénie avec anticorps anti-érythropoïétine est suspectée le traitement par Abseamed doit être immédiatement interrompu. Aucun traitement par une autre érythropoïétine ne devra être débuté en raison du risque de réaction croisée. Un traitement adapté, tel que des transfusions sanguines, pourra être envisagé au besoin.</p> <p>L'apparition d'une diminution paradoxale du taux d'hémoglobine et d'une anémie sévère associée à de faibles numérations des réticulocytes impose d'arrêter le traitement par</p>	<p>sous-cutanée. 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, acide folique ou vitamine B₁₂, intoxication à l'aluminium, infection ou inflammation, pertes sanguines et hémolyse) devront être recherchées.</p> <p>Si le taux de réticulocytes corrigé en fonction de l'anémie (c'est-à-dire l'index réticulocytaire) est faible (<20 000)/mm³ ou < 20 000/microlitre ou < 0,5 %), les plaquettes et les leucocytes étant normaux, et si aucune autre cause de perte d'efficacité n'a été trouvée, des anticorps anti-érythropoïétine devront être recherchés et une ponction médullaire devra être envisagée pour confirmer le diagnostic d'érythroblastopénie. Si une érythroblastopénie avec anticorps anti-érythropoïétine est suspectée le traitement par Abseamed doit être immédiatement interrompu. Aucun traitement par une autre érythropoïétine ne devra être débuté en raison du risque de réaction croisée. Un traitement adapté, tel que des transfusions sanguines, pourra être envisagé au besoin.</p> <p>L'apparition d'une diminution paradoxale du taux d'hémoglobine et d'une anémie sévère associée à de faibles numérations des réticulocytes impose d'arrêter le traitement par l'époétine et de</p>	<p>sous-cutanée, principalement chez des patients atteints d'insuffisance rénale chronique. Des cas ont également été rapportés lors de l'utilisation concomitante d'époétines chez des patients atteints d'hépatite C traités par interféron et ribavirine. Binocrit n'a pas été approuvé dans le cadre de la prise en charge de l'anémie associée à l'hépatite C.</p> <p>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, acide folique ou vitamine B₁₂, intoxication à l'aluminium, infection ou inflammation, pertes sanguines et hémolyse) devront être recherchées.</p> <p>L'apparition d'une diminution paradoxale du taux d'hémoglobine et d'une anémie sévère associée à</p>
--	---	---

l'époétine et de rechercher des anticorps anti-érythropoïétine. De tels cas ont été signalés chez des patients atteints d'hépatite C traités par interféron et ribavirine, lors de l'utilisation concomitante d'époétines. Les époétines n'ont pas été approuvées dans le cadre de la prise en charge de l'anémie associée à l'hépatite C.

Patients en insuffisance rénale chronique

Les données concernant l'immunogénicité en cas d'administration par voie sous-cutanée de Binocrit chez les patients à risque d'érythroblastopénie avec anticorps, c-à-d. les patients atteints d'anémie rénale, sont insuffisantes. Le médicament doit donc être administré par voie intraveineuse chez ces patients.

Chez les patients en insuffisance rénale chronique, le taux d'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, le taux d'hémoglobine à la dose d'entretien ne doit pas dépasser la limite supérieure du taux d'hémoglobine cible recommandée dans la rubrique 4.2. Lors des essais cliniques, un risque accru de décès et d'événements cardiovasculaires graves a été observé lorsque des agents stimulant l'érythropoïèse (ESA) ont été administrés avec pour cible un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dL (7,5 mmol/L).

rechercher des anticorps anti-érythropoïétine. De tels cas ont été signalés chez des patients atteints d'hépatite C traités par interféron et ribavirine, lors de l'utilisation concomitante d'époétines. Les époétines n'ont pas été approuvées dans le cadre de la prise en charge de l'anémie associée à l'hépatite C.

Patients en insuffisance rénale chronique

Les données concernant l'immunogénicité en cas d'administration par voie sous-cutanée de Binocrit chez les patients à risque d'érythroblastopénie avec anticorps, c-à-d. les patients atteints d'anémie rénale, sont insuffisantes. Le médicament doit donc être administré par voie intraveineuse chez ces patients.

Chez les patients en insuffisance rénale chronique, le taux d'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, le taux d'hémoglobine à la dose d'entretien ne doit pas dépasser la limite supérieure du taux d'hémoglobine cible recommandée dans la rubrique 4.2. Lors des essais cliniques, un risque accru de décès et d'événements cardiovasculaires graves a été observé lorsque des agents stimulant l'érythropoïèse (ESA) ont été administrés avec pour cible un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dL (7,5 mmol/L).

de faibles numérations des réticulocytes impose d'arrêter le traitement par **Binocrit** 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

Les données concernant l'immunogénicité en cas d'administration par voie sous-cutanée de Binocrit chez les patients à risque d'érythroblastopénie avec anticorps, c-à-d. les patients atteints d'anémie rénale, sont insuffisantes. Le médicament doit donc être administré par voie intraveineuse chez ces patients.

Chez les patients en insuffisance rénale chronique, le taux d'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.

Taux d'hémoglobine

Chez les patients en insuffisance rénale chronique, le taux d'hémoglobine à la dose d'entretien ne doit pas dépasser la limite supérieure du taux d'hémoglobine cible recommandée dans la rubrique 4.2. Lors des essais cliniques, un risque accru de décès, d'événements cardiovasculaires graves ou d'événements cérébro-vasculaires, incluant les accidents vasculaires cérébraux a été observé lorsque des ESA ont été administrés avec pour cible un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dL (7,5 mmol/L).

<p>Les essais cliniques contrôlés n'ont pas montré d'effets bénéfiques significatifs attribuables à l'administration des époétines lorsque le taux d'hémoglobine dépassait le niveau nécessaire au contrôle des symptômes de l'anémie et pour éviter une transfusion sanguine.</p> <p>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. La correction de l'anémie peut entraîner une augmentation de l'appétit et de l'apport en potassium et en protéine. Il peut s'avérer nécessaire d'ajuster périodiquement les modalités de prescription de la dialyse pour maintenir l'urée, la créatinine et le potassium dans les limites désirées. L'ionogramme sanguin doit être contrôlé chez les insuffisants rénaux chroniques. En cas d'hyperkaliémie (ou d'augmentation de la kaliémie), l'arrêt de l'administration d'époétine alfa de l'hyperkaliémie doit être envisagé.</p> <p>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.</p> <p>D'après les données disponibles à ce jour, la correction de l'anémie par époétine alfa chez les patients insuffisants rénaux non encore dialysés n'accélère pas l'évolution de l'insuffisance rénale.</p>	<p>Les essais cliniques contrôlés n'ont pas montré d'effets bénéfiques significatifs attribuables à l'administration des époétines lorsque le taux d'hémoglobine dépassait le niveau nécessaire au contrôle des symptômes de l'anémie et pour éviter une transfusion sanguine.</p> <p>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. La correction de l'anémie peut entraîner une augmentation de l'appétit et de l'apport en potassium et en protéine. Il peut s'avérer nécessaire d'ajuster périodiquement les modalités de prescription de la dialyse pour maintenir l'urée, la créatinine et le potassium dans les limites désirées. L'ionogramme sanguin doit être contrôlé chez les insuffisants rénaux chroniques. En cas d'hyperkaliémie (ou d'augmentation de la kaliémie), l'arrêt de l'administration d'époétine alfa de l'hyperkaliémie doit être envisagé.</p> <p>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.</p> <p>D'après les données disponibles à ce jour, la correction de l'anémie par époétine alfa chez les patients insuffisants rénaux non encore dialysés n'accélère pas l'évolution de l'insuffisance rénale.</p>	<p>Les essais cliniques contrôlés n'ont pas montré d'effets bénéfiques significatifs attribuables à l'administration des époétines lorsque le taux d'hémoglobine dépassait le niveau nécessaire au contrôle des symptômes de l'anémie et pour éviter une transfusion sanguine.</p> <p>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.</p> <p>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 insuffisants rénaux chroniques. 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 du taux sérique de potassium.</p> <p>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.</p> <p>D'après les données disponibles à ce jour, la correction de l'anémie par époétine alfa chez les patients insuffisants rénaux non encore dialysés n'accélère pas l'évolution de l'insuffisance rénale.</p>
--	--	--

<p><u>Patients cancéreux adultes présentant une anémie symptomatique et recevant une chimiothérapie</u></p> <p>[...]</p> <p>Afin de limiter au maximum les risques de survenue d'événements thrombotiques, le taux d'hémoglobine et son augmentation ne doivent pas dépasser les limites indiquées dans la rubrique 4.2. Une augmentation de l'incidence des événements vasculaires thrombotiques (EVT) ayant été observée chez les patients cancéreux recevant des agents stimulant l'érythropoïèse (voir rubrique 4.8), ce risque doit être soigneusement évalué au regard du bénéfice de ce traitement (par époétine alfa), particulièrement chez les patients cancéreux présentant un risque accru d'événements vasculaires thrombotiques, comme en cas d'obésité ou d'antécédents d'EVT (par exemple, de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire). Une étude de recherche (étude BEST) menée chez des femmes atteintes de cancers du sein métastatiques a été mise au point pour déterminer si le traitement par l'époétine alfa allant au-delà de la correction de l'anémie pouvait améliorer l'issue du traitement. Lors de cette étude, l'incidence des accidents thromboemboliques fatals a été plus élevée chez les patientes sous époétine alfa que chez celles recevant le placebo (voir la rubrique 5.1).</p>	<p><u>Patients cancéreux adultes présentant une anémie symptomatique et recevant une chimiothérapie</u></p> <p>[...]</p> <p>Afin de limiter au maximum les risques de survenue d'événements thrombotiques, le taux d'hémoglobine et son augmentation ne doivent pas dépasser les limites indiquées dans la rubrique 4.2. Une augmentation de l'incidence des événements vasculaires thrombotiques (EVT) ayant été observée chez les patients cancéreux recevant des agents stimulant l'érythropoïèse (voir rubrique 4.8), ce risque doit être soigneusement évalué au regard du bénéfice de ce traitement (par époétine alfa), particulièrement chez les patients cancéreux présentant un risque accru d'événements vasculaires thrombotiques, comme en cas d'obésité ou d'antécédents d'EVT (par exemple, de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire). Une étude de recherche (étude BEST) menée chez des femmes atteintes de cancers du sein métastatiques a été mise au point pour déterminer si le traitement par l'époétine alfa allant au-delà de la correction de l'anémie pouvait améliorer l'issue du traitement. Lors de cette étude, l'incidence des accidents thromboemboliques fatals a été plus élevée chez les patientes sous époétine alfa que chez celles recevant le placebo (voir la rubrique 5.1).</p>	<p><u>Traitement des patients présentant une anémie induite par la chimiothérapie</u></p> <p>[...]</p> <p>Une augmentation de l'incidence des événements vasculaires thrombotiques (EVT) ayant été observée chez les patients cancéreux recevant des agents stimulant l'érythropoïèse (voir rubrique 4.8), ce risque doit être soigneusement évalué au regard du bénéfice de ce traitement (par époétine alfa), particulièrement chez les patients cancéreux présentant un risque accru d'événements vasculaires thrombotiques, comme en cas d'obésité ou d'antécédents d'EVT (par exemple, de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire). Une étude de recherche (étude BEST) menée chez des femmes atteintes de cancers du sein métastatiques a été mise au point pour déterminer si le traitement par l'époétine alfa allant au-delà de la correction de l'anémie pouvait améliorer l'issue du traitement. Lors de cette étude, l'incidence des accidents thromboemboliques fatals a été plus élevée chez les patientes sous époétine alfa que chez celles recevant le placebo (voir la rubrique 5.1).</p>
<p><u>Transfusion autologue programmée chez les patients adultes devant subir une intervention chirurgicale</u></p> <p>[...]</p> <p><u>Patients adultes devant bénéficier d'une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée</u></p>	<p><u>Transfusion autologue programmée chez les patients adultes devant subir une intervention chirurgicale</u></p> <p>[...]</p> <p><u>Patients adultes devant bénéficier d'une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée</u></p>	<p><u>Transfusion autologue programmée chez les patients devant subir une intervention chirurgicale</u></p> <p>[...]</p> <p><u>Patients adultes devant bénéficier d'une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée</u></p>

<p>Chez les patients devant bénéficier d'une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée, la cause de l'anémie doit être établie et traitée, si possible avant l'instauration du traitement par époétine alfa. Les événements thromboemboliques peuvent constituer un risque pour cette population, risque qui doit être soigneusement évalué au regard du bénéfice potentiel du traitement chez ces patients.</p> <p>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 le taux d'hémoglobine initial est supérieur 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 le taux d'hémoglobine initial est supérieur à 13 g/dL (>8,1 mmol/L).</p> <p><u>Excipients</u></p> <p>Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par seringue préremplie, c'est-à-dire qu'il est pratiquement « exempt de sodium ».</p> <p><u>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction</u></p> <p>[...]</p> <p><u>4.6 Grossesse et allaitement</u></p>	<p>Chez les patients devant bénéficier d'une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée, la cause de l'anémie doit être établie et traitée, si possible avant l'instauration du traitement par époétine alfa. Les événements thromboemboliques peuvent constituer un risque pour cette population, risque qui doit être soigneusement évalué au regard du bénéfice potentiel du traitement chez ces patients.</p> <p>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 le taux d'hémoglobine initial est supérieur 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 le taux d'hémoglobine initial est supérieur à 13 g/dL (>8,1 mmol/L).</p> <p><u>Excipients</u></p> <p>Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par seringue préremplie, c'est-à-dire qu'il est pratiquement « exempt de sodium ».</p> <p><u>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction</u></p> <p>[...]</p> <p><u>4.6 Grossesse et allaitement</u></p>	<p>Chez les patients devant bénéficier d'une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée, la cause de l'anémie doit être établie et traitée, si possible avant l'instauration du traitement par époétine alfa. Les événements thromboemboliques peuvent constituer un risque pour cette population, risque qui doit être soigneusement évalué au regard du bénéfice potentiel du traitement chez ces patients.</p> <p>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 le taux d'hémoglobine initial est supérieur 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 le taux d'hémoglobine initial est supérieur à 13 g/dL (>8,1 mmol/L).</p> <p><u>Excipients</u></p> <p>Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par seringue préremplie, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».</p> <p><u>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction</u></p> <p>[...]</p> <p><u>4.6 Fécondité, grossesse et allaitement</u></p>
---	---	--

<p>Il n'existe aucune étude suffisamment pertinente et contrôlée concernant l'utilisation d'époétine alfa chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).</p> <p>En conséquence :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chez l'insuffisant rénal chronique, Abseamed ne doit être utilisé en cas de 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 ou d'allaitement chez des patientes devant subir une intervention chirurgicale avec transfusion autologue programmée. 	<p>Il n'existe aucune étude suffisamment pertinente et contrôlée concernant l'utilisation d'époétine alfa chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).</p> <p>En conséquence :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chez l'insuffisant rénal chronique, Abseamed ne doit être utilisé en cas de 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 ou d'allaitement chez des patientes devant subir une intervention chirurgicale avec transfusion autologue programmée. 	<p><u>Grossesse</u></p> <p>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.).</p> <p>En conséquence :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chez les patientes en insuffisance rénale chronique, Binocrit ne doit être utilisé 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. <p><u>Allaitement</u></p> <p>On ne sait pas si l'époétine alfa exogène est excrétée dans le lait maternel.</p> <p>L'époétine alfa doit être utilisée avec précaution chez les femmes qui allaitent. Une décision doit être prise soit de poursuivre/d'interrompre l'allaitement soit de poursuivre/d'interrompre le 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.</p> <p>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.</p> <p><u>Fécondité</u></p> <p>Aucune donnée sur la fécondité n'est disponible.</p>
--	--	--

<p><u>4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</u></p> <p>Binocrit n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.</p> <p><u>4.8 Effets indésirables</u></p> <p><u>Généralités</u></p> <p>Chez les patients cancéreux et les patients en insuffisance rénale chronique, la réaction indésirable la plus fréquente pendant le traitement par l'époétine alfa est une élévation de la pression artérielle fonction de la dose ou une aggravation d'une hypertension existante. [...]</p> <p>Les fréquences sont définies ainsi : 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).</p> <p>Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.</p> <p><u>Affections du système nerveux</u></p> <p>Très fréquent : Céphalées (patients cancéreux) Fréquent : Crises convulsives (patients en insuffisance rénale chronique), Céphalées (patients en insuffisance rénale chronique)</p> <p>Peu fréquent : Hémorragie cérébrale², Crises convulsives (patients cancéreux) Fréquence indéterminée : Accident vasculaire cérébral², Encéphalopathie hypertensive, Accident</p>	<p><u>4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</u></p> <p>Binocrit n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.</p> <p><u>4.8 Effets indésirables</u></p> <p><u>Généralités</u></p> <p>Chez les patients cancéreux et les patients en insuffisance rénale chronique, la réaction indésirable la plus fréquente pendant le traitement par l'époétine alfa est une élévation de la pression artérielle fonction de la dose ou une aggravation d'une hypertension existante. [...]</p> <p>Les fréquences sont définies ainsi : 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).</p> <p>Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.</p> <p><u>Affections du système nerveux</u></p> <p>Très fréquent : Céphalées (patients cancéreux) Fréquent : Crises convulsives (patients en insuffisance rénale chronique), Céphalées (patients en insuffisance rénale chronique)</p> <p>Peu fréquent : Hémorragie cérébrale², Crises convulsives (patients cancéreux) Fréquence indéterminée : Accident vasculaire cérébral², Encéphalopathie hypertensive, Accident</p>	<p><u>4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</u></p> <p>Binocrit n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.</p> <p><u>4.8 Effets indésirables</u></p> <p>Résumé du profil de sécurité</p> <p>Chez les patients cancéreux et les patients en insuffisance rénale chronique, la réaction indésirable la plus fréquente pendant le traitement par l'époétine alfa est une élévation de la pression artérielle fonction de la dose ou une aggravation d'une hypertension existante. [...]</p> <p>Tableau récapitulatif des réactions indésirables</p> <p>Les fréquences sont définies ainsi : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).</p> <p>Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.</p> <p><u>Affections du système nerveux</u></p> <p>Très fréquent : Céphalées (patients cancéreux) Fréquent : Crises convulsives (patients en insuffisance rénale chronique), Céphalées (patients en insuffisance rénale chronique), Accident vasculaire cérébral</p> <p>Peu fréquent : Hémorragie cérébrale², Crises convulsives (patients cancéreux) Fréquence indéterminée : Accident vasculaire cérébral², Encéphalopathie hypertensive , Accident</p>
---	---	--

<p>ischémique transitoire</p> <p>[...]</p> <p><u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u> Très fréquent : Pyrexie (patients cancéreux), Symptômes pseudo-grippaux (patients en insuffisance rénale chronique) Fréquent : Symptômes pseudo-grippaux (patients cancéreux) Fréquence indéterminée : Inefficacité du médicament, Œdème périphérique, Pyrexie (patients en insuffisance rénale chronique), Réaction au site d'injection [...]</p> <p>¹ Réactions dont la fréquence n'a pu être estimée d'après les essais cliniques ² Y compris des cas dont l'issue a été fatale</p> <p><u>Patients en insuffisance rénale chronique</u> Chez les patients en insuffisance rénale chronique, les taux d'hémoglobine supérieurs à 12 g/dL peuvent être associés à un risque accru d'accidents cardiovasculaires, y compris de décès (voir rubrique 4.4). 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.) (voir rubrique 4.4).</p>	<p>ischémique transitoire</p> <p>[...]</p> <p><u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u> Très fréquent : Pyrexie (patients cancéreux), Symptômes pseudo-grippaux (patients en insuffisance rénale chronique) Fréquent : Symptômes pseudo-grippaux (patients cancéreux) Fréquence indéterminée : Inefficacité du médicament, Œdème périphérique, Pyrexie (patients en insuffisance rénale chronique), Réaction au site d'injection [...]</p> <p>¹ Réactions dont la fréquence n'a pu être estimée d'après les essais cliniques ² Y compris des cas dont l'issue a été fatale</p> <p><u>Patients en insuffisance rénale chronique</u> Chez les patients en insuffisance rénale chronique, les taux d'hémoglobine supérieurs à 12 g/dL (7,5 mmol/L) peuvent être associés à un risque accru d'accidents cardiovasculaires, y compris de décès (voir rubrique 4.4). 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.) (voir rubrique 4.4).</p>	<p>ischémique transitoire</p> <p><u>Affections cardiaques</u> Fréquence indéterminée : Infarctus du myocarde [...]</p> <p><u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u> Très fréquent : Pyrexie (patients cancéreux), Symptômes pseudo-grippaux (patients en insuffisance rénale chronique) Fréquent Symptômes pseudo-grippaux (patients cancéreux) Fréquence indéterminée : Inefficacité de la substance, Œdème périphérique, Pyrexie (patients en insuffisance rénale chronique), Réaction au site d'injection. [...]</p> <p>¹ Réactions dont la fréquence n'a pu être estimée d'après les essais cliniques ² Y compris des cas dont l'issue a été fatale</p> <p><u>Description de certaines réactions indésirables</u></p> <p><u>Patients en insuffisance rénale chronique</u> Chez les patients en insuffisance rénale chronique, les taux d'hémoglobine supérieurs à 12 g/dL (7,5 mmol/L) peuvent être associés à un risque accru d'accidents cardiovasculaires, y compris de décès (voir rubrique 4.4). 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.) (voir rubrique 4.4).</p>
--	--	--

Patients cancéreux

Une augmentation de l'incidence des accidents thromboemboliques a été rapportée chez les patients cancéreux recevant des agents stimulant l'érythropoïèse (ESA), y compris l'époétine alfa (voir rubrique 4.4).

Patients devant bénéficier d'une intervention chirurgicale

Chez les patients devant bénéficier d'une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée et présentant un taux d'hémoglobine initial de 10 à 13 g/dL, l'incidence des événements thromboemboliques (dont la plupart étaient des thromboses veineuses profondes), sur l'ensemble des essais cliniques, s'est avérée similaire dans les différents groupes traités par époétine alfa et dans le groupe placebo. Néanmoins, l'expérience clinique est limitée.

Par ailleurs, chez les patients dont le taux d'hémoglobine initial est de > 13 g/dL, la possibilité que le traitement par époétine alfa puisse être associé à une augmentation du risque d'événements thromboemboliques post-opératoires ne peut être exclue.

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 (augmentation critique du taux d'hémoglobine ou d'hématocrite). Une phlébotomie peut être pratiquée si un taux excessif d'hémoglobine ou d'hématocrite est atteint. Tout autre traitement médical nécessaire doit être mis en place.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Patients cancéreux

Une augmentation de l'incidence des accidents thromboemboliques a été rapportée chez les patients cancéreux recevant des agents stimulant l'érythropoïèse (ESA), y compris l'époétine alfa (voir rubrique 4.4).

Patients devant bénéficier d'une intervention chirurgicale

Chez les patients devant bénéficier d'une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée et présentant un taux d'hémoglobine initial de 10 à 13 g/dL (**6,2–8,1 mmol/L**), l'incidence des événements thromboemboliques (dont la plupart étaient des thromboses veineuses profondes), sur l'ensemble des essais cliniques, s'est avérée similaire dans les différents groupes traités par époétine alfa et dans le groupe placebo. Néanmoins, l'expérience clinique est limitée.

Par ailleurs, chez les patients dont le taux d'hémoglobine initial est de > 13 g/dL (**8,1 mmol/L**), la possibilité que le traitement par époétine alfa puisse être associé à une augmentation du risque d'événements thromboemboliques post-opératoires ne peut être exclue.

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 (augmentation critique du taux d'hémoglobine ou d'hématocrite). Une phlébotomie peut être pratiquée si un taux excessif d'hémoglobine ou d'hématocrite est atteint. Tout autre traitement médical nécessaire doit être mis en place.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Patients cancéreux

Une augmentation de l'incidence des accidents thromboemboliques a été rapportée chez les patients cancéreux recevant des agents stimulant l'érythropoïèse (ESA), y compris l'époétine alfa (voir rubrique 4.4).

Patients devant bénéficier d'une intervention chirurgicale

Chez les patients devant bénéficier d'une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée et présentant un taux d'hémoglobine initial de 10 à 13 g/dL (6,2–8,1 mmol/L), l'incidence des événements thromboemboliques (dont la plupart étaient des thromboses veineuses profondes), sur l'ensemble des essais cliniques, s'est avérée similaire dans les différents groupes traités par époétine alfa et dans le groupe placebo. Néanmoins, l'expérience clinique est limitée.

Par ailleurs, chez les patients dont le taux d'hémoglobine initial est de > 13 g/dL (8,1 mmol/L), la possibilité que le traitement par époétine alfa puisse être associé à une augmentation du risque d'événements thromboemboliques post-opératoires ne peut être exclue.

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 un taux excessif d'hémoglobine ou d'hématocrite est atteint. Tout autre traitement médical nécessaire doit être mis en place.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

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

Le poids moléculaire apparent de l'érythropoïétine se situe entre 32 000 et 40 000 daltons. La fraction protéique représente environ 58 % de la molécule et est constituée de 165 acides aminés. Les quatre chaînes glucidiques sont rattachées à la protéine par trois liaisons N-glycosidique et une liaison O-glycosidique. L'époétine alfa obtenue par génie génétique est glycosylée. Sa composition en acides aminés et glucides est identique à celle de l'érythropoïétine endogène humaine isolée des urines de patients anémiques.

Binocrit dispose du degré de pureté le plus élevé actuellement possible. En particulier, aucun résidu de la lignée cellulaire utilisée dans sa production n'est détectable aux concentrations actives chez l'être humain.

L'efficacité biologique de l'époétine alfa a été démontrée grâce aux différents modèles *in vivo* chez l'animal (rats normaux et anémiques, souris ayant une polyglobulie). Après administration d'époétine alfa, la numération érythrocytaire, le taux d'hémoglobine et la numération des

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

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

Le poids moléculaire apparent de l'érythropoïétine se situe entre 32 000 et 40 000 daltons. La fraction protéique représente environ 58 % de la molécule et est constituée de 165 acides aminés. Les quatre chaînes glucidiques sont rattachées à la protéine par trois liaisons N-glycosidique et une liaison O-glycosidique. L'époétine alfa obtenue par génie génétique est glycosylée. Sa composition en acides aminés et glucides est identique à celle de l'érythropoïétine endogène humaine isolée des urines de patients anémiques.

Binocrit dispose du degré de pureté le plus élevé actuellement possible. En particulier, aucun résidu de la lignée cellulaire utilisée dans sa production n'est détectable aux concentrations actives chez l'être humain.

L'efficacité biologique de l'époétine alfa a été démontrée grâce aux différents modèles *in vivo* chez l'animal (rats normaux et anémiques, souris ayant une polyglobulie). Après administration d'époétine alfa, la numération érythrocytaire, le taux d'hémoglobine et la numération des

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres préparations anti-anémiques, code ATC : B03XA01
Binocrit 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 est une glycoprotéine qui stimule la formation des érythrocytes à partir des cellules souches de la moelle osseuse ; elle agit à ce niveau en tant qu'hormone de différenciation et facteur stimulant les mitoses.

Le poids moléculaire apparent de l'érythropoïétine se situe entre 32 000 et 40 000 daltons. La fraction protéique représente environ 58 % de la molécule et est constituée de 165 acides aminés. Les quatre chaînes glucidiques sont rattachées à la protéine par trois liaisons N-glycosidique et une liaison O-glycosidique. L'époétine alfa obtenue par génie génétique est glycosylée. Sa composition en acides aminés et glucides est identique à celle de l'érythropoïétine endogène humaine isolée des urines de patients anémiques.

Binocrit dispose du degré de pureté le plus élevé actuellement possible. En particulier, aucun résidu de la lignée cellulaire utilisée dans sa production n'est détectable aux concentrations actives chez l'être humain.

Effets pharmacodynamiques

L'efficacité biologique de l'époétine alfa a été démontrée grâce aux différents modèles *in vivo* chez l'animal (rats normaux et anémiques, souris ayant une polyglobulie). Après administration d'époétine alfa, la numération érythrocytaire, le taux d'hémoglobine et la numération des

<p>réticulocytes augmentent, de même que le taux d'incorporation du ⁵⁹Fe. Après incubation de cellules nucléées érythroïdes spléniques <i>in vitro</i> avec l'époétine alfa (culture cellulaire de cellules spléniques de souris), il a été observé une augmentation de l'incorporation de la ³H-thymidine.</p> <p>Grâce à des cellules de moelle osseuse humaine en culture, il a pu être démontré que 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.</p> <p>721 patients cancéreux recevant une chimiothérapie sans platine ont été inclus dans 3 études contrôlées contre placebo. Parmi eux, 389 patients présentaient des hémopathies malignes (221 myélomes multiples, 144 lymphomes non hodgkiniens et 24 autres hémopathies malignes) et 332 patients présentaient des tumeurs solides (172 cancers du sein, 64 cancers gynécologiques, 23 cancers du poumon, 22 cancers de la prostate, 21 cancers gastro-intestinaux et 30 cancers d'autres types). Dans 2 larges études ouvertes, 2 697 patients cancéreux recevant une chimiothérapie sans platine ont été inclus ; 1 895 patients présentaient des tumeurs solides (683 cancers du sein, [...])</p> <p>La survie et la progression tumorale ont été étudiées dans le cadre de cinq vastes essais cliniques contrôlés portant au total sur 2 833 patients, dont quatre essais en double aveugle contrôlés contre placebo et un essai ouvert. 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'agents stimulant</p>	<p>réticulocytes augmentent, de même que le taux d'incorporation du ⁵⁹Fe. Après incubation de cellules nucléées érythroïdes spléniques <i>in vitro</i> avec l'époétine alfa (culture cellulaire de cellules spléniques de souris), il a été observé une augmentation de l'incorporation de la ³H-thymidine.</p> <p>Grâce à des cellules de moelle osseuse humaine en culture, il a pu être démontré que 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.</p> <p>721 patients cancéreux recevant une chimiothérapie sans platine ont été inclus dans 3 études contrôlées contre placebo. Parmi eux, 389 patients présentaient des hémopathies malignes (221 myélomes multiples, 144 lymphomes non hodgkiniens et 24 autres hémopathies malignes) et 332 patients présentaient des tumeurs solides (172 cancers du sein, 64 cancers gynécologiques, 23 cancers du poumon, 22 cancers de la prostate, 21 cancers gastro-intestinaux et 30 cancers d'autres types). Dans 2 larges études ouvertes, 2 697 patients cancéreux recevant une chimiothérapie sans platine ont été inclus ; 1 895 patients présentaient des tumeurs solides (683 cancers du sein, [...])</p> <p>La survie et la progression tumorale ont été étudiées dans le cadre de cinq vastes essais cliniques contrôlés portant au total sur 2 833 patients, dont quatre essais en double aveugle contrôlés contre placebo et un essai ouvert. 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'agents stimulant</p>	<p>réticulocytes augmentent, de même que le taux d'incorporation du ⁵⁹Fe. Après incubation de cellules nucléées érythroïdes spléniques <i>in vitro</i> avec l'époétine alfa (culture cellulaire de cellules spléniques de souris), il a été observé une augmentation de l'incorporation de la ³H-thymidine.</p> <p><u>Efficacité et sécurité clinique</u></p> <p>Grâce à des cellules de moelle osseuse humaine en culture, il a pu être démontré que 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.</p> <p>721 patients cancéreux recevant une chimiothérapie sans platine ont été inclus dans 3 études contrôlées contre placebo. Parmi eux, 389 patients présentaient des hémopathies malignes (221 myélomes multiples, 144 lymphomes non hodgkiniens et 24 autres hémopathies malignes) et 332 patients présentaient des tumeurs solides (172 cancers du sein, 64 cancers gynécologiques, 23 cancers du poumon, 22 cancers de la prostate, 21 cancers gastro-intestinaux et 30 cancers d'autres types). Dans 2 larges études ouvertes, 2 697 patients cancéreux recevant une chimiothérapie sans platine ont été inclus ; 1 895 patients présentaient des tumeurs solides (683 cancers du sein, [...])</p> <p>La survie et la progression tumorale ont été étudiées dans le cadre de cinq vastes essais cliniques contrôlés portant au total sur 2 833 patients, dont quatre essais en double aveugle contrôlés contre placebo et un essai ouvert. 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'agents stimulant</p>
--	--	---

<p>l'érythroïèse n'est pas indiquée : anémie touchant des patients cancéreux non traités par chimiothérapie et patients atteints de cancers de la tête et du cou traités par radiothérapie. Dans deux des études, le taux d'hémoglobine cible était de > 13 g/dL ; dans les trois autres études, il était de 12 à 14 g/dL. Dans l'essai ouvert, aucune différence n'a été notée en terme de survie globale entre les patients traités par l'érythroïétine humaine recombinante et les sujets témoins.</p> <p>Dans les quatre essais contrôlés 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 érythroïétine humaine recombinante par comparaison avec les sujets témoins. Les différences d'incidence des thromboses et complications associées entre les sujets recevant l'érythroïétine humaine recombinante et les sujets du groupe témoin ne suffisent pas à expliquer de façon satisfaisante les résultats des essais concernant la survie globale.</p> <p>Un passage en revue systématique a également été appliqué à plus de 9 000 cancéreux participant à 57 essais cliniques.</p> <p>La méta-analyse des données de survie globale a donné un rapport de risque estimé ponctuellement à 1,08 en faveur des sujets témoins (IC à 95 % : 0,99 – 1,18 ; 42 essais et 8 167 patients). Un risque relatif accru d'événements thrombo-emboliques (RR = 1,67 ; IC à 95 % : 1,35 - 2,06 ; 35 essais et 6 769 patients) a été observé chez les patients traités par une érythroïétine humaine recombinante. Il existe un risque accru d'accident</p>	<p>l'érythroïèse n'est pas indiquée : anémie touchant des patients cancéreux non traités par chimiothérapie et patients atteints de cancers de la tête et du cou traités par radiothérapie. Dans deux des études, le taux d'hémoglobine cible était de > 13 g/dL (8,1 mmol/L) ; dans les trois autres études, il était de 12 à 14 g/dL (7,5–8,7 mmol/L). Dans l'essai ouvert, aucune différence n'a été notée en terme de survie globale entre les patients traités par l'érythroïétine humaine recombinante et les sujets témoins.</p> <p>Dans les quatre essais contrôlés 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 érythroïétine humaine recombinante par comparaison avec les sujets témoins. Les différences d'incidence des thromboses et complications associées entre les sujets recevant l'érythroïétine humaine recombinante et les sujets du groupe témoin ne suffisent pas à expliquer de façon satisfaisante les résultats des essais concernant la survie globale.</p> <p>Un passage en revue systématique a également été appliqué à plus de 9 000 cancéreux participant à 57 essais cliniques.</p> <p>La méta-analyse des données de survie globale a donné un rapport de risque estimé ponctuellement à 1,08 en faveur des sujets témoins (IC à 95 % : 0,99 – 1,18 ; 42 essais et 8 167 patients). Un risque relatif accru d'événements thrombo-emboliques (RR = 1,67 ; IC à 95 % : 1,35 - 2,06 ; 35 essais et 6 769 patients) a été observé chez les patients traités par une érythroïétine humaine recombinante. Il existe un risque accru d'accident</p>	<p>l'érythroïèse n'est pas indiquée : anémie touchant des patients cancéreux non traités par chimiothérapie et patients atteints de cancers de la tête et du cou traités par radiothérapie. Dans deux des études, le taux d'hémoglobine cible était de > 13 g/dL (8,1 mmol/L) ; dans les trois autres études, il était de 12 à 14 g/dL (7,5–8,7 mmol/L). Dans l'essai ouvert, aucune différence n'a été notée en termes de survie globale entre les patients traités par l'érythroïétine humaine recombinante et les sujets témoins.</p> <p>Dans les quatre essais contrôlés 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 érythroïétine humaine recombinante par comparaison avec les sujets témoins. Les différences d'incidence des thromboses et complications associées entre les sujets recevant l'érythroïétine humaine recombinante et les sujets du groupe témoin ne suffisent pas à expliquer de façon satisfaisante les résultats des essais concernant la survie globale.</p>
---	---	---

thromboembolique chez les patients cancéreux traités par une érythropoïétine humaine recombinante et l'on ne saurait exclure la possibilité d'un impact négatif sur la survie globale ; Il est difficile de savoir dans quelle mesure ces résultats peuvent s'appliquer à l'administration d'une érythropoïétine humaine recombinante chez les patients cancéreux traités par chimiothérapie avec pour objectif un taux d'hémoglobine inférieur à 13 g/dL car les données passées en revue incluaient peu de patients réunissant ces caractéristiques.

Une analyse des données individuelles a également été réalisée sur plus de 13 900 patients cancéreux (sous chimiothérapie, radiothérapie, chimioradiothérapie ou non traités) participant à 53 essais cliniques contrôlés 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 essais et 13 933 patients) et, chez les patients cancéreux sous chimiothérapie, le rapport de risque de la survie globale a été de 1,04 (IC à 95 % : 0,97 , 1,11 ; 38 essais et 10 441 patients). Les méta-analyses indiquent également de façon cohérente un risque relatif significativement accru d'accident thromboembolique chez les patients cancéreux recevant une érythropoïétine humaine recombinante (voir rubrique 4.4).

thromboembolique chez les patients cancéreux traités par une érythropoïétine humaine recombinante et l'on ne saurait exclure la possibilité d'un impact négatif sur la survie globale ; Il est difficile de savoir dans quelle mesure ces résultats peuvent s'appliquer à l'administration d'une érythropoïétine humaine recombinante chez les patients cancéreux traités par chimiothérapie avec pour objectif un taux d'hémoglobine inférieur à 13 g/dL (**8,1 mmol/L**) car les données passées en revue incluaient peu de patients réunissant ces caractéristiques.

Une analyse des données individuelles a également été réalisée sur plus de 13 900 patients cancéreux (sous chimiothérapie, radiothérapie, chimioradiothérapie ou non traités) participant à 53 essais cliniques contrôlés 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 essais et 13 933 patients) et, chez les patients cancéreux sous chimiothérapie, le rapport de risque de la survie globale a été de 1,04 (IC à 95 % : 0,97 , 1,11 ; 38 essais et 10 441 patients). Les méta-analyses indiquent également de façon cohérente un risque relatif significativement accru d'accident thromboembolique chez les patients cancéreux recevant une érythropoïétine humaine recombinante (voir rubrique 4.4).

Une analyse des données individuelles a également été réalisée sur plus de 13 900 patients cancéreux (sous chimiothérapie, radiothérapie, chimioradiothérapie ou non traités) participant à 53 essais cliniques contrôlés 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 essais et 13 933 patients) et, chez les patients cancéreux sous chimiothérapie, le rapport de risque de la survie globale a été de 1,04 (IC à 95 % : 0,97 , 1,11 ; 38 essais et 10 441 patients). Les méta-analyses indiquent également de façon cohérente un risque relatif significativement accru d'accident thromboembolique chez les patients cancéreux recevant une érythropoïétine humaine recombinante (voir rubrique 4.4).

Dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo menée chez 4 038 patients atteints d'insuffisance rénale chronique, non dialysés, ayant un diabète de type 2 et un taux d'hémoglobine \leq 11 g/dL, les patients ont reçu soit un traitement par darbépoétine alfa pour cibler un taux d'hémoglobine de 13 g/dL, soit un placebo (voir rubrique 4.4). L'étude n'a pas atteint son objectif primaire visant à démontrer une

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Par voie intraveineuse

[...]

Par voie sous-cutanée

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

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

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Par voie intraveineuse

[...]

Par voie sous-cutanée

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

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

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

réduction du risque de la mortalité toutes causes confondues, de la morbidité cardiovasculaire ou de la progression en insuffisance rénale terminale (IRT). Une analyse des composants individuels des critères composites a montré le risque relatif suivant (IC à 95 %) : décès 1,05 (0,92-1,21), accident vasculaire cérébral 1,92 (1,38-2,68), insuffisance cardiaque congestive (ICC) 0,89 (0,74-1,08), infarctus du myocarde (IM) 0,96 (0,75-1,23), hospitalisation pour ischémie myocardique 0,84 (0,55-1,27), IRT 1,02 (0,87-1,18).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La biodisponibilité de l'époétine alfa injectable par voie sous-cutanée est très inférieure à celle du médicament administré par voie intraveineuse : environ 20%.

Elimination

Par voie intraveineuse

[...]

Par voie sous-cutanée

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

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

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

La biodisponibilité de l'époétine alfa injectable par voie sous-cutanée est très inférieure à celle du produit administré par voie intraveineuse : environ 20 %.

5.3 Données de sécurité préclinique

[...]

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver et transporter réfrigéré (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

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

Pour l'usage ambulatoire, le patient peut sortir Binocrit du réfrigérateur et le conserver à une température ne dépassant pas 25°C pour une période unique de 3 jours maximum.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Seringues préremplies (verre type I) munies d'un bouchon piston (caoutchouc recouvert de téflon) conditionnées hermétiquement en plaquette thermoformée.

Les seringues contiennent 0,5 mL (1 000UI) de solution.

Boîtes de 1 ou 6 seringues.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Binocrit ne doit pas être utilisé :

- si la solution est trouble ou si elle contient des particules ;
- si le conditionnement est endommagé ;
- si la solution a été accidentellement congelée.

La biodisponibilité de l'époétine alfa injectable par voie sous-cutanée est très inférieure à celle du produit administré par voie intraveineuse : environ 20 %.

5.3 Données de sécurité préclinique

[...]

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver et transporter réfrigéré (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

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

Pour l'usage ambulatoire, le patient peut sortir Binocrit du réfrigérateur et le conserver à une température ne dépassant pas 25°C pour une période unique de 3 jours maximum.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Seringues préremplies (verre type I) munies d'un bouchon piston (caoutchouc recouvert de téflon) conditionnées hermétiquement en plaquette thermoformée.

Les seringues contiennent 0,5 mL (1 000UI) de solution.

Boîtes de 1 ou 6 seringues.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Binocrit ne doit pas être utilisé :

- si la solution est trouble ou si elle contient des particules ;
- si le conditionnement est endommagé ;
- si la solution a été accidentellement congelée.

5.3 Données de sécurité préclinique

[...]

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver et transporter réfrigéré (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

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

Pour l'usage ambulatoire, le patient peut sortir Binocrit du réfrigérateur et le conserver à une température ne dépassant pas 25°C pour une période unique de 3 jours maximum.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

0,5 mL de solution dans des seringues préremplies (verre type I), **munies ou non d'un dispositif de sécurité**, munies d'un bouchon piston (caoutchouc recouvert de téflon) conditionnées hermétiquement en plaquette thermoformée.

Boîtes de 1 ou 6 seringues.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Binocrit 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 ;**

<p>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.</p> <p>Prendre une dose de Binocrit uniquement dans chaque seringue, et jeter la solution restante avant l'injection.</p> <p>Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.</p>	<p>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.</p> <p>Prendre une dose de Binocrit uniquement dans chaque seringue, et jeter la solution restante avant l'injection.</p> <p>Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.</p>	<p>- si vous savez qu'il a été ou pensez qu'il pourrait avoir été accidentellement congelé ; - si le réfrigérateur a subi une panne.</p> <p>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.</p> <p>Prendre une dose de Binocrit uniquement dans chaque seringue, et jeter la solution restante avant l'injection.</p> <p>Utilisation de la seringue préremplie munie d'un dispositif de sécurité</p> <p>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 l'aiguille du patient. Le dispositif de sécurité couvrira l'aiguille dès que le piston sera relâché.</p> <p>Utilisation de la seringue préremplie sans dispositif de sécurité</p> <p>Administrar la dose selon le protocole standard.</p> <p>Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.</p>
--	--	---