

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **Aranesp**^{MD}
(darbépoétine alfa)

Seringues préremplies SingleJect^{MD}
(10, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 130, 150, 200, 300 et 500 µg/seringue)

Pour injection sous-cutanée et injection intraveineuse

Hormone régulatrice de l'érythropoïèse

Fabriqué par :
Amgen Manufacturing, Limited, filiale d'Amgen
Inc.
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, Californie, États-Unis
91320-1799

Distribué par :
Amgen Canada Inc.
6775 Financial Drive, bureau 100
Mississauga, Ontario
L5N 0A4

Date de l'autorisation : 2 septembre 2011

N° de contrôle : 147557

© 2011 Amgen Canada Inc.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
DESCRIPTION.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	13
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	21
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	21
SURDOSAGE	27
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	27
STABILITÉ ET CONSERVATION	30
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	30
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	32
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	32
ESSAIS CLINIQUES	32
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	40
TOXICOLOGIE	42
BIBLIOGRAPHIE.....	44
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	47

Pr Aranesp^{MD}
(darbépoétine alfa)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/ Concentration	Ingrédients non médicamenteux pertinents sur le plan clinique
Patients atteints de néphropathie chronique (NC) : voie sous-cutanée (s.-c.) ou intraveineuse (i.v.) Patients cancéreux : voie s.-c.	Seringues préremplies : 10, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 130, 150, 200, 300 et 500 µg/seringue	Sans objet*

* Voir la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour obtenir la liste complète des ingrédients.

DESCRIPTION

ARANESP (darbépoétine alfa) est un agent qui stimule l'érythropoïèse et qui est produit dans des cellules ovariennes de hamsters chinois (CHO) selon la technologie de l'ADN recombinant. La forme finale obtenue est une protéine constituée de 165 acides aminés contenant 5 chaînes d'oligosaccharides liées à l'extrémité N-terminale et 1 chaîne d'oligosaccharides liée à l'extrémité O-terminale. ARANESP a une masse moléculaire de 37,1 kDa (basée sur une structure connue d'acides aminés et de glucides).

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Traitement de l'anémie associée à la néphropathie chronique

ARANESP (darbépoétine alfa) est indiqué dans le traitement de l'anémie associée à la néphropathie chronique (NC) chez les patients dialysés ou non dialysés.

ARANESP ne convient pas aux patients dont l'anémie grave doit être corrigée immédiatement ou qui ont besoin d'une transfusion d'urgence.

Toute hypertension doit être maîtrisée de façon satisfaisante avant l'instauration du traitement par ARANESP, et la tension artérielle doit être surveillée de près et bien maîtrisée pendant le traitement.

ARANESP n'est pas indiqué dans le traitement de l'anémie attribuable à d'autres causes que la NC, comme les carences en fer ou en folates, l'hémolyse ou les hémorragies gastro-intestinales. Ces types d'anémie doivent être adéquatement pris en charge selon leurs particularités.

Traitement de l'anémie induite par une chimiothérapie chez les patients atteints d'un cancer non myéloïde

ARANESP est indiqué dans le traitement de l'anémie induite par la chimiothérapie concomitante. Cette indication est fondée sur des études qui ont révélé une diminution du besoin de transfusions de globules rouges chez des patients atteints d'un cancer non myéloïde évolué ou métastatique. Des études visant à déterminer si ARANESP augmente le taux de mortalité ou diminue le taux de survie sans progression/récurrence sont actuellement en cours.

- Chez les patients dont l'espérance de vie est longue, la décision d'administrer des agents stimulant l'érythropoïèse ne doit être prise qu'après avoir soupesé les risques et les bienfaits particuliers pour chaque patient et avec la participation de ce dernier. Cette évaluation doit tenir compte du contexte clinique particulier tel que (sans s'y restreindre) le type et le stade de la tumeur, l'importance de l'anémie, l'espérance de vie du patient, le milieu dans lequel il est traité et les risques connus associés aux transfusions et aux agents qui stimulent l'érythropoïèse.
- Lorsqu'elle convient, la transfusion de globules rouges doit être privilégiée dans le traitement de l'anémie chez les patients dont l'espérance de vie est longue et qui reçoivent une chimiothérapie myélosuppressive.
- ARANESP n'est pas indiqué chez les patients qui reçoivent des agents hormonaux, des produits biologiques thérapeutiques ou de la radiothérapie, sauf s'ils reçoivent une chimiothérapie myélosuppressive concomitante.

CONTRE-INDICATIONS

ARANESP (darbépoétine alfa) est contre-indiqué chez les patients présentant :

- une hypertension non maîtrisée;
- une érythroblastopénie consécutive à un traitement au moyen de tout ASE;
- une hypersensibilité connue au principe actif ou à l'un quelconque des excipients;
- une sensibilité aux produits dérivés de cellules de mammifères.
- une sensibilité à l'albumine (dans le cas de la solution à base d'albumine)*.

* Remarque : La solution contenant de l'albumine n'est pas commercialisée au Canada.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Pour tous les patients

- Afin de minimiser les risques de décès, d'événements cardiovasculaires graves et d'accidents vasculaires cérébraux, veuillez suivre la posologie recommandée pour chacune des indications d'ARANESP et des autres agents qui stimulent l'érythropoïèse (ASE) (voir les sections **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Augmentation de la mortalité, des événements cardiovasculaires graves, des événements thromboemboliques et des accidents vasculaires cérébraux, et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).
- On ne doit pas prescrire ARANESP aux patients présentant une hypertension non maîtrisée. La tension artérielle doit être maîtrisée de façon satisfaisante avant l'instauration du traitement par ARANESP.
- Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on utilise ARANESP chez des patients ayant des antécédents de convulsions.
- Des cas d'érythroblastopénie liée à la présence d'anticorps ont été signalés après des mois ou des années de traitement aux ASE.

Pour les patients atteints de néphropathie chronique

- Dans les essais cliniques, des patients ont présenté un risque accru de décès, d'événements cardiovasculaires graves et d'accidents vasculaires cérébraux lors d'un traitement aux ASE visant à atteindre des taux cibles d'hémoglobine de 130 g/L ou plus. Il importe d'individualiser la posologie pour obtenir et maintenir des taux d'hémoglobine entre 100 et 120 g/L.

Pour les patients cancéreux

- Les ASE ont été associés à une augmentation du risque de mortalité, et d'événements cardiovasculaires et thromboemboliques graves dans le cadre de certaines études cliniques contrôlées.
- Les ASE ont raccourci la durée de la survie globale et/ou ont augmenté le risque de progression ou de récurrence tumorale selon certaines études cliniques menées chez des patients ayant des cancers du sein, de la tête et du cou, du tissu lymphoïde, du col de l'utérus et des poumons non à petites cellules, lorsque la dose utilisée visait l'atteinte d'un taux d'hémoglobine ≥ 120 g/L.
- Pour réduire au minimum les risques susmentionnés, il importe d'utiliser la dose la plus faible possible pour éviter les transfusions de globules rouges.
- Il faut réserver les ASE au traitement de l'anémie causée par une chimiothérapie myélosuppressive concomitante.
- Lorsqu'elle convient, la transfusion de globules rouges doit être privilégiée dans le traitement de l'anémie chez les patients dont l'espérance de vie est longue et qui reçoivent une chimiothérapie myélosuppressive.
- À la fin du protocole de chimiothérapie, le traitement par ARANESP doit être interrompu.

Généralités

Albumine humaine*

ARANESP (darbépoétine alfa) est offert en 2 préparations renfermant des excipients différents; l'une contient du polysorbate 80 et l'autre de l'albumine (humaine), un dérivé du sang humain. Grâce à des pratiques efficaces de sélection des donneurs et de fabrication du produit, le risque de transmission de maladies virales associé à ARANESP préparé avec de l'albumine est extrêmement faible, et le risque théorique de transmission de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) est également jugé extrêmement faible. Aucun cas de transmission de maladie virale ou de MCJ n'a été attribué à l'albumine.

Carcinogénèse, mutagenèse

(Voir la section TOXICOLOGIE)

Cardiovasculaire

Hypertension

On ne doit pas prescrire ARANESP aux patients présentant une hypertension non maîtrisée. La tension artérielle doit être maîtrisée de façon satisfaisante avant l'instauration du traitement. La tension artérielle peut augmenter lorsque ARANESP ou l'érythropoïétine humaine recombinante (rHuEPO) sont utilisés dans le traitement de l'anémie. Lors des essais cliniques portant sur l'utilisation d'ARANESP dans le traitement de l'anémie associée à une néphropathie chronique (NC), l'augmentation des taux d'hémoglobine a nécessité l'instauration ou l'intensification d'un traitement antihypertenseur au début du traitement chez environ 40 % des patients. On a observé une encéphalopathie et des convulsions liées à l'hypertension chez des patients atteints de NC traités par ARANESP ou à la rHuEPO.

La tension artérielle des patients recevant ARANESP doit être surveillée de près et maîtrisée. On doit rappeler aux patients l'importance d'être fidèle à leur traitement antihypertenseur et à leur régime alimentaire pendant le traitement par ARANESP. Si on ne parvient pas à maîtriser l'hypertension malgré l'instauration d'un traitement antihypertenseur ou l'adoption d'un régime alimentaire restrictif, on doit réduire la dose d'ARANESP ou la suspendre (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : Ajustement de la dose chez les patients atteints de néphropathie chronique**). Il est possible qu'on ne note pas de baisse cliniquement significative du taux d'hémoglobine avant plusieurs semaines.

* Remarque : La solution contenant de l'albumine n'est pas commercialisée au Canada.

Augmentation de la mortalité, des événements cardiovasculaires graves, des événements thromboemboliques et des accidents vasculaires cérébraux

Dans les essais cliniques, les patients atteints de néphropathie chronique ont présenté un risque accru de décès, d'événements cardiovasculaires graves et d'accidents vasculaires cérébraux, lorsque des ASE ont été administrés en vue d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine de 130 g/L ou plus. Les patients atteints de néphropathie chronique chez qui la réponse quant au taux d'hémoglobine est insuffisante lors d'un traitement par un ASE peuvent présenter un risque encore plus grand d'événements cardiovasculaires et de mortalité, comparativement aux autres patients. Les événements cardiovasculaires graves regroupaient : infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, insuffisance cardiaque congestive et augmentation du risque d'événements thromboemboliques artériels et veineux graves, y compris thrombose de l'accès vasculaire pour hémodialyse. Une hausse du taux d'hémoglobine > 10 g/L en 2 semaines peut aussi contribuer à élever ces risques (voir la section **ESSAIS CLINIQUES, Patients atteints de néphropathie chronique, Augmentation de la mortalité, des événements cardiovasculaires graves, des événements thromboemboliques et des accidents vasculaires cérébraux**).

ARANESP et les autres ASE ont augmenté le risque de décès et d'événements cardiovasculaires et thromboemboliques graves dans le cadre de certaines études cliniques contrôlées menées auprès de patients cancéreux. Une hausse du taux d'hémoglobine > 10 g/L en 2 semaines peut aussi contribuer à élever ces risques.

Le risque de mortalité et d'événements cardiovasculaires peut être augmenté chez les patients atteints de NC qui présentent une réponse faible aux ASE. Chez ces patients, on devrait évaluer toute affection qu'il est possible de traiter (voir les sections **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Absence ou perte de réponse à ARANESP** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : Ajustement de la dose chez les patients atteints de néphropathie chronique**). Il faut sopeser rigoureusement ces risques et les bienfaits escomptés du traitement au moyen d'un ASE, particulièrement chez les patients cancéreux plus vulnérables aux événements thrombotiques, comme ceux ayant des antécédents d'événements thrombovasculaires, par exemple une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire (voir les sections **ESSAIS CLINIQUES** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : Patients atteints de néphropathie chronique** et **Patients cancéreux recevant une chimiothérapie**).

Pour réduire au minimum le risque de décès et d'événements cardiovasculaires graves, il importe de suivre les posologies recommandées d'ARANESP et des autres ASE pour chaque indication. Chez les patients atteints de NC, il importe d'individualiser la posologie pour obtenir et maintenir des taux recommandés d'hémoglobine entre 100 et 120 g/L. Chez les patients cancéreux, il importe d'utiliser les doses les plus faibles possible pour éviter les transfusions sanguines. L'augmentation du taux d'hémoglobine ne devrait pas dépasser 10 g/L en 2 semaines (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Une augmentation de la fréquence des événements thromboemboliques a été observée chez les patients traités au moyen d'agents érythropoïétiques. Il faut soupeser rigoureusement les bienfaits escomptés du traitement au moyen d'ARANESP en fonction de la possibilité de risque accru associé au traitement auprès des populations suivantes : patients présentant un risque de thrombose, patients atteints d'une maladie vasculaire préexistante et patients ayant des antécédents connus d'intolérance aux agents antithrombotiques.

Une incidence accrue de thrombose veineuse profonde a été observée chez les patients ayant reçu des ASE et subissant une chirurgie orthopédique. Un plus grand taux de mortalité a également été observé chez les patients recevant des ASE qui subissaient un pontage aorto-coronarien. ARANESP n'est pas approuvé comme traitement pour réduire les transfusions de globules rouges allogéniques auprès de patients chez qui une intervention chirurgicale est prévue.

Hématologique

L'innocuité et l'efficacité d'ARANESP (darbépoétine alfa) n'ont pas été établies chez les patients présentant des hémopathies sous-jacentes (p. ex. anémie hémolytique, drépanocytose, thalassémie, porphyrie).

Pour assurer une érythropoïèse efficace, on doit procéder à un bilan ferrique chez tous les patients, avant et pendant le traitement, étant donné que la majorité d'entre eux finiront par avoir besoin d'un supplément de fer. La prise d'un tel supplément est recommandée pour tous les patients dont le taux de ferritine sérique est inférieur à 100 µg/L ou dont le coefficient de saturation de la transferrine est inférieur à 20 %.

Neurologique

Convulsions

Il faut faire preuve de prudence quand on utilise ARANESP chez un patient qui a des antécédents de convulsions. Des convulsions se sont produites chez des patients participant aux essais cliniques sur ARANESP et la rHuEPO. Pendant les premiers mois du traitement, la tension artérielle et la présence de symptômes évocateurs de troubles neurologiques doivent être étroitement surveillées. On doit aviser le patient d'éviter les activités potentiellement dangereuses comme faire fonctionner des machines lourdes pendant cette période. Bien que le rapport entre les convulsions et la vitesse d'augmentation du taux d'hémoglobine reste incertain, on recommande de réduire la dose d'ARANESP si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 10 g/L en 2 semaines chez les patients atteints de NC ou de plus de 15 g/L en 3 semaines chez les patients cancéreux.

Sensibilité et résistance

On a signalé, dans certains cas, des réactions allergiques graves, y compris des réactions anaphylactiques, un angio-œdème, des éruptions cutanées, une urticaire et un bronchospasme allergique, en association avec le traitement par ARANESP. Les symptômes sont réapparus à la suite de la réexposition au produit, ce qui semble indiquer l'existence d'un rapport causal dans certains cas. Si une réaction allergique grave ou une réaction anaphylactoïde apparaît, on doit instaurer le traitement qui s'impose et cesser immédiatement et de façon permanente l'administration d'ARANESP.

Absence ou perte de réponse à ARANESP

Une absence de réponse ou l'incapacité de maintenir un taux d'hémoglobine acceptable avec les doses recommandées d'ARANESP (darbépoétine alfa) doit susciter une recherche des facteurs étiologiques. On doit écarter les carences en fer, en acide folique ou en vitamine B₁₂, ou les corriger, le cas échéant. Selon le contexte clinique, une infection intercurrente, une inflammation ou une affection maligne, une ostéite fibrokystique, une perte de sang occulte, une intoxication grave par l'aluminium, une myélofibrose, une dialyse insuffisante ou la malnutrition peuvent altérer la réponse érythropoïétique.

Si la réponse au traitement est insuffisante ou si le patient ne répond pas aux autres agents érythropoïétiques, on doit écarter l'érythroblastopénie chronique acquise et la formation d'anticorps anti-érythropoïétine. On ne doit pas prescrire ARANESP aux patients chez qui une érythroblastopénie chronique acquise liée à la présence d'anticorps est confirmée. Voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : Ajustement de la dose chez les patients atteints de néphropathie chronique** pour la prise en charge des patients chez qui le traitement par ARANESP ne permet pas d'obtenir un taux d'hémoglobine adéquat.

Érythroblastopénie

Des cas d'érythroblastopénie et d'anémie grave, en présence ou non d'autres types de cytopénie, liées à la présence d'anticorps neutralisants dirigés contre l'érythropoïétine endogène ont été rapportés chez des patients traités avec ARANESP. Ce phénomène a été principalement signalé chez des patients atteints de NC recevant ARANESP par voie sous-cutanée. Pour plus de renseignements sur l'utilisation des ASE et l'érythroblastopénie chez les patients non atteints de NC, voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés après la commercialisation du produit.**

Chez tout patient ne répondant plus à ARANESP et qui présente une anémie grave et un faible nombre de réticulocytes, on doit rechercher la cause de cette perte d'effet, y compris la présence d'anticorps neutralisants dirigés contre l'érythropoïétine. Si une anémie avec anticorps anti-érythropoïétine est soupçonnée, il faut cesser le traitement par ARANESP et d'autres ASE.

Communiquez avec Amgen Canada (1 866 502-6436) si vous désirez réaliser des essais pour évaluer la présence d'anticorps liants et neutralisants. Le traitement par ARANESP doit être cessé définitivement chez les patients présentant une anémie médiée par des anticorps. Chez ces patients, le traitement ne doit pas être remplacé par un autre ASE en raison de la possibilité de réaction croisée des anticorps (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES, Immunogénicité**).

Les cas présumés d'érythroblastopénie liée au traitement par ARANESP doivent être signalés à Amgen, qui pourra collaborer à leur évaluation.

Fonction sexuelle et reproduction

On ne dispose d'aucune donnée provenant d'études réalisées chez l'être humain sur l'altération de la fécondité (voir la section **TOXICOLOGIE**).

Populations particulières

Patients atteints de néphropathie chronique

Patients atteints de NC n'ayant pas besoin de dialyse

Les patients atteints de NC qui n'ont pas encore besoin de dialyse (patients en pré-dialyse) peuvent avoir besoin de doses d'entretien d'ARANESP plus faibles que les patients dialysés. Bien qu'en général on procède moins souvent à des vérifications de la tension artérielle et des paramètres de laboratoire chez les patients en pré-dialyse que chez les patients dialysés, les patients atteints de NC en pré-dialyse pourraient présenter une réaction plus marquée aux effets d'ARANESP. Par conséquent, leur tension artérielle et leur taux d'hémoglobine doivent faire l'objet d'une surveillance judicieuse. Leur fonction rénale et leur équilibre hydro-électrolytique doivent également être surveillés de près.

Ajustement de la dialyse

Le traitement par ARANESP entraîne une augmentation du nombre de globules rouges et une diminution du volume plasmatique, ce qui peut réduire l'efficacité de la dialyse. Dans certains cas, le schéma de dialyse des patients marginalement dialysés peut devoir être ajusté.

L'hyperkaliémie étant assez fréquente dans cette population de patients, on doit insister sur l'importance de bien respecter le régime alimentaire prescrit.

Patients cancéreux

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

Lorsqu'ils ont été administrés afin d'obtenir un taux d'hémoglobine > 120 g/L, les agents qui stimulent l'érythropoïèse (ASE) ont raccourci le délai écoulé avant la progression de la tumeur chez des patients atteints d'un cancer de la tête et du cou au stade avancé traités par radiothérapie. De plus, les ASE ont réduit la survie globale chez des patientes atteintes de cancer du sein métastatique et des patients ayant des tumeurs lymphoïdes traités par chimiothérapie, lorsque le taux d'hémoglobine visé était \geq 120 g/L.

De plus, les ASE ont réduit la survie chez les patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules et dans le cadre d'une étude ayant admis des patients présentant diverses tumeurs et qui n'avaient pas reçu de chimiothérapie ou de radiothérapie; dans ces deux études, les ASE avaient été administrés afin d'obtenir un taux d'hémoglobine \geq 120 g/L.

Lors d'une étude clinique où les ASE ont été administrés dans le but d'atteindre un taux d'hémoglobine de 120 g/L, on a observé une augmentation du risque de décès chez des patients atteints d'un cancer de forme maligne et active, non traités par radiothérapie ou chimiothérapie. L'emploi d'ARANESP est contre-indiqué chez les patients cancéreux présentant une anémie qui n'est pas induite par la chimiothérapie (voir la section **ESSAIS CLINIQUES, Patients cancéreux, Progression de la tumeur et augmentation de la mortalité et des événements thromboemboliques**).

Conformément à ce qui précède, la transfusion de globules rouges doit être privilégiée dans le traitement de l'anémie chez les patients cancéreux. La décision d'administrer des ASE ne doit être prise qu'après avoir soupesé les risques et les bienfaits particuliers pour chaque patient et avec la participation de ce dernier. Cette évaluation doit tenir compte du contexte clinique particulier tel que (sans s'y restreindre) le type et le stade de la tumeur, l'importance de l'anémie, l'espérance de vie du patient, le milieu dans lequel il est traité et les risques connus associés aux transfusions et aux agents qui stimulent l'érythropoïèse.

Femmes enceintes

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été réalisée chez la femme enceinte. Par conséquent, ARANESP ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bienfaits escomptés justifient la prise d'un risque pour le fœtus.

Des études de reproduction effectuées chez des rates n'ont pas révélé de passage transplacentaire significatif d'ARANESP. Des études réalisées chez des rates et des lapines qui avaient reçu ARANESP pendant la gestation n'ont mis au jour aucun signe d'embryotoxicité, de fœtotoxicité et de tératogénicité directes à des doses s'élevant jusqu'à 40 fois la dose utilisée chez l'humain.

Le seul événement indésirable observé a été une légère réduction du poids du fœtus, notée avec des doses entraînant des effets pharmacologiques exagérés chez les mères. Aucun effet sur l'implantation utérine qui soit lié au traitement n'a été observé chez l'une ou l'autre espèce.

Femmes qui allaitent

On ignore si ARANESP est excrété dans le lait maternel humain. De nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel et on doit donc faire preuve de prudence quand on administre ARANESP à une femme qui allaite.

Enfants

On n'a pas établi l'innocuité et l'efficacité d'ARANESP chez les enfants.

Personnes âgées

Patients atteints de néphropathie chronique

Les résultats des essais cliniques réalisés avec ARANESP semblent indiquer que le risque d'effet néfaste n'augmente pas avec l'âge. Sur les quelque 1 500 patients atteints de NC traités par ARANESP, 43 % étaient âgés de 65 ans ou plus. Parmi ces derniers, 35 % étaient âgés de 75 ans ou plus. L'administration d'ARANESP, par voie intraveineuse (i.v.) ou sous-cutanée (s.-c.), a entraîné une augmentation du taux d'hémoglobine liée à la dose et soutenue chez les patients de tous âges. On n'a observé aucune différence quant aux doses requises par les sujets âgés et les adultes plus jeunes. Aucune différence globale n'a été observée entre les sujets âgés et les sujets plus jeunes au chapitre de l'innocuité ou de l'efficacité du médicament. On ne peut toutefois pas écarter la possibilité d'une plus grande sensibilité au produit chez les patients âgés.

Patients cancéreux

Parmi les 873 patients cancéreux ayant participé aux études cliniques lors desquelles ARANESP et une chimiothérapie concomitante étaient administrés, 45 % étaient âgés de 65 ans ou plus, tandis que 14 % étaient âgés de 75 ans ou plus. On n'a observé aucune différence globale, du point de vue de l'innocuité ou de l'efficacité, entre ces patients et les sujets plus jeunes.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Patients atteints de néphropathie chronique

Afin d'éviter que le taux d'hémoglobine augmente trop rapidement ou dépasse la plage des valeurs recommandées, soit de 100 à 120 g/L, il convient de suivre les directives relatives à l'ajustement de la dose et de la fréquence d'administration. Après l'instauration du traitement par ARANESP, on doit mesurer le taux d'hémoglobine toutes les semaines jusqu'à ce qu'il se stabilise et que la dose d'entretien ait été établie (voir la section **POSOLOGIE ET**

ADMINISTRATION : Patients atteints de néphropathie chronique). Après un ajustement de la dose, on doit mesurer le taux d'hémoglobine toutes les semaines pendant au moins 4 semaines, jusqu'à ce qu'on ait établi qu'il s'est bien stabilisé après l'ajustement de la dose. Par la suite, on doit vérifier le taux d'hémoglobine à intervalles réguliers.

Pour assurer une érythropoïèse efficace, on doit procéder à un bilan ferrique chez tous les patients, avant et pendant le traitement, étant donné que la majorité d'entre eux finiront par avoir besoin d'un supplément de fer. La prise d'un tel supplément est recommandée pour tous les patients dont le taux de ferritine sérique est inférieur à 100 µg/L ou dont le coefficient de saturation de la transferrine est inférieur à 20 %.

Patients cancéreux

La concentration d'hémoglobine après l'instauration d'un traitement par ARANESP doit être surveillée à intervalles réguliers, de sorte qu'on puisse évaluer la nécessité de modifier la dose en fonction de la réponse de chaque patient (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : Patients cancéreux recevant une chimiothérapie**).

EFFETS INDÉSIRABLES

Tous les patients

Événements thrombotiques ou vasculaires

Les événements thrombotiques ou vasculaires suivants ont été signalés chez des patients recevant des ASE, certains ayant eu une issue fatale : thromboses et embolies veineuses et artérielles (thrombose veineuse profonde, thrombose artérielle, embolie pulmonaire, anévrisme, thrombose rétinienne, formation d'un caillot à l'accès vasculaire), AVC (y compris infarctus cérébral et hémorragie cérébrale) et accidents ischémiques transitoires.

Patients atteints de néphropathie chronique

Lors de toutes les études menées auprès de patients atteints de NC, les effets indésirables graves le plus fréquemment signalés avec ARANESP ont été la thrombose de l'accès vasculaire, l'insuffisance cardiaque congestive, la septicémie et les arythmies cardiaques. Les effets indésirables le plus fréquemment signalés ont été l'infection, l'hypertension, l'hypotension, la myalgie, les céphalées et la diarrhée (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Augmentation de la mortalité, des événements cardiovasculaires graves, des événements thromboemboliques et des accidents vasculaires cérébraux**). Les effets indésirables entraînant une intervention clinique (c'est-à-dire l'arrêt d'ARANESP, un ajustement de la dose ou la prescription concomitante d'un autre médicament pour prendre en charge l'effet

indésirable) le plus fréquemment signalés ont été l'hypotension, l'hypertension, la fièvre, la myalgie, les nausées et les douleurs thoraciques.

Les données qui suivent reflètent l'exposition à ARANESP de 1 598 patients atteints de NC, y compris 675 qui ont été exposés au produit pendant au moins 6 mois, dont 185 pendant plus de 1 an. ARANESP a été évalué dans le cadre d'études contrôlées par médicament actif (n = 823) ainsi que d'études non contrôlées (n = 775).

On peut mieux évaluer les taux d'événements indésirables et leur association à ARANESP en tenant compte des résultats d'études au cours desquelles ARANESP était utilisé pour stimuler l'érythropoïèse chez des patients déjà anémiques au début de l'étude (n = 348) et, en particulier, des résultats d'études à répartition aléatoire contrôlées comportant une telle cohorte (n = 276). Comme il n'y avait pas de différences significatives dans les taux d'effets indésirables entre ces sous-populations ni entre ces sous-populations et l'ensemble des patients recevant ARANESP, les données portant sur l'ensemble des 1 598 patients ont été regroupées.

L'âge des patients variait de 18 à 91 ans. Il s'agissait de sujets de sexe masculin dans 57 % des cas. Les proportions de sujets de race blanche, de race noire, d'origine asiatique et d'origine hispanique étaient respectivement de 83 %, 11 %, 3 % et 1 %. La dose hebdomadaire médiane d'ARANESP était de 0,45 µg/kg (25^e, 75^e percentiles : 0,29, 0,66 µg/kg).

Certains des événements indésirables signalés sont typiquement associés à la NC ou reconnus comme des complications de la dialyse et ne sont pas nécessairement attribuables au traitement par ARANESP. On n'a observé aucune différence importante quant aux taux d'événements indésirables survenus dans les divers groupes de traitement dans le cadre des études contrôlées au cours desquelles les patients ont reçu ARANESP ou d'autres ASE.

Le tableau 1 présente les événements indésirables signalés chez au moins 5 % des patients atteints de NC traités par ARANESP :

Tableau 1. Événements indésirables survenus chez ≥ 5 % des patients atteints de NC

Événement	Patients atteints de NC traités par ARANESP (n = 1 598)
POINT D'ADMINISTRATION	
Douleur au point d'injection	7 %
ORGANISME ENTIER	
Œdème périphérique	11 %
Fatigue	9 %
Fièvre	9 %
Décès	7 %
Douleurs thoraciques, non précisées	6 %
Surcharge liquidienne	6 %
Infection à l'accès vasculaire	6 %
Symptômes pseudogrippaux	6 %
Hémorragie à l'accès vasculaire	6 %
Asthénie	5 %
TROUBLES CARDIOVASCULAIRES	
Hypertension	23 %
Hypotension	22 %
Arythmies cardiaques/arrêt cardiaque	10 %
Angine de poitrine/douleurs thoraciques d'origine cardiaque	8 %
Thrombose de l'accès vasculaire	8 %
Insuffisance cardiaque congestive	6 %
TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL ET PÉRIPHÉRIQUE	
Céphalées	16 %
Étourdissements	8 %
TROUBLES DE L'APPAREIL DIGESTIF	
Diarrhée	16 %
Vomissements	15 %
Nausées	14 %
Douleurs abdominales	12 %
Constipation	5 %
TROUBLES DE L'APPAREIL LOCOMOTEUR	
Myalgie	21 %
Arthralgie	11 %

Événement	Patients atteints de NC traités par ARANESP (n = 1 598)
Douleurs dans les membres	10 %
Douleurs dorsales	8 %
TROUBLES DU MÉCANISME DE DÉFENSE	
Infection ^a	27 %
TROUBLES DE L'APPAREIL RESPIRATOIRE	
Infection des voies respiratoires supérieures	14 %
Dyspnée	12 %
Toux	10 %
Bronchite	6 %
PROBLÈMES TOUCHANT LA PEAU ET LES PHANÈRES	
Prurit	8 %

^a Le terme « infection » englobe les septicémies, les bactériémies, les pneumonies, les péritonites et les abcès.

Les taux de fréquence des autres événements cliniquement significatifs sont présentés au tableau 2.

Tableau 2. Fréquence des autres événements cliniquement significatifs survenus chez des patients atteints de NC

Événement	Patients atteints de NC traités par ARANESP (n = 1 598)
Infarctus aigu du myocarde	2 %
Convulsions	1 %
Accident vasculaire cérébral	1 %
Accident ischémique transitoire	1 %

Une thrombose de l'accès vasculaire est survenue lors d'études cliniques chez des patients atteints de NC à un taux annualisé de 0,22 événement par année-patient d'un traitement par ARANESP. Dans ces essais, les taux d'événements thrombotiques (p. ex. thrombose de l'accès vasculaire, thrombose veineuse et embolie pulmonaire) lors d'un traitement par ARANESP ont été semblables à ceux observés dans le cadre d'un traitement à la rHuEPO.

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie

Les données présentées ci-dessous reflètent les effets de l'exposition à ARANESP chez 873 patients cancéreux. ARANESP a été évalué dans le cadre de 7 études contrôlées par substance active et/ou par placebo, d'une durée pouvant atteindre 6 mois. Les caractéristiques

démographiques des patients traités par ARANESP étaient les suivantes : âge médian de 63 ans (plage de 20 à 91 ans), 40 % de sujets de sexe masculin; 88 % de sujets de race blanche, 5 % d'origine hispanique, 4 % de race noire et 3 % d'origine asiatique. Plus de 90 % des patients étaient atteints d'un cancer localement avancé ou métastasé, tandis que les autres présentaient une maladie qui en était encore au stade précoce. Des patients présentant une tumeur solide (p. ex. cancers du poumon, du sein, du côlon, de l'ovaire) ou une maladie lymphoproliférative (p. ex. lymphomes, myélomes multiples) ont été recrutés pour participer à des études cliniques. Chacun des 873 sujets traités par ARANESP a également reçu une chimiothérapie cyclique concomitante.

Les événements indésirables graves signalés le plus fréquemment comprenaient le décès (10 %), la fièvre (4 %), la pneumonie (3 %), la déshydratation (3 %), les vomissements (2 %) et la dyspnée (2 %). Les événements indésirables signalés le plus fréquemment étaient la fatigue, l'œdème, les nausées, les vomissements, la diarrhée, la fièvre et la dyspnée (voir le **tableau 3**).

L'effet indésirable le plus fréquemment signalé a été la douleur au point d'injection (voir le **tableau 4**).

À l'exception des événements énumérés au tableau 3, la fréquence des événements indésirables observés au cours des études cliniques a été semblable à celle qui a été constatée chez les patients qui avaient reçu un placebo, et a correspondu en général à celle qu'on associe à la maladie sous-jacente et à la chimiothérapie. Les événements ayant le plus souvent entraîné l'abandon du traitement par ARANESP étaient la progression de la maladie, le décès, l'arrêt de la chimiothérapie, une asthénie, une dyspnée, une pneumonie et une hémorragie gastro-intestinale. On n'a observé aucune différence importante quant aux taux d'événements indésirables survenus dans les divers groupes de traitement lors des études contrôlées au cours desquelles les patients ont reçu ARANESP ou d'autres ASE.

Tableau 3. Événements indésirables^a survenus chez $\geq 5\%$ des patients cancéreux recevant une chimiothérapie

Événement	Groupe ARANESP (n = 873)	Groupe placebo (n = 221)
ORGANISME ENTIER		
Fatigue	33 %	30 %
Œdème	21 %	10 %
Fièvre	19 %	16 %
TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL ET PÉRIPHÉRIQUE		
Étourdissements	14 %	8 %
Céphalées	12 %	9 %
TROUBLES DE L'APPAREIL DIGESTIF		
Diarrhée	22 %	12 %
Constipation	18 %	17 %
TROUBLES MÉTABOLIQUES ET NUTRITIONNELS		
Déshydratation	5 %	3 %
TROUBLES DE L'APPAREIL LOCOMOTEUR		
Arthralgie	13 %	6 %
Myalgie	8 %	5 %
PROBLÈMES TOUCHANT LA PEAU ET LES PHANÈRES		
Éruption cutanée	7 %	3 %

^a Par « événement indésirable », on entend tout événement se produisant au cours du traitement mais n'étant pas nécessairement causé par ARANESP.

Tableau 4. Effets indésirables survenus chez $\geq 1\%$ des patients cancéreux recevant une chimiothérapie

Événement	Groupe ARANESP (N = 873) n (%)	Groupe placebo (N = 221) n (%)
Nombre de patients ayant présenté un effet indésirable ^b	98 (11)	14 (6)
Douleur au point d'injection	36 (4)	6 (3)

^b Par « effet indésirable », on entend tout événement jugé imputable à ARANESP.

Les effets indésirables énumérés ci-dessous se sont manifestés chez moins de 1 % des patients cancéreux traités par ARANESP :

Point d'administration : ecchymose, œdème, paresthésie, éruption cutanée et réaction au point d'injection.

Organisme entier : fièvre, douleur, œdème périphérique, rigidité, réaction allergique, fatigue, malaise, douleurs thoraciques.

Troubles du système nerveux central et périphérique : céphalées, étourdissements, insomnie, trouble vasculaire cérébral, hypertonie, hypoesthésie, neuropathie périphérique, paresthésie.

Troubles cardiovasculaires : hypertension, hypotension.

Troubles de l'appareil digestif : diarrhée, nausées, vomissements, constipation, douleurs abdominales, anorexie, xérostomie, dyspepsie, œdème de la langue, hémorragie gastro-intestinale, candidose buccale, mucosite.

Troubles hématologiques : ecchymose, hématome, thrombocytopénie.

Troubles métaboliques et nutritionnels : hypomagnésémie.

Troubles de l'appareil locomoteur : contractions musculaires involontaires, douleur squelettique, myalgie, douleur aux membres, arthralgie, dorsalgie, raideur articulaire, faiblesse musculaire.

Troubles du mécanisme de défense : zona, septicémie.

Troubles de l'appareil respiratoire : dyspnée, toux, embolie pulmonaire, hémoptysie, rhinite, mal de gorge.

Problèmes touchant la peau et les phanères : diaphorèse, érythème, lésion cutanée, éruption cutanée, prurit, éruption maculopapulaire, peau sèche, ulcère cutané.

Troubles sensoriels : parosmie, altération du goût.

Troubles de l'appareil urinaire : nycturie.

Troubles vasculaires : thrombose veineuse profonde, thrombose.

Troubles visuels : troubles de la sécrétion lacrymale, troubles de la vue.

Tableau 5. Fréquence d'autres événements indésirables cliniquement significatifs survenus chez des patients recevant une chimiothérapie

Événement	Groupe ARANESP (n = 873)	Groupe placebo (n = 221)
Hypertension	3,7 %	3,2 %
Crises/convulsions ^a	0,6 %	0,5 %
Événements thrombotiques	6,2 %	4,1 %
Embolies pulmonaires	1,3 %	0,0 %
Thromboses ^b	5,6 %	4,1 %

^a L'expression « Crises/convulsions » englobe les termes préconisés suivants : convulsions, crises épileptiques tonico-cloniques (grand mal) et convulsions localisées.

^b Le terme « thromboses » englobe les termes thrombophlébite, thrombophlébite profonde, thrombose veineuse, thrombose veineuse profonde, thromboembolie et thrombose.

Le schéma posologique d'une dose toutes les 3 semaines prescrit aux patients qui recevaient une chimiothérapie a été évalué dans le cadre d'une étude à double insu, contrôlée par médicament actif, menée auprès de 705 patients traités par ARANESP durant 4 mois. La fréquence des effets indésirables était semblable, que la dose initiale d'ARANESP ait été de 500 µg 1 fois toutes les 3 semaines ou de 2,25 µg/kg/semaine.

Événements thrombotiques et cardiovasculaires

Globalement, la fréquence des événements thrombotiques était de 6,2 % dans le groupe ARANESP et de 4,1 % dans le groupe placebo. Les événements suivants ont été signalés plus fréquemment chez les patients traités par ARANESP que chez les témoins recevant un placebo : embolie pulmonaire, thromboembolie, thrombose, thrombophlébite (profonde et/ou superficielle). De plus, des cas d'œdèmes de tous types ont été signalés plus fréquemment chez les patients traités par ARANESP (21 %) que chez ceux qui avaient reçu un placebo (10 %) (voir le **tableau 3**).

Immunogénicité

Comme toutes les protéines thérapeutiques, ARANESP est potentiellement immunogène. Des dosages par radio-immunoprécipitation ont été réalisés sur le sérum de 1 534 patients atteints de NC et de 833 patients cancéreux traités par ARANESP. On n'a pas détecté de titre élevé d'anticorps, mais les dosages n'étaient peut-être pas suffisamment sensibles pour déceler de

façon fiable des titres plus faibles. Comme le taux de fréquence de formation d'anticorps obtenu est étroitement lié à la sensibilité et à la spécificité du dosage, et comme la fréquence de positivité d'un dosage pourrait également être influencée par plusieurs facteurs, dont la manipulation de l'échantillon, la prise concomitante d'autres médicaments et la présence d'une maladie sous-jacente, une comparaison de la fréquence d'observation d'anticorps anti-ARANESP avec celle d'anticorps dirigés contre d'autres produits pourrait prêter à confusion.

Effets indésirables du médicament observés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables suivants ont été signalés chez les patients traités par ARANESP depuis la mise en marché du médicament :

- Très rares cas d'érythroblastopénie liés à la présence d'anticorps neutralisants dirigés contre l'érythropoïétine (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Érythroblastopénie**).
- Crises/convulsions
- Réactions allergiques graves, y compris des réactions anaphylactiques, un angio-œdème, un bronchospasme allergique, des éruptions cutanées et une urticaire

On a rarement signalé de cas d'érythroblastopénie chez les patients présentant une hépatite C traités par interféron et ribavirine, lorsque des ASE ont été utilisés en concomitance. Les ASE ne sont pas approuvés dans le traitement de l'anémie liée à l'hépatite C.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune étude en bonne et due forme sur les interactions médicamenteuses entre ARANESP et d'autres médicaments fréquemment utilisés chez les patients atteints de NC ou de cancer n'a été réalisée.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

IMPORTANT : Voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : encadré MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES et Augmentation de la mortalité, des événements cardiovasculaires graves, des événements thromboemboliques et des accidents vasculaires cérébraux. Les schémas posologiques d'ARANESP sont différents pour chacune des indications décrites dans la section INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE de cette monographie. ARANESP doit être administré sous la surveillance d'un professionnel de la santé. En raison de sa demi-vie sérique plus longue, ARANESP doit être administré moins souvent que l'époétine alfa (à titre d'exemple, lorsque l'époétine

alfa est administrée 3 fois par semaine, ARANESP doit être administré 1 fois par semaine). Lorsqu'on change de voie d'administration, on doit administrer la même dose et surveiller le taux d'hémoglobine afin d'ajuster la dose de manière à maintenir la concentration d'hémoglobine souhaitée.

Patients atteints de néphropathie chronique

ARANESP peut être administré par injection i.v. ou s.-c., 1 fois par semaine ou 1 fois toutes les 2 semaines. On doit instaurer le traitement par une dose qu'on augmentera lentement, comme il est décrit plus loin, en fonction du taux d'hémoglobine. Si un patient ne répond pas au traitement ou si sa réponse au traitement n'est pas maintenue, on doit envisager d'autres causes au problème et les évaluer (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Surveillance et épreuves de laboratoire; Absence ou perte de réponse à ARANESP, Érythroblastopénie**). Quand on instaure ou ajuste le traitement par ARANESP, on doit procéder à des vérifications hebdomadaires du taux d'hémoglobine jusqu'à sa stabilisation, puis maintenir une surveillance au moins mensuelle.

Pour les patients qui répondent à ARANESP par une augmentation rapide du taux d'hémoglobine (p. ex. plus de 10 g/L en 2 semaines), on doit réduire la dose du médicament (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : Ajustement de la dose chez les patients atteints de néphropathie chronique**), car une augmentation excessivement rapide du taux d'hémoglobine est associée à l'apparition d'événements indésirables (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Augmentation de la mortalité, des événements cardiovasculaires graves, des événements thromboemboliques et des accidents vasculaires cérébraux**).

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

Correction de l'anémie chez les patients atteints de néphropathie chronique

La dose initiale recommandée d'ARANESP pour la correction de l'anémie chez les patients atteints de NC s'établit à 0,45 µg/kg de poids corporel; elle doit être administrée 1 fois par semaine en une seule injection sous-cutanée (s.-c.) ou intraveineuse (i.v.). La dose doit être ajustée de façon à atteindre et à maintenir un taux d'hémoglobine se situant dans la plage recommandée de 100 à 120 g/L. Si on observe des excursions du taux d'hémoglobine à l'extérieur de la plage recommandée, la dose d'ARANESP devrait être ajustée conformément aux recommandations posologiques ci-dessous (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : Ajustement de la dose chez les patients atteints de néphropathie chronique**). Chez de nombreux patients, la dose d'entretien adéquate se révélera inférieure à la dose initiale. Les patients en pré-dialyse, en particulier, peuvent avoir besoin de doses d'entretien

plus faibles. Par ailleurs, certains patients ont été traités avec succès au moyen d'une dose d'ARANESP administrée par voie s.-c. 1 fois toutes les 2 semaines.

Remplacement de l'érythropoïétine humaine recombinante par ARANESP chez les patients atteints de néphropathie chronique

Les études cliniques ont démontré que le rapport entre les doses de rHuEPO au moment de la substitution et les doses d'entretien d'ARANESP est non linéaire pour tout l'éventail posologique. On doit donc estimer la dose hebdomadaire initiale d'ARANESP en se basant sur la dose hebdomadaire d'époétine alfa au moment de la substitution (voir le tableau 6). En raison de sa demi-vie sérique plus longue, ARANESP doit être administré moins souvent que la rHuEPO. Les patients recevant la rHuEPO 2 ou 3 fois par semaine passeront ainsi à ARANESP à raison d'une dose par semaine, équivalente à leur dose hebdomadaire totale de rHuEPO. Les patients recevant la rHuEPO 1 fois par semaine passeront à ARANESP à raison d'une dose toutes les 2 semaines, équivalente à la somme des 2 doses hebdomadaires de rHuEPO. On doit utiliser la même voie d'administration pour ARANESP que pour la rHuEPO. En ce qui concerne les patients auxquels on a prescrit des seringues préremplies, la dose calculée doit être arrondie à la concentration immédiatement supérieure.

Tableau 6. Estimation de la dose initiale d'ARANESP ($\mu\text{g}/\text{semaine}$) en fonction de la dose précédente d'époétine alfa (unités/semaine) chez les patients atteints de NC

Dose hebdomadaire précédente d'époétine alfa (patients atteints de NC) (unités/semaine)	Dose hebdomadaire d'ARANESP (patients atteints de NC) ($\mu\text{g}/\text{semaine}$)
< 2 500	6,25
2 500 à 4 999	12,5
5 000 à 10 999	25
11 000 à 17 999	40
18 000 à 33 999	60
34 000 à 89 999	100
\geq 90 000	200

On doit surveiller de près le taux d'hémoglobine en vue d'ajuster la dose de manière à maintenir un taux approprié (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : Ajustement de la dose chez les patients atteints de néphropathie chronique**).

Les données regroupées sur environ 800 patients qui ont reçu ARANESP lors des études cliniques ont été analysées pour évaluer la dose requise pour maintenir le taux d'hémoglobine dans la normale; aucune différence n'a été observée entre la dose hebdomadaire moyenne requise, que l'agent ait été administré par voie i.v. ou par voie s.-c.

En raison de la variabilité interindividuelle, il est essentiel de calculer la dose thérapeutique optimale d'ARANESP pour chaque patient. Lorsque le taux d'hémoglobine d'un patient est stabilisé dans la plage recommandée, on doit le vérifier tous les mois et procéder aux ajustements requis comme il est décrit ci-dessous (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : Ajustement de la dose chez les patients atteints de néphropathie chronique**).

Ajustement de la dose chez les patients atteints de néphropathie chronique

La dose d'ARANESP devrait être individualisée dans le but d'atteindre et de maintenir un taux d'hémoglobine se situant dans la plage recommandée de 100 à 120 g/L. Si on observe des excursions du taux d'hémoglobine à l'extérieur de la plage recommandée, la dose d'ARANESP devrait être ajustée conformément aux recommandations posologiques ci-dessous.

En raison du temps requis pour l'érythropoïèse et de la demi-vie des globules rouges, il peut s'écouler un intervalle de 2 à 6 semaines entre le moment de l'ajustement de la dose et un changement significatif du taux d'hémoglobine. Il ne faut pas augmenter la dose plus de 1 fois par mois. Si le taux d'hémoglobine augmente et approche 120 g/L, on doit réduire la dose d'environ 25 %. Si après une réduction de la dose, le taux d'hémoglobine continue d'augmenter, on doit suspendre le traitement jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à redescendre, puis le reprendre à une dose inférieure d'environ 25 % à la dose antérieure. Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 10 g/L en 2 semaines, on doit diminuer la dose d'environ 25 %.

Après l'instauration du traitement par ARANESP ou une augmentation de la dose, si l'augmentation du taux d'hémoglobine est inférieure à 10 g/L après 4 semaines de traitement et que les réserves de fer sont suffisantes (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Hématologique**), on peut augmenter la dose d'ARANESP d'environ 25 % par rapport à la dose antérieure. Par la suite, on peut augmenter la dose à des intervalles de 4 semaines jusqu'à l'obtention de la réponse désirée.

Pour les patients chez qui le taux d'hémoglobine n'atteint pas une valeur entre 100 et 120 g/L malgré des augmentations appropriées de la dose d'ARANESP sur une période de 12 semaines, il importe :

- de ne pas administrer des doses plus élevées d'ARANESP mais d'utiliser la dose la plus faible permettant de maintenir un taux d'hémoglobine suffisamment élevé pour éviter la nécessité de recourir à des transfusions récurrentes de globules rouges;
- d'évaluer et de traiter les autres causes d'anémie (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Augmentation de la mortalité, des événements cardiovasculaires graves, des événements thromboemboliques et des accidents vasculaires cérébraux**) et
- de continuer, par la suite, à surveiller le taux d'hémoglobine et de procéder à un ajustement de la dose d'ARANESP tel qu'il est décrit ci-dessus si le taux de réponse s'améliore; il

importe de cesser le traitement par ARANESP si la réponse est inadéquate et que le patient nécessite des transfusions récurrentes de globules rouges.

Dose d'entretien chez les patients atteints de néphropathie chronique

La posologie d'ARANESP doit être individualisée de manière à maintenir le taux d'hémoglobine dans la plage recommandée de 100 à 120 g/L. Si on observe des excursions du taux d'hémoglobine à l'extérieur de la plage recommandée, la dose d'ARANESP devrait être ajustée conformément aux recommandations posologiques ci-dessus. Si le taux dépasse 120 g/L, la dose peut être ajustée selon les directives émises plus haut. L'ajustement de la dose doit être fait au cas par cas afin d'assurer le maintien d'un taux d'hémoglobine adéquat chez chaque patient.

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie

Le traitement par ARANESP ne doit pas être instauré chez des patients dont le taux d'hémoglobine est ≥ 100 g/L. On peut utiliser 2 schémas posologiques chez les adultes : 500 μ g par voie s.-c. 1 fois toutes les 3 semaines ou 2,25 μ g/kg par voie s.-c. 1 fois par semaine. Le traitement par ARANESP doit être interrompu suivant la fin du protocole de chimiothérapie.

Après huit semaines de traitement, il faut mettre fin au traitement par ARANESP si le patient ne présente pas de réponse manifestée par une augmentation du taux d'hémoglobine ou une diminution du besoin de transfusions de globules rouges.

Schéma posologique prévoyant une dose toutes les 3 semaines

La dose initiale recommandée pour l'administration d'ARANESP 1 fois toutes les 3 semaines est de 500 μ g par voie s.-c.

Il faut ajuster la dose pour chaque patient afin de maintenir le taux d'hémoglobine dans le seuil limite inférieur permettant d'éviter la nécessité de recourir à une transfusion de globules rouges et d'éviter de dépasser 120 g/L. Le taux d'hémoglobine doit être vérifié avant l'administration du médicament, puis au moins toutes les 3 semaines jusqu'à l'atteinte du taux le plus faible permettant d'éviter les transfusions de globules rouges ainsi que par la suite.

On doit réduire la dose d'ARANESP d'environ 40 % par rapport à la dose antérieure (p. ex. 300 μ g 1 fois toutes les 3 semaines) lorsque le taux d'hémoglobine est suffisamment élevé pour éviter les transfusions de globules rouges ou augmente de plus de 10 g/L en 2 semaines ou de plus de 15 g/L en 3 semaines. Si le taux d'hémoglobine dépasse la valeur nécessaire pour éviter la transfusion, le traitement par ARANESP, doit être suspendu jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine approche une valeur où une transfusion de globules rouges pourrait être requise, puis repris à une dose inférieure de 40 % à la dose antérieure (p. ex. 300 μ g 1 fois toutes les 3 semaines).

Schéma posologique hebdomadaire

La dose initiale recommandée pour l'administration d'ARANESP 1 fois par semaine est de 2,25 µg/kg en une seule injection s.-c. Il faut ajuster la dose pour chaque patient afin de maintenir le taux d'hémoglobine dans le seuil limite inférieur permettant d'éviter la nécessité de recourir à une transfusion de globules rouges et d'éviter de dépasser 120 g/L.

Si, après environ 6 semaines de traitement, l'augmentation du taux d'hémoglobine est insuffisante (≤ 10 g/L), ou si la réponse ne satisfait pas à l'objectif visé, soit de réduire les besoins en transfusions de globules rouges, la dose d'ARANESP doit être portée à 4,5 µg/kg/semaine. En ce qui concerne les patients auxquels on a prescrit des seringues préremplies, la dose calculée doit être arrondie à la concentration immédiatement supérieure.

Le taux d'hémoglobine doit être surveillé toutes les semaines avant l'administration du médicament, jusqu'à ce que le taux le plus faible permettant d'éviter la transfusion de globules rouges soit atteint, puis toutes les 3 semaines. On doit réduire la dose d'ARANESP de 40 % par rapport à la dose antérieure lorsque le taux d'hémoglobine atteint la valeur requise pour éviter la transfusion de globules rouges ou augmente de plus de 10 g/L en 2 semaines ou de plus de 15 g/L en 3 semaines. Si le taux d'hémoglobine dépasse la valeur requise pour éviter la transfusion de globules rouges, le traitement doit être suspendu jusqu'à ce que le taux approche une valeur où une transfusion de globules rouges pourrait être requise, pour ensuite le reprendre à une dose inférieure de 40 % à la dose antérieure.

Administration

Renseignements pour le patient

Quand le médecin estime que le patient peut s'auto-administrer ARANESP sans danger et efficacement, il l'aviser de la posologie à utiliser et lui enseignera la bonne technique d'administration. Il lui demandera de consulter la section « **RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR** » de la monographie, qui est un guide pour le patient, mais ne mentionne pas tous les effets secondaires possibles. Il indiquera au patient les signes et les symptômes de réactions allergiques au médicament, ainsi que les mesures qui s'imposent, le cas échéant.

Après l'administration d'ARANESP à l'aide de la seringue préremplie, le patient doit activer le dispositif de protection UltraSafe^{MD}. Pour ce faire, il doit garder ses doigts derrière l'aiguille, saisir le dispositif de protection d'une main et le faire glisser pour recouvrir entièrement l'aiguille. Lorsque le dispositif de protection est en place, un déclic se fait entendre.

REMARQUE : Si le déclic ne se fait pas entendre, il est probable que le dispositif de protection n'est pas correctement activé.

Si on prescrit un traitement à domicile à un patient, on lui soulignera l'importance de se débarrasser correctement des seringues usagés, et on le mettra en garde contre toute réutilisation

des aiguilles, des seringues ou de tout médicament qui pourrait lui rester. Le patient doit avoir à sa disposition un récipient résistant aux perforations pour l'élimination des seringues et des aiguilles usagés. Une fois ce récipient plein, le patient doit le jeter selon les directives du médecin, du pharmacien ou de l'infirmière.

SURDOSAGE

En cas de surdosage, le taux d'hémoglobine, la tension artérielle et la présence de symptômes évocateurs de troubles neurologiques doivent être étroitement surveillés.

On n'a pas déterminé la quantité maximale d'ARANESP (darbépoétine alfa) qui peut être administrée en toute sécurité en une seule dose ou en doses multiples. Le traitement par ARANESP peut provoquer une polycythémie si le taux d'hémoglobine n'est pas surveillé de près et la dose, ajustée de façon appropriée. Une hypertension sévère (notamment une crise hypertensive et une hypertension artérielle maligne) a été observée après une surdose d'ARANESP (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, Hypertension**). Si le taux d'hémoglobine dépasse les valeurs recommandées, on doit suspendre temporairement l'administration d'ARANESP jusqu'à ce que le taux redescende et se situe dans la plage recommandée; on pourra ensuite reprendre le traitement à une dose inférieure à la dose antérieure (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). On pourra pratiquer une phlébotomie si cela semble cliniquement indiqué.

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

ARANESP (darbépoétine alfa) est un agent qui stimule l'érythropoïèse et qui est produit dans des cellules ovariennes de hamsters chinois (CHO) selon la technologie de l'ADN recombinant. La forme finale obtenue est une protéine constituée de 165 acides aminés contenant 5 chaînes d'oligosaccharides liées à l'extrémité N-terminale, alors que l'érythropoïétine endogène (EPO) ou l'érythropoïétine humaine recombinante (rHuEPO) n'en comptent que 3. L'érythropoïétine est une glycoprotéine qui est le principal régulateur de l'érythropoïèse par son interaction spécifique avec les récepteurs de l'érythropoïétine, situés à la surface des cellules souches de la lignée érythrocytaire présentes dans la moelle osseuse. L'érythropoïétine est produite en majeure partie dans le rein, qui en assure la régulation en réagissant aux variations de l'oxygénation des tissus. L'hypoxie et l'anémie entraînent généralement une augmentation de la production d'érythropoïétine endogène, ce qui stimule l'érythropoïèse. ARANESP stimule l'érythropoïèse par le même mécanisme que l'érythropoïétine endogène.

La production d'érythropoïétine endogène est altérée chez les sujets atteints de NC, et cette carence en érythropoïétine est la principale cause de leur anémie. ARANESP s'est révélé capable de stimuler l'érythropoïèse chez des patients affligés d'anémie associée à la NC n'ayant jamais reçu de rHuEPO, ce qui a permis de corriger leur anémie et de maintenir leur taux d'hémoglobine dans une plage cible définie. Des sujets dont le taux d'hémoglobine était déjà stabilisé grâce à la rHuEPO ont maintenu une concentration en hémoglobine dans la plage cible, une fois passés à ARANESP.

L'étiologie de l'anémie des patients cancéreux est multifactorielle. La carence en érythropoïétine et l'épuisement de la réponse des cellules souches de la lignée érythrocytaire à l'érythropoïétine endogène contribuent de façon significative à l'anémie de ces patients. On a établi qu'ARANESP stimule l'érythropoïèse, ce qui augmente le taux d'hémoglobine et diminue les besoins en transfusions de globules rouges des patients cancéreux. Il a été démontré que cet accroissement de la concentration d'hémoglobine produit une amélioration de la qualité de vie.

Pharmacocinétique

En raison de sa teneur plus élevée en glucides qui contiennent de l'acide sialique, ARANESP a une demi-vie terminale environ 3 fois plus longue que celle de la rHuEPO, et donc une activité *in vivo* plus marquée quand il est administré par voie s.-c. ou i.v. Les études sur la fixation aux récepteurs indiquent qu'ARANESP présente moins d'affinité pour les récepteurs de l'EPO que la rHuEPO, ce qui s'explique par l'addition de résidus d'acide sialique. Par contre, le lien entre l'augmentation de la quantité de glucides contenant de l'acide sialique dans la molécule et un accroissement de la demi-vie sérique explique le renforcement de l'effet biologique observé avec ARANESP. La pharmacocinétique d'ARANESP a été étudiée chez des patients adultes atteints soit de NC, soit d'un cancer traité par chimiothérapie.

Patients atteints de néphropathie chronique

Après l'administration d'ARANESP par voie i.v. à des patients adultes atteints de NC, l'évolution de la concentration sérique du médicament en fonction du temps est biphasique, la demi-vie de distribution est d'environ 1,4 heure et la demi-vie terminale moyenne, d'environ 21 heures.

Après l'administration par voie s.-c., l'absorption du produit est lente et cinétiquement limitante. La demi-vie terminale est de 49 heures (plage : 27 à 89 heures), ce qui reflète la demi-vie d'absorption. La concentration maximale est atteinte en 34 heures (plage : 24 à 72 heures) après l'administration sous-cutanée chez les adultes atteints de NC, et la biodisponibilité est d'environ 37 % (plage : 30 à 50 %).

La distribution d'ARANESP chez les adultes atteints de NC se limite principalement au compartiment vasculaire (environ 60 mL/kg). Les paramètres pharmacocinétiques indiquent un

caractère linéaire par rapport à la dose pour tout l'éventail posologique thérapeutique. L'injection d'une dose par semaine permet de stabiliser les concentrations sériques en 4 semaines en augmentant de moins de 2 fois la concentration de pointe par rapport à l'effet de la dose initiale. L'administration de doses par voie i.v. et s.-c. pendant 1 an n'a entraîné qu'une accumulation négligeable.

Patients cancéreux

Après l'administration par voie s.-c. d'une dose d'ARANESP de 2,25 µg/kg/semaine à des patients adultes cancéreux (n = 26), une concentration de pointe moyenne de 10,6 ng/mL (plage : 1,23 à 25,2 ng/mL) a été atteinte après un délai moyen de 90,5 heures (plage : 70,8 à 123 heures). Ces données correspondaient à une pharmacocinétique dose-linéaire pour un large éventail de doses (de 0,5 à 8,0 µg/kg 1 fois par semaine et de 3,0 à 9,0 µg/kg toutes les 2 semaines). Les paramètres pharmacocinétiques n'ont pas changé après des administrations multiples pendant 12 semaines (administration toutes les semaines ou toutes les 2 semaines). Une augmentation attendue et modérée (moins de 2 fois) de la concentration sérique d'ARANESP a été observée à l'approche de l'état d'équilibre lors d'administrations multiples. L'accumulation a été négligeable pour un large éventail de doses administrées selon des schémas posologiques d'une dose toutes les semaines dans certains cas, et d'une dose toutes les 2 semaines dans d'autres. Bien que le potentiel d'accumulation d'ARANESP soit inconnu pour le traitement à plus long terme des patients cancéreux (c.-à-d. plus de 12 semaines), l'ampleur de l'accumulation (moins de 2 fois) observée au bout de 12 semaines a été la même que celle qu'on a observée au bout de 4 semaines.

Dans l'éventail de doses de 4,5 à 15 µg/kg administrées 1 fois toutes les 3 semaines à des patients cancéreux recevant une chimiothérapie, la pharmacocinétique d'ARANESP était à peu près linéaire en fonction de la dose, et on n'a observé aucun signe d'accumulation.

Après l'administration par voie s.-c. d'une dose de 6,75 µg/kg (équivalente à 500 µg pour un patient dont le poids est de 74 kg) toutes les 3 semaines à des patients cancéreux, la concentration de pointe a été atteinte en 71 heures (plage : 28 à 120 heures), et la demi-vie terminale a été de 74 heures (plage : 24 à 144 heures). On n'a observé aucun signe d'une accumulation marquée (plus de 2 fois) après l'administration par voie s.-c. d'une dose de 6,75 µg/kg toutes les 3 semaines. L'exposition à ARANESP administré toutes les 3 semaines (dose de 6,75 µg/kg), le même jour que la chimiothérapie ou au milieu du cycle, était comparable, car les valeurs moyennes de l'aire sous la courbe différaient de moins de 28 % entre les groupes. Bien qu'on ait observé une différence approximative de 30 à 70 % entre les groupes au chapitre des valeurs moyennes de la demi-vie terminale et de la concentration de pointe, aucune différence cliniquement significative n'a été constatée entre les groupes quant à l'efficacité et à l'innocuité, ce qui semble indiquer que la signification clinique des résultats est limitée. Après l'administration par voie i.v. ou s.-c. d'une dose de 4,5 µg/kg toutes les 3 semaines, la concentration minimale moyenne ou les taux sériques d'ARANESP 1 à

2 semaines après l'administration de la dose étaient comparables après de multiples doses, qu'elles aient été administrées par voie i.v. ou s.-c.

STABILITÉ ET CONSERVATION

ARANESP doit être conservé à une température comprise entre 2 °C et 8 °C (entre 36 °F et 46 °F). Ne pas exposer au gel et ne pas secouer le produit. Craint la lumière. Ne pas utiliser ARANESP au-delà de la date de péremption indiquée sur l'étiquette.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Présentation

ARANESP (darbépoétine alfa) est présenté sous les formes posologiques suivantes :

Tableau 7. Seringues préremplies SingleJect^{MD}

Quantité d'ARANESP	Volume	Concentration d'ARANESP
10 µg	0,4 mL	25 µg/mL
20 µg	0,5 mL	40 µg/mL
30 µg	0,3 mL	100 µg/mL
40 µg	0,4 mL	100 µg/mL
50 µg	0,5 mL	100 µg/mL
60 µg	0,3 mL	200 µg/mL
80 µg	0,4 mL	200 µg/mL
100 µg	0,5 mL	200 µg/mL
130 µg	0,65 mL	200 µg/mL
150 µg	0,3 mL	500 µg/mL
200 µg	0,4 mL	500 µg/mL
300 µg	0,6 mL	500 µg/mL
500 µg	1,0 mL	500 µg/mL

Afin de réduire le risque de contact accidentel avec l'aiguille, chaque seringue préremplie est dotée d'un dispositif de protection UltraSafe^{MD} que l'utilisateur active manuellement pour recouvrir l'aiguille avant de jeter la seringue.

Composition

Les seringues contiennent les ingrédients suivants dans de l'eau stérilisée pour préparations injectables, USP (par 1,0 mL). La gaine de l'aiguille de la seringue préremplie renferme du caoutchouc naturel sec (un dérivé du latex).

Tableau 8. Excipients

	Solution de polysorbate^a
Polysorbate 80	0,05 mg
Monohydrate de phosphate monobasique de sodium	2,12 mg
Phosphate dibasique de sodium anhydre	0,66 mg
Chlorure de sodium	8,18 mg

^a Le pH de la solution de polysorbate est de $6,2 \pm 0,2$.

ARANESP ne contient pas d'agent de conservation.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune :	darbépoétine alfa
Nom chimique :	agent original stimulant l'érythropoïèse
Masse moléculaire :	37,1 kDa (d'après la structure connue d'acides aminés et de glucides)

Caractéristiques du produit

Aranesp^{MD} (darbépoétine alfa) est un agent qui stimule l'érythropoïèse et qui est produit dans des cellules ovariennes de hamsters chinois (CHO) selon la technologie de l'ADN recombinant. La forme finale obtenue est une protéine constituée de 165 acides aminés contenant 5 chaînes d'oligosaccharides liées à l'extrémité N-terminale et 1 chaîne d'oligosaccharides liée à l'extrémité O-terminale.

ESSAIS CLINIQUES

Patients atteints de néphropathie chronique

L'innocuité et l'efficacité d'ARANESP ont été évaluées lors d'études multicentriques. Deux études ont évalué l'innocuité et l'efficacité d'ARANESP dans la correction de l'anémie chez des adultes atteints de NC, 2 études ont examiné sa capacité de maintenir le taux d'hémoglobine obtenu avec d'autres ASE chez des adultes atteints de NC, et 2 autres études ont analysé une modification apportée à sa fabrication.

Instauration du traitement par ARANESP

Lors de 2 études ouvertes, ARANESP ou la rHuEPO ont été administrés pour corriger l'anémie de patients atteints de NC qui n'avaient pas déjà reçu d'érythropoïétine exogène. La première étude évaluait des patients atteints de NC dialysés, alors que la seconde évaluait des patients n'ayant pas besoin de dialyse (patients en pré-dialyse). Au cours de ces 2 études, la posologie initiale d'ARANESP était de 0,45 µg/kg 1 fois par semaine. La posologie initiale de rHuEPO était de 50 U/kg 3 fois par semaine au cours de la première étude, et de 50 U/kg 2 fois par semaine lors de la seconde. On a procédé, lorsque nécessaire, à des ajustements de la dose pour

maintenir le taux d'hémoglobine dans la plage cible de 110 à 130 g/L (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : Patients atteints de néphropathie chronique** pour les taux d'hémoglobine cibles recommandés). Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était le pourcentage de patients qui présentaient une augmentation d'au moins 10 g/L de leur taux d'hémoglobine de manière à atteindre au moins 110 g/L après 20 semaines (première étude) ou après 24 semaines (seconde étude). Ces études visaient à évaluer l'innocuité et l'efficacité d'ARANESP, mais n'étaient pas conçues pour étayer les conclusions découlant d'une comparaison des 2 produits.

Lors de la première étude, le taux d'hémoglobine cible a été atteint par 72 % (I. C. à 95 % : 62 %, 81 %) des 90 patients traités par ARANESP et par 84 % (I. C. à 95 % : 66 %, 95 %) des 31 patients traités à la rHuEPO. L'augmentation moyenne du taux d'hémoglobine au cours des 4 premières semaines de traitement par ARANESP était de 11,0 g/L (I. C. à 95 % : 8,2 g/L, 13,7 g/L).

Au cours de la seconde étude, le principal critère d'évaluation de l'efficacité a été atteint par 93 % (I. C. à 95 % : 87 %, 97 %) des 129 patients traités par ARANESP et par 92 % (I. C. à 95 % : 78 %, 98 %) des 37 patients traités à la rHuEPO. L'augmentation moyenne du taux d'hémoglobine par rapport au taux initial au cours des 4 premières semaines de traitement par ARANESP était de 13,8 g/L (I. C. à 95 % : 12,1 g/L, 15,5 g/L).

Substitution d'ARANESP à d'autres ASE

Deux études (études 3 et 4) réalisées auprès d'adultes atteints de NC qui recevaient d'autres ASE ont permis de comparer la capacité d'ARANESP et d'autres agents érythropoïétiques à maintenir les concentrations d'hémoglobine dans une plage cible de 90 à 130 g/L (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** pour les taux d'hémoglobine cibles recommandés). Les patients atteints de NC qui recevaient des doses stables d'autres ASE ont été aléatoirement répartis, soit dans un groupe recevant ARANESP, soit dans un groupe continuant à recevoir leur autre érythropoïétine à la dose et selon le schéma posologique antérieur. Pour les patients recevant ARANESP, la dose hebdomadaire initiale a été établie selon la dose hebdomadaire antérieure totale d'ASE. L'étude 3 était une étude à double insu et à répartition aléatoire réalisée en Amérique du Nord auprès de 169 patients hémodialysés recevant ARANESP et de 338 patients continuant à recevoir l'époétine alfa. L'étude 4 était une étude ouverte et à répartition aléatoire menée en Europe et en Australie auprès de 347 patients traités par ARANESP et de 175 patients continuant à recevoir l'époétine alfa ou l'époétine bêta. Sur les 347 patients du groupe ARANESP, 92 % recevaient une hémodialyse et 8 %, une dialyse péritonéale.

Dans le cadre de l'étude 3, une dose hebdomadaire médiane de 0,53 µg/kg d'ARANESP (25^e, 75^e percentiles : 0,30 µg/kg, 0,93 µg/kg) a été nécessaire pour maintenir l'hémoglobine dans la plage cible. Lors de l'étude 4, une dose hebdomadaire médiane de 0,41 µg/kg d'ARANESP (25^e,

75^e percentiles : 0,26 µg/kg, 0,65 µg/kg) a été nécessaire pour maintenir l'hémoglobine dans la plage cible.

Les autres études

La cinquième étude (n = 446), une étude multicentrique échelonnée sur 28 semaines, à répartition aléatoire et menée à double insu, analysait l'efficacité et l'innocuité de la darbépoétine alfa fabriquée par deux procédés différents pour le traitement de l'anémie chez des patients atteints de NC hémodialysés. L'étude 6 (n = 1127) était une étude multicentrique ouverte non comparative qui visait à évaluer l'innocuité de la darbépoétine alfa fabriquée par le procédé modifié et administré pendant une durée allant jusqu'à un an aux patients atteints de NC qui recevaient ou non une dialyse. Le taux d'hémoglobine cible variait entre 100 et 130 g/L dans le cadre de l'étude 5 et entre 110 et 130 g/L dans le cadre de l'étude 6.

La cinquième étude a démontré une équivalence entre les deux procédés de fabrication en matière d'innocuité et d'efficacité. Les résultats ont démontré que la darbépoétine alfa fabriquée par le procédé modifié était équivalente à la darbépoétine alfa fabriquée à partir du procédé original en ce qui concerne la posologie et le maintien du taux d'hémoglobine. Les concentrations moyennes d'hémoglobine (écart-type) étaient comparables au début (118 [8,0] vs 118 [7,8] g/L) et durant la période d'évaluation (116 [10,7] vs 118 [10,4]). Les doses hebdomadaires moyennes (écart-type) (µg/semaine) étaient également comparables d'un groupe à l'autre au début (36,54 [24,16] vs 37,32 [27,84]) et durant la période d'évaluation (32,09 [26,47] vs 31,10 [26,63]). Les résultats concernant l'innocuité étaient similaires dans les deux groupes de darbépoétine alfa et aucune nouvelle donnée relative à ce sujet n'a été recueillie. De même, les résultats de la sixième étude n'ont fait ressortir aucune nouvelle donnée quant à l'innocuité.

Augmentation de la mortalité, des événements cardiovasculaires graves, des événements thromboemboliques et des accidents vasculaires cérébraux

Lors d'un essai clinique sur le traitement de l'anémie au moyen d'époétine alfa chez des patients hémodialysés présentant des signes cliniquement manifestes de cardiopathie, les sujets ont été répartis aléatoirement en 2 groupes : le premier visant l'obtention d'un taux d'hémoglobine de 140 ± 10 g/L et le second, l'obtention d'un taux d'hémoglobine de 100 ± 10 g/L. On a observé un taux de mortalité plus élevé (35 % par rapport à 29 %) chez les 634 patients du groupe visant l'obtention d'un taux d'hémoglobine de 140 g/L que chez les 631 patients visant l'obtention du taux de 100 g/L. On ignore la raison de l'augmentation de la mortalité observée dans le cadre de cet essai; toutefois, la fréquence d'infarctus du myocarde non mortels, de thromboses de l'accès vasculaire et d'autres événements thrombotiques était également plus élevée dans le groupe visant l'obtention d'un taux d'hémoglobine de 140 g/L.

Dans le cadre d'une étude prospective randomisée (CHOIR), on a évalué 1432 patients anémiques atteints d'insuffisance rénale chronique qui ne recevaient pas de dialyse. Les patients ont été affectés à des traitements par époétine alfa visant des taux d'hémoglobine d'entretien de 135 g/L ou de 113 g/L. Parmi les 715 patients du groupe au taux d'hémoglobine plus élevé, 125 (18 %) ont subi un événement cardiovasculaire majeur (décès, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou hospitalisation en raison d'une insuffisance cardiaque congestive) par rapport à 97 patients (14 %) parmi les 717 du groupe au taux d'hémoglobine plus faible (rapport des risques instantanés [RRI] : 1,3; I. C. à 95 % : 1,0, 1,7; $p = 0,03$).

Dans le cadre d'une étude randomisée, à double insu et contrôlée par placebo menée auprès de 4038 sujets, un risque accru d'accident vasculaire cérébral a été observé lorsqu'ARANESP a été administré à des patients qui présentaient de l'anémie, un diabète de type 2 et une néphropathie chronique et n'étaient pas traités par dialyse. Les patients ont été affectés au hasard à un traitement par ARANESP visant un taux d'hémoglobine de 130 g/L ou à un placebo. Les patients sous placebo n'ont reçu ARANESP que si leur taux d'hémoglobine était inférieur à 90 g/L. Au total, 101 patients traités par ARANESP ont subi un accident vasculaire cérébral comparativement à 53 patients recevant le placebo (5 % vs 2,6 %; RRI : 1,92; I. C. à 95 % : 1,38, 2,68; $p < 0,001$).

Chez des patients atteints de NC traités par ARANESP ou au moyen d'autres ASE lors des essais cliniques sur ARANESP, des augmentations du taux d'hémoglobine supérieures à environ 10 g/L en 2 semaines ont été associées à une fréquence plus élevée d'arrêts cardiaques, d'événements neurologiques (y compris des convulsions et des AVC), d'accès d'hypertension artérielle, d'insuffisance cardiaque congestive, de thromboses, d'ischémie et d'infarctus vasculaires, d'infarctus aigus du myocarde et de surcharge liquidienne ou d'œdème.

Patients cancéreux

Patients cancéreux recevant une chimiothérapie

L'administration d'ARANESP à des patients cancéreux anémiques subissant une chimiothérapie a été évaluée dans le cadre de 7 études contrôlées par médicament actif et/ou par placebo, d'une durée pouvant atteindre 6 mois, avec divers schémas posologiques (une dose toutes les semaines, une dose toutes les 2 semaines et une dose toutes les 3 semaines). Les patients ont été traités par ARANESP à des doses parfois aussi faibles que 3,0 µg/kg administrées 1 fois toutes les 2 semaines et aussi faibles que 6,75 µg/kg administrées 1 fois toutes les 3 semaines.

Schéma posologique hebdomadaire

L'innocuité et l'efficacité d'ARANESP en tant que moyen de réduire les besoins en transfusions de globules rouges chez les patients subissant une chimiothérapie ont été évaluées dans le cadre d'une étude multinationale à répartition aléatoire, contrôlée par placebo et à double insu (C1).

Cette étude a été menée auprès de patients anémiques ($Hgb \leq 110$ g/L) atteints d'un cancer du poumon à petites cellules ou non à petites cellules au stade avancé, qui ont reçu une chimiothérapie à base de sels de platine. Les patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir ARANESP à raison de $2,25 \mu\text{g/kg}$ ($n = 156$) ou un placebo ($n = 158$) administré en une seule injection s.-c. par semaine pendant une durée maximum de 12 semaines.

L'efficacité a été définie comme une réduction de la proportion de patients qui ont reçu une transfusion au cours de la période de traitement de 12 semaines. Une proportion significativement plus faible de patients faisant partie du groupe ARANESP, soit 26 % (I. C. à 95 % : 20 %, 33 %) ont eu besoin d'une transfusion, par rapport à 60 % (I. C. à 95 % : 52 %, 68 %) des sujets du groupe placebo (estimation de la proportion selon la méthode Kaplan-Meier; $p < 0,001$ selon le test de Cochran-Mantel-Haenszel). Cela représente une réduction de plus de 50 % du pourcentage de patients ayant besoin d'une transfusion de globules rouges ($p < 0,001$). Le traitement par ARANESP a été associé à une amélioration significative de la fatigue observée par rapport à celle qu'on a notée au début de l'étude ($p = 0,019$), comme l'a montré la plus grande proportion de patients bénéficiant d'une augmentation de 25 % ou plus du score enregistré à l'échelle sommaire d'évaluation de la fatigue FACT (*Functional Assessment of Cancer Therapy*) (31 % [I. C. à 95 % : 23 %, 40 %] dans le groupe ARANESP et 19 % [I. C. à 95 % : 12 %, 26 %] dans le groupe placebo). Lors de cette étude de phase III à double insu et contrôlée par placebo, le profil d'innocuité d'ARANESP était semblable à celui qu'on a observé dans le groupe placebo (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Schéma posologique prévoyant une dose toutes les 3 semaines

L'innocuité et l'efficacité d'ARANESP administré 1 fois toutes les 3 semaines pour réduire les besoins en transfusions de globules rouges chez les patients subissant une chimiothérapie ont été évaluées dans le cadre d'une étude multinationale, à répartition aléatoire et à double insu (C2). Cette étude a été menée auprès de patients anémiques ($Hgb < 110$ g/L) atteints d'un cancer non myéloïde qui recevaient une chimiothérapie comportant plusieurs cycles. Les patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir une dose initiale d'ARANESP de $500 \mu\text{g}$ toutes les 3 semaines ($n = 353$) ou de $2,25 \mu\text{g/kg/semaine}$ ($n = 352$) en une seule injection s.-c. pendant une durée maximum de 15 semaines. Dans les 2 groupes, la dose était réduite de 40 % par rapport à la dose antérieure si le taux d'hémoglobine augmentait de plus de 10 g/L en 14 jours, et l'administration du médicament à l'étude était interrompue si ce taux dépassait 130 g/L.

L'efficacité a été définie comme une réduction de la proportion de patients qui ont reçu au moins 1 transfusion de globules rouges entre la semaine 5 et la fin du traitement à la semaine 16. Une proportion semblable de patients dans les groupes recevant ARANESP 1 fois toutes les 3 semaines ou 1 fois par semaine ont eu besoin d'une transfusion de globules rouges entre les semaines 5 et 16 (voir le tableau 9). On a réduit la dose chez 67 % des patients dans le groupe recevant ARANESP 1 fois toutes les 3 semaines et chez 75 % des patients dans le groupe recevant le médicament 1 fois par semaine.

Tableau 9. Pourcentage (I. C. à 95 %) de patients ayant reçu au moins 1 transfusion de globules rouges entre les semaines 5 et 16

	ARANESP 1 fois toutes les 3 semaines	ARANESP 1 fois par semaine	Différence
Transfusion de globules rouges	23 % (19 %; 28 %)	30 % (25 %; 35 %)	-6,8 % (-13,6 %; 0,1 %)

Remarque : Les pourcentages sont estimés à l'aide de la méthode Kaplan-Meier.

Lors d'un essai de détermination de la dose, à répartition aléatoire et contrôlé par placebo qui évaluait un éventail de doses d'ARANESP de 4,5 à 15 µg/kg administrées 1 fois toutes les 3 semaines, la dose initiale efficace minimale quant à la réduction des transfusions de globules rouges a été de 4,5 µg/kg.

On a réalisé d'autres études cliniques à répartition aléatoire pour évaluer l'innocuité et l'efficacité d'ARANESP administré 1 fois toutes les 3 semaines. Dans le cadre d'un essai contrôlé à répartition aléatoire, on a évalué l'effet d'une dose d'ARANESP administrée 1 fois par cycle de chimiothérapie, soit le même jour que la chimiothérapie ou au milieu du cycle. Les résultats ont indiqué qu'ARANESP administré le même jour qu'une chimiothérapie myélotoxique n'entraînait aucune différence pertinente sur le plan clinique au chapitre des besoins en transfusions de globules rouges ou du profil d'innocuité comparativement à son administration au milieu du cycle. Lors d'un autre essai où des patients cancéreux traités par chimiothérapie ont été répartis aléatoirement pour recevoir ARANESP par voie i.v. ou s.-c., on n'a observé aucune différence cliniquement pertinente quant à l'innocuité d'ARANESP ou aux besoins de transfusions de globules rouges.

Progression de la tumeur et augmentation de la mortalité et des événements thromboemboliques

Pour déterminer le potentiel de facteur de croissance tumorale, on a évalué l'effet d'ARANESP sur la progression tumorale et la survie durant un suivi à long terme des patients traités dans le cadre de l'étude clinique pivot. Après une période de suivi médiane d'une durée d'environ 1 an, le délai médian de progression de la maladie dans le groupe ARANESP (n = 155) a été de 29 semaines (I. C. à 95 % : 22, 33), contre 22 semaines (I. C. à 95 % : 18, 25) dans le groupe placebo (n = 159). La survie médiane dans le groupe ARANESP (n = 155) a été de 43 semaines (I. C. à 95 % : 37, non estimable), contre 35 semaines (I. C. à 95 % : 29, 48) dans le groupe placebo (n = 159). On n'a pas observé de différences statistiquement significatives en ce qui concerne le délai écoulé avant la progression de la maladie ou la survie globale. L'étude n'avait cependant pas été conçue pour détecter ou exclure ces différences particulières.

Lors des essais cliniques où ARANESP a été administré à des patients cancéreux anémiques recevant une chimiothérapie, une augmentation du taux d'hémoglobine de plus de 20 g/L en 4 semaines a été associée à une fréquence plus élevée de thrombose. Chez cette population, on

recommande de réduire la dose d'ARANESP si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 15 g/L en 3 semaines.

Dans le cadre d'un essai de phase III, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo, on a évalué 989 patients atteints d'un cancer de forme maligne et active, non traités par radiothérapie ou chimiothérapie. Le nombre médian de jours entre le dernier cycle de chimiothérapie et la première dose du traitement reçus par les patients a été de 91,5 jours et de 83,0 jours pour le groupe placebo et le groupe ARANESP, respectivement. Conformément au protocole de l'essai, aucun patient n'avait reçu de chimiothérapie au cours des 4 semaines précédant le début de l'essai. Les résultats de cet essai n'ont fait ressortir aucune réduction statistiquement significative de la proportion de patients ayant reçu des transfusions de globules rouges, mais le nombre de décès était plus élevé dans le groupe ARANESP que dans le groupe placebo (26 % par rapport à 20 %) au bout de 16 semaines (fin de la période de traitement). Compte tenu de la survie médiane de 4,3 mois obtenue dans le cadre du suivi, le nombre absolu de décès à la fin de l'essai a aussi été supérieur dans le groupe ARANESP (49 % par rapport à 46 %, rapport des risques : 1,29, I. C. à 95 % : 1,08, 1,55). On a observé une augmentation du risque de décès lorsque le traitement par ARANESP visait à atteindre un taux d'hémoglobine de 120 g/L. L'emploi d'ARANESP n'est donc pas indiqué chez les patients cancéreux présentant une anémie qui n'est pas induite par la chimiothérapie.

Les essais contrôlés à répartition aléatoire au cours desquels on a observé une réduction du taux de survie et/ou de la maîtrise de l'extension locorégionale sont résumés dans le tableau 10.

Tableau 10. Essais contrôlés à répartition aléatoire au cours desquels on a observé une réduction du taux de survie et/ou de la maîtrise de l'extension locorégionale

Tumeur (n)	Taux cible d'hémoglobine	Taux d'hémoglobine atteint (Médian Q1, Q3)	Paramètre primaire	Issue défavorable dans le groupe ayant reçu un ASE
Chimiothérapie				
Cancer du sein métastatique (n = 939)	120-140 g/L	129 g/L 122, 133 g/L	Survie globale sur 12 mois	Réduction de 12 mois de la survie
Tumeur lymphoïde (n = 344)	130-150 g/L (H) 130-140 g/L (F)	110 g/L 98, 121 g/L	Proportion de patients ayant obtenu une réponse quant au taux d'hémoglobine	Réduction de la survie globale
Cancer du sein précoce (n = 733)	125-130 g/L	131 g/L 125, 137 g/L	Survie globale et sans rechute	Plus faible taux de survie globale et sans rechute observé après 3 ans*
Cancer du col de l'utérus (n = 114)	120-140 g/L	127 g/L 121, 133 g/L	Survie globale et sans progression et maîtrise de l'extension locorégionale	Plus faible taux de survie globale et sans progression observé après 3 ans et de maîtrise de l'extension locorégionale*
Radiothérapie seule				
Cancer de la tête et du cou (n = 351)	≥150 g/L (H) ≥140 g/L (F)	Données non disponibles	Survie sans progression locorégionale	Réduction de la survie sans progression locorégionale après 5 ans Réduction de la survie globale
Cancer de la tête et du cou (n = 522)	140-155 g/L	Données non disponibles	Maîtrise de l'atteinte locorégionale	Réduction de la maîtrise de l'atteinte locorégionale
Absence de chimiothérapie ou de radiothérapie				
Cancer du poumon non à petites cellules (n = 70)	120-140 g/L	Données non disponibles	Qualité de la vie	Réduction de la survie globale
Tumeur non-myéloïde (n = 989)	120-130 g/L	106 g/L 94, 118 g/L	Transfusions de globules rouges	Réduction de la survie globale

* Non significatif sur le plan statistique

Un examen systématique de 57 essais contrôlés avec répartition aléatoire (y compris les essais BEST, ENHANCE et EPO-CAN 20) auxquels ont participé 9 353 patients cancéreux a permis de comparer l'association d'ASE et de transfusions de globules rouges et les transfusions de globules rouges seules en prophylaxie ou en traitement de l'anémie chez des patients cancéreux recevant ou non une chimiothérapie. Selon l'analyse systématique des sous-groupes de patients ayant reçu un traitement pour l'anémie induite par la chimiothérapie, le rapport de cotes (RC) pour la survie globale s'est établi à 0,92 (I. C. à 95 % : 0,78, 1,09) pour la chimiothérapie à base de sels de platine et à 1,10 (I. C. à 95 % : 0,96, 1,24) pour la chimiothérapie ne comportant pas de sels de platine. L'emploi d'ASE dans le traitement de l'anémie induite par la chimiothérapie a été associé à un RC de 0,99 (I. C. à 95 % : 0,72, 1,36) pour la survie globale. Le rapport des risques pour la survie globale s'est chiffré à 1,08 (I. C. à 95 % : 0,99, 1,18; 42 essais et 8 167 patients) chez tous les patients recevant un ASE, y compris ceux sous chimiothérapie ou radiothérapie et ceux ne recevant aucun traitement actif. On a également observé une augmentation du risque relatif (RR) d'événements thromboemboliques (RR : 1,67, I. C. à 95 % : 1,35, 2,06; 35 essais et 6 769 patients) chez les patients recevant un ASE.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

L'érythropoïétine humaine est une hormone glycoprotéique endogène qui est le principal régulateur de l'érythropoïèse par interaction spécifique avec les récepteurs de l'érythropoïétine situés à la surface des cellules souches de la lignée érythrocytaire dans la moelle osseuse. L'érythropoïétine est produite en majeure partie dans le rein, qui en assure la régulation en réaction aux changements d'oxygénation des tissus. Des travaux de recherche ont déterminé que les fractions glucidiques contenant de l'acide sialique au sein de l'érythropoïétine influent fortement sur la clairance sérique et que cette dernière est le principal déterminant de l'activité *in vivo*.

ARANESP (darbépoétine alfa) stimule l'érythropoïèse selon le même mécanisme que l'hormone endogène. Le traitement de l'anémie par ARANESP chez les patients atteints de NC ou de cancer a été associé à une réduction des transfusions de globules rouges et à une amélioration de la qualité de vie.

ARANESP comprend 5 chaînes glucidiques liées à l'extrémité N-terminale, alors que l'hormone endogène et l'érythropoïétine humaine recombinante (rHuEPO) en comptent 3. En raison de sa teneur plus élevée en glucides, ARANESP a une demi-vie terminale plus longue que celle de la rHuEPO, et donc une activité *in vivo* plus marquée. Malgré ces variations moléculaires, la darbépoétine alfa et la rHuEPO ont des modes d'action identiques, et ARANESP conserve la spécificité très étroite pour les récepteurs de l'érythropoïétine que présente la rHuEPO.

Pharmacocinétique

Les études précliniques indiquent qu'ARANESP subit une distribution limitée et que sa présence sous forme inchangée reste confinée principalement au compartiment vasculaire. ARANESP est fortement métabolisé, probablement par des sialidases; la forme désialylée est ensuite éliminée rapidement par des récepteurs hépatiques. ARANESP sous forme inchangée est éliminé par voie rénale de façon négligeable (moins de 2 % chez les rats). On retrouve les produits de dégradation dans les urines (57 % de la dose) et dans les selles (24 % de la dose).

Les propriétés pharmacocinétiques d'ARANESP ont été étudiées chez des sujets adultes en bonne santé, chez des adultes et des enfants atteints de NC, et chez des patients adultes cancéreux.

Après l'administration d'ARANESP par voie i.v. à des patients adultes atteints de NC, l'évolution de la concentration sérique du médicament en fonction du temps est biphasique, la demi-vie de distribution est d'environ 1,4 heure et la demi-vie terminale moyenne, d'environ 21 heures. Après l'administration par voie s.-c., l'absorption du produit est lente et cinétiquement limitante. La demi-vie terminale est de 49 heures (plage : 27 à 89 heures), ce qui reflète la demi-vie d'absorption. De plus, la concentration maximale est atteinte en 34 heures (plage : 24 à 72 heures) chez les patients atteints de NC, et la biodisponibilité est d'environ 37 % (plage : 30 à 50 %).

Comme l'ont montré les résultats des études précliniques, la distribution d'ARANESP chez les adultes atteints de NC se limite principalement au compartiment vasculaire (environ 60 mL/kg). Les paramètres pharmacocinétiques indiquent un caractère linéaire par rapport à la dose pour tout l'éventail posologique thérapeutique. L'injection d'une dose par semaine permet de stabiliser les concentrations sériques en 4 semaines en augmentant de moins de 2 fois la concentration de pointe. L'administration de doses par voie i.v. et s.-c. pendant 1 an n'a entraîné qu'une accumulation minime.

Les propriétés pharmacocinétiques d'ARANESP ont été étudiées chez des patients cancéreux adultes recevant une chimiothérapie. Après l'administration par voie s.-c. d'une dose de 2,25 µg/kg, une concentration de pointe moyenne de 10,6 ng/mL (écart-type : 5,93; n = 26) a été atteinte en un délai médian de 90,5 heures (écart-type : 19,7). Ces données correspondaient à une pharmacocinétique dose-linéaire pour un large éventail de doses (de 0,5 à 8,0 µg/kg/semaine et de 3,0 à 9,0 µg/kg toutes les 2 semaines). Les paramètres pharmacocinétiques n'ont pas changé après des administrations multiples pendant 12 semaines (administration toutes les semaines ou toutes les 2 semaines). Une augmentation attendue et modérée (moins de 2 fois) de la concentration sérique d'ARANESP a été observée à l'approche de l'état d'équilibre lors d'administrations multiples. L'accumulation a été négligeable pour un large éventail de doses administrées selon des schémas posologiques hebdomadaires dans certains cas et d'une dose toutes les 2 semaines dans d'autres.

Populations particulières

Enfants

Après l'administration d'ARANESP par voie i.v. ou s.-c. à des enfants de 3 à 16 ans, la demi-vie terminale moyenne a été de 22 heures (plage : 12 à 30 heures) pour l'administration i.v. et de 43 heures (plage : 16 à 86 heures) pour l'administration s.-c. La biodisponibilité après injection s.-c. a été de 54 % (plage : 32 à 70 %).

La comparaison des données limitées disponibles sur la pharmacocinétique d'ARANESP chez les enfants atteints de NC avec celles qu'on a obtenues chez les adultes laisse penser que le devenir d'ARANESP est semblable chez les enfants et chez les adultes. Toutefois, après l'administration par voie s.-c., ARANESP semble être absorbé plus rapidement chez les enfants que chez les adultes. On doit donc faire preuve de prudence dans l'emploi d'ARANESP chez les enfants; de plus amples études sont essentielles dans ce domaine, étant donné que cette observation n'a pas fait l'objet d'un examen approfondi.

Personnes âgées

Les paramètres pharmacocinétiques estimés chez les sujets adultes de moins de 65 ans et de 65 ans et plus étaient semblables, que le produit ait été administré par voie i.v. ou s.-c.

Patients atteints d'insuffisance rénale

Comme l'excrétion rénale d'ARANESP sous forme inchangée est minimale, on ne s'attend pas à ce que des altérations de la fonction rénale modifient les propriétés pharmacocinétiques du médicament. La concentration de pointe a été atteinte 36 heures après l'administration, et la demi-vie terminale a été de 60 heures (plage : 28 à 144 heures) après l'administration d'ARANESP par voie s.-c. à des sujets sains, par rapport à 49 heures (plage : 27 à 89 heures) chez des sujets atteints de NC.

TOXICOLOGIE

Lors des études précliniques, l'administration d'ARANESP (darbépoétine alfa) sous forme d'injection unique par voie i.v. à des rats et à des chiens a été bien tolérée, même aux doses maximales étudiées (200 µg/kg chez les rats et 150 µg/kg chez les chiens).

ARANESP a été administré par voie i.v. à des rats et à des chiens lors d'études avec doses multiples s'élevant jusqu'à 300 µg/kg/semaine et 150 µg/kg/semaine, respectivement (selon les schémas posologiques prévoyant une dose par semaine et une dose 3 fois par semaine). Les études ont duré de 1 semaine à 6 mois pour les 2 espèces. Des études durant jusqu'à 1 mois ont également inclus l'administration s.-c.

Dans le cadre de toutes les études et chez les 2 espèces, ARANESP a produit les effets pharmacologiques attendus sur les paramètres hématologiques, c'est-à-dire des augmentations marquées des taux d'hémoglobine, de l'hématocrite, du nombre de globules rouges et de réticulocytes. En cas d'exposition plus forte (d'après l'aire sous la courbe concentration/temps), ces effets étaient exagérés. Les altérations histopathologiques, comme la myélofibrose et la splénomégalie, ont toutes été considérées comme étant des séquelles de l'augmentation de la viscosité du sang, de la congestion vasculaire et/ou de la stase sanguine, entraînant une baisse de la perfusion des tissus.

Aucun des tests faisant partie de la batterie habituelle d'épreuves visant à déterminer les risques d'altération de l'ADN n'a montré qu'ARANESP a des effets génotoxiques. ARANESP n'a pas non plus manifesté de potentiel mutagène et n'a pas eu d'effet sur la prolifération des cellules non hématologiques, *in vitro* ou *in vivo*. Au cours des études de toxicité chronique, on n'a pas observé de réaction tumorigène ni mitogène inattendue dans les tissus, quel que soit leur type.

Carcinogénèse, mutagénèse

ARANESP n'a pas été évalué à l'aide des dosages biologiques de carcinogénicité habituels. ARANESP n'a pas modifié la réponse proliférative des cellules non hématologiques *in vitro* ou *in vivo*. Au cours des études de toxicité chronique, on n'a pas observé de réponse tumorigène ni mitogène inattendue dans les tissus, quel que soit leur type. Lors d'études de toxicité d'une durée d'environ 6 mois, menées sur des rats et des chiens, aucune réponse tumorigène ou mitogène inattendue n'a été observée dans quelque type de tissu que ce soit. Lors d'expériences utilisant plusieurs tissus humains, le profil *in vitro* de fixation aux tissus d'ARANESP était identique à celui de la rHuEPO. Ni l'une ni l'autre molécule ne s'est fixée aux tissus humains autres que ceux exprimant les récepteurs de l'érythropoïétine.

ARANESP a donné des résultats négatifs aux tests effectués sur des bactéries et sur des cellules ovariennes de hamsters chinois (CHO) *in vitro* utilisés pour détecter la mutagénicité, ainsi qu'au test *in vivo* des micronoyaux chez la souris utilisé pour détecter la clastogénicité.

Des études réalisées chez le rat et le lapin n'ont pas révélé de signes pertinents d'effets néfastes sur la gestation, le développement de l'embryon ou du fœtus, la parturition ou le développement postnatal. Une légère baisse du poids fœtal a toutefois été observée aux doses ayant entraîné une toxicité secondaire à l'accentuation des effets pharmacologiques chez les mères. On n'a pas observé de transfert placentaire ni d'altération de la fécondité.

Quand le produit a été administré à des rats avant l'accouplement, les paramètres concernant le rendement reproducteur, la fécondité et les caractéristiques du sperme n'ont pas été modifiés, sans égard à la dose évaluée (jusqu'à 10 µg/kg/jour). Une augmentation de la mortalité fœtale après l'implantation a été observée avec des doses d'ARANESP de 0,5 µg/kg/jour et plus.

BIBLIOGRAPHIE

1. BESARAB, A., W. K. Bolton, J. K. Browne et coll. « The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin », *N Engl J Med*, vol. 339, 1998, p. 584-590.
2. BOKEMEYER, C., M. S. Aapro, A. Courdi et coll. « EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer », *Eur J Cancer*, vol. 40, 2004, p. 2201-2216.
3. CANON, J.-L., J. Vansteenkiste, G. Bodoky et coll. « Randomized, double-blind, active-controlled trial of every-3-week darbepoetin alfa for the treatment of chemotherapy-induced anemia », *JNCI*, vol. 98, n° 4, 2006, p. 273-284.
4. Canadian Society of Nephrology for the Treatment of Patients with Chronic Renal Failure. « Clinical Practice Guidelines », *JASN*, vol. 10, suppl. n° 13, 1999.
5. EGRIE, J. C. et J. K. Browne. « Development and characterization of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP) », *Brit J Cancer*, vol. 84, suppl. n° 1, 2001, p. 3-10.
6. EGRIE, J. C., E. Dwyer, M. Lykos et coll. « Novel erythropoiesis stimulating protein (NESP) has a longer serum half-life and greater *in vivo* biological activity than recombinant human erythropoietin (rHuEPO) », *Blood* [résumé], vol. 90, n° 10, suppl. n° 1, 1997, p. 56a-57a.
7. EGRIE, J. C., J. R. Grant, D. K. Gillies et coll. « The role of carbohydrate on the biological activity of erythropoietin », *Glycoconj J* [résumé], vol. 10 (résumés du 12^e symposium international sur les glycoconjugués), 1993, p. 263.
8. ESHBACH, J. W., M. H. Abdulhadi, J. K. Browne, B. G. Delano, M. R. Downing, J. C. Egrie, R. W. Evans, E. A. Friedman, S. E. Graber, N. R. Haley et coll. « Recombinant human erythropoietin in anemic patients with end-stage renal disease: results of a phase III multicenter clinical trial », *Ann Intern Med*, vol. 111, n° 12, 1989, p. 992-1000.
9. EVANS, R. W., B. Rader et D. L. Manninen. « The quality of life of hemodialysis recipients treated with recombinant human erythropoietin », *JAMA*, vol. 263, n° 6, 1990, p. 825-830.
10. GLASPY, J., D. Henry, R. Patel et coll. « The effects of chemotherapy on endogenous erythropoietin levels and the pharmacokinetics and erythropoietic response of darbepoetin alfa: a randomised clinical trial of synchronous versus asynchronous dosing of darbepoetin alfa », *Eur J Cancer*, vol. 41, 2005, p. 1140-1149.
11. GLASPY, J., J. S. Jadeja, G. Justice et coll. « Darbepoetin alfa given every 1 or 2 weeks alleviates anaemia associated with cancer chemotherapy », *Br J Cancer*, vol. 87, 2002, p. 268-276.
12. GROOPMAN, J. E. et L. M. Itri. « Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment », *J Natl Cancer Inst*, vol. 91, 1999, p. 1616-1634.

13. HEDENUS, M., M. Adriansson, J. San Miguel et coll. « Efficacy and safety of darbepoetin alfa in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized, double-blind, placebo-controlled study », *Br J Haematol*, vol. 122, 2003, p. 394-403.
14. HEDENUS, M., S. Hansen, K. Taylor et coll. « Randomized, dose-finding study of darbepoetin alfa in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies », *Br J Haematol*, vol. 119, 2002, p. 79-86.
15. HENKE, M., R. Laszig, C. Rube et coll. « Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anemia undergoing radiotherapy: randomized, double-blind, placebo-controlled trial », *The Lancet*, vol. 362, 2003, p. 1255-1260.
16. HESKETH, P., F. Arena, D. Patel et coll. « A randomized controlled trial of darbepoetin alfa administered as a fixed or weight-based dose using a front-loading schedule in patients with anemia who have nonmyeloid malignancies », *Cancer*, vol. 100, 2004, p. 859-868.
17. KOTASEK, D., G. Steger, W. Faught et coll. « Darbepoetin alfa administered every 3 weeks alleviates anaemia in patients with solid tumours receiving chemotherapy; results of a double-blind, placebo-controlled, randomized study », *Eur J Cancer*, vol. 39, 2003, p. 2026-2034.
18. LEYLAND-JONES, B., V. Semiglazov et coll. « Maintaining normal hemoglobin levels with epoetin alfa in mainly nonanemic patients with metastatic breast cancer receiving first-line chemotherapy: a survival study » *J Clin Oncol*, vol. 23, n° 25, 2005, p. 5960-5972.
19. LOCATELLI, F., J. Olivares, R. Walker et coll. « Novel erythropoiesis stimulating protein for treatment of anemia in chronic renal insufficiency », *Kidney Int*, vol. 60, 2001, p. 741-747.
20. MACDOUGALL, I. C., S. J. Gray, O. Elston, C. Breen, B. Jenkins, J. Browne et J. Egrie. « Pharmacokinetics of Novel Erythropoiesis Stimulating Protein compared with Epoetin alfa in dialysis patients », *J Am Soc Nephrol*, vol. 10, n° 11, 1999, p. 2392-2395.
21. National Kidney Foundation. « K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease, 2000 », *Am J Kidney Dis*, vol. 37, suppl. n° 1, 2001, p. S182-S238.
22. NISSENSON, A. R., S. K. Swan, J. S. Lindberg et coll. « Randomized, Controlled Trial of Darbepoetin Alfa for the Treatment of Anemia in Hemodialysis Patients », *Am J Kidney Dis*, vol. 40, 2002, p. 110-118.
23. PFEFFER M. A., E. A. Burdmann, C.-Y. Chen et coll. « A Trial of Darbepoetin Alfa in Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease », *N Engl J Med*. vol. 361, 2009, p. 2019-2032.
24. SINGH, A. K., L. Szczech, K. Tang et coll. « Correction of Anemia with Epoetin Alfa in Chronic Kidney Disease », *N Engl J Med*, vol. 355, n° 20, nov. 2006, p. 2085-2098.
25. SPIVAK, J. L. « Cancer-related anemia: its causes and characteristics », *Semin Oncol*, vol. 21, suppl. n° 3, 1994, p. 3-8.

26. VANRENTERGHEM, Y., P. Bárány, J. F. E. Mann et coll. « Randomized trial of darbepoetin alfa for treatment of renal anemia at a reduced dose frequency compared with rHuEPO in dialysis patients », *Kidney Int*, vol. 62, 2002, p. 2167-2175.
27. VANSTEENKISTE, J., R. Pirker, B. Massuti et coll. « Double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of darbepoetin alfa in lung cancer patients receiving chemotherapy », *J Natl Cancer Inst*, vol. 94, 2002, p. 1211-1220.
28. VANSTEENKISTE, J., D. Tomita, G. Rossi et R. Pirker. « Darbepoetin alfa in lung cancer patients on chemotherapy: A retrospective comparison of outcomes in patients with mild versus moderate-to-severe anaemia at baseline », *Support Care Cancer*, vol. 12, 2004, p. 253-262.
29. WRIGHT, J. R., Y. C. Ung et coll. « Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of erythropoietin in non-small-cell lung cancer with disease-related anemia », *J Clin Oncol*, vol. 25, n° 9, 2007, p. 1027-1032

AUTRES RÉFÉRENCES PERTINENTES

1. BOHLIUS, J., S. Langensiepen, G. Schwarzer et coll. « Recombinant human erythropoietin and overall survival in cancer patients: results of a comprehensive meta-analysis », *J Natl Canc Inst*, vol. 97, 2005, p. 489-498.
2. CELLA, D. « The Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia (FACT-An) Scale: a new tool for the assessment of outcomes in cancer anemia and fatigue », *Semin Hematol*, vol. 34, 1997, p. 13-19.
3. CURT, G. A. « Impact of fatigue on quality of life in oncology patients », *Semin Hematol*, vol. 37, 2000, p. 14-17.
4. CURT, G. A. « The impact of fatigue on patients with cancer: Overview of FATIGUE 1 and 2 », *Oncologist*, vol. 5, 2000, p. 9-12.
5. GROOPMAN, J. E. et M. Itri. « Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment », *J Natl Cancer Inst*, vol. 91, 1999, p. 1616-1634.
6. KALLICH, J., N. S. Tchekmedyian, A. Damiano et coll. « Psychological outcomes associated with anemia-related fatigue in cancer patients », *Oncology*, vol. 19, suppl. , 2002, p. 117-124.
7. TCHEKMEDYIAN, N. S., J. Kallich, A. McDermott, P. Fayers et M. H. Erder. « The relationship between psychological distress and cancer-related fatigue », *Cancer*, vol. 98, 2003, p. 198-203.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr **Aranesp**^{MD}
(darbépoétine alfa)

Seringues préremplies SingleJect^{MD}

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada d'ARANESP et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs qui prendront le produit et à leurs aidants. Le présent document n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'ARANESP. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament

ARANESP est utilisé dans le traitement de l'anémie associée à la maladie rénale chronique (insuffisance rénale) ou à l'administration d'une chimiothérapie à des patients cancéreux.

Qu'est-ce que l'anémie?

L'anémie est une affection qui apparaît quand le sang ne contient pas assez de globules rouges. Les globules rouges sont responsables du transport de l'oxygène aux organes et aux tissus de votre corps. Si le nombre de globules rouges présents dans votre sang diminue, la quantité d'oxygène distribuée dans votre corps diminue aussi. Cette diminution peut causer plusieurs symptômes typiques de l'anémie, dont la fatigue, une sensation de faiblesse et de l'essoufflement.

Anémie et insuffisance rénale

En présence d'insuffisance rénale, le rein ne produit pas une quantité suffisante de l'hormone naturelle érythropoïétine, dont la fonction est de stimuler votre moelle osseuse à produire une plus grande quantité de globules rouges.

Anémie et cancer

En cas de cancer traité par chimiothérapie, il se peut que l'organisme soit incapable de produire suffisamment d'érythropoïétine et/ou de réagir adéquatement à cette hormone naturelle, dont la fonction est de stimuler la moelle osseuse à fabriquer des globules rouges. Il en résulte que les globules rouges ne sont pas produits en nombre suffisant pour surmonter l'effet de la chimiothérapie.

Les effets de ce médicament

En cas de cancer traité par chimiothérapie, l'organisme peut se révéler incapable de produire assez d'érythropoïétine et/ou de réagir adéquatement à cette hormone naturelle, dont la fonction

est d'amener la moelle osseuse à fabriquer des globules rouges. Si vos reins ne peuvent plus produire une quantité suffisante d'érythropoïétine, vous pourriez tirer profit de l'administration d'ARANESP, lequel stimulera votre moelle osseuse pour qu'elle produise plus de globules rouges. L'ingrédient actif d'ARANESP, la darbépoétine alfa, agit exactement de la même manière que l'hormone naturelle érythropoïétine. ARANESP passe dans le sang et se fixe à des cellules spécifiques de la moelle osseuse, qui reçoit ainsi un message l'amenant à produire une plus grande quantité de globules rouges et à les libérer dans le sang. Il s'ensuit que le nombre de globules rouges en circulation dans le sang augmente, et donc la quantité d'oxygène qui parvient à vos organes et à vos tissus, ce qui aide à soulager les symptômes associés à l'anémie. Ce phénomène prend plusieurs semaines à s'accomplir.

Votre médecin saura quand ARANESP agit parce que les résultats de vos examens sanguins indiqueront une augmentation du nombre de vos globules rouges. Le médecin, qui peut parler de taux d'hémoglobine et/ou d'hématocrite, vérifiera les résultats de ces examens pendant votre traitement par ARANESP. Ces examens sanguins peuvent être réalisés plus souvent au début du traitement ou en cas d'ajustement de votre dose d'ARANESP. L'augmentation du nombre de globules rouges n'est pas immédiate et peut prendre plusieurs semaines. Le temps requis pour atteindre le nombre de globules rouges qui convient et la dose d'ARANESP nécessaire pour obtenir une augmentation du nombre de globules rouges sont différents pour chaque personne. Vous pourriez avoir besoin de plusieurs ajustements de dose avant d'atteindre la bonne dose d'ARANESP pour vous, et cette dose peut aussi changer avec le temps. Votre médecin vérifiera également votre tension artérielle régulièrement. Dans certains cas, il pourra vous recommander de prendre des suppléments de fer.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

- Les personnes présentant une hypertension artérielle non maîtrisée ne doivent pas prendre ARANESP.
- Les personnes allergiques à d'autres érythropoïétines, aux médicaments obtenus à partir de cellules de mammifères ou à n'importe lequel des ingrédients d'ARANESP (comme le polysorbate 80) ne doivent pas prendre ARANESP.
- Les patients qui produisent des anticorps (érythroblastopénie) à la suite d'un traitement par tout agent stimulant l'érythropoïèse (ASE).

Adressez-vous à votre médecin si vous avez des questions à poser à ce sujet.

Combien de temps dois-je attendre avant de me sentir mieux?

Comme il faut un certain temps pour que votre moelle osseuse produise une plus grande quantité de globules rouges, il est possible que vous deviez attendre quelques semaines avant de noter un effet quelconque.

J'ai déjà reçu de l'époétine alfa à cause de mon insuffisance rénale. À quoi dois-je m'attendre avec ARANESP?

Lors des essais cliniques, ARANESP s'est révélé aussi efficace que l'époétine alfa pour corriger l'anémie et en assurer la régulation chez des patients atteints de maladie rénale chronique passant de l'époétine alfa à ARANESP ainsi que chez des patients traités d'emblée par ARANESP. Comme ARANESP a été conçu pour agir dans votre organisme plus longtemps, il est possible d'obtenir les mêmes résultats avec moins d'injections.

L'ingrédient médicamenteux d'ARANESP

La darbépoétine alfa

Les ingrédients non médicamenteux importants d'ARANESP

Le polysorbate 80
Le chlorure de sodium
Le phosphate dibasique de sodium anhydre
Le monohydrate de phosphate monobasique de sodium

La présentation

ARANESP est présenté sous forme de solution injectable en seringues préremplies. La gaine de l'aiguille de la seringue unidose préremplie renferme du caoutchouc naturel sec (latex) et ne doit donc pas être manipulée par une personne sensible à cette substance.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Tous les patients

- Afin de réduire au minimum les risques de décès et d'effets secondaires cardiovasculaires (au niveau du cœur et des vaisseaux sanguins) graves, votre médecin respectera les doses recommandées pour chacune des indications.
- Les patients présentant une hypertension non maîtrisée ne doivent pas prendre ARANESP. La tension artérielle doit être maîtrisée de façon satisfaisante avant le début du traitement par ARANESP.
- ARANESP doit être utilisé avec prudence chez les patients qui ont déjà eu des convulsions.
- Des cas d'érythroblastopénie liée à la présence d'anticorps ont été signalés après des mois ou des années de traitement aux agents stimulant l'érythropoïèse (ASE). Si vous présentez une érythroblastopénie, vous pourriez devenir soudainement très anémique, ce qui pourrait entraîner une dépendance aux transfusions sanguines.

Patients atteints de maladie rénale chronique

- Lorsque votre taux d'hémoglobine est maintenu trop élevé, vous présentez un plus grand risque de crise cardiaque, d'accident vasculaire cérébral (AVC), d'insuffisance cardiaque, de caillots sanguins et de décès. Votre médecin

devrait tenter de maintenir votre taux d'hémoglobine à des valeurs entre 100 et 120 g/L.

Patients cancéreux

- Si vous avez un cancer et que votre taux d'hémoglobine est maintenu trop élevé (plus de 120 g/L) :
 - votre tumeur pourrait grossir plus rapidement;
 - vous présentez un risque accru de crise cardiaque, d'AVC, de formation de caillots de sang et de décès.
- Votre médecin devrait utiliser la plus faible dose d'ARANESP permettant d'éviter les transfusions de globules rouges.
- Dans certains cas, la transfusion de globules rouges pourrait être la meilleure option thérapeutique.
- Le traitement par ARANESP doit être interrompu après la fin de votre protocole de chimiothérapie.

Ne prenez pas ARANESP si vous êtes allergique à d'autres agents érythropoïétiques, à ARANESP ou à n'importe lequel des ingrédients d'ARANESP.

Une dose trop élevée d'ARANESP peut amener votre organisme à produire des globules rouges en quantité excessive (ce qui entraîne un taux d'hémoglobine trop élevé), ou trop rapidement. La production d'une quantité excessive ou trop rapide de globules rouges peut entraîner des problèmes graves. Il est important de faire vérifier souvent votre tension artérielle et de signaler au médecin tout changement par rapport à ses recommandations, en particulier si vous avez une maladie du cœur. On doit parfois également procéder plus souvent à certains examens de laboratoire pour évaluer, entre autres, le taux d'hémoglobine, l'hématocrite ou la teneur en fer du sang. Les résultats de ces examens doivent être communiqués au médecin ou au centre de dialyse.

Il est important de respecter tous vos rendez-vous pour des analyses sanguines car les résultats de ces tests permettent à votre médecin d'ajuster la posologie d'ARANESP au besoin.

Avec le temps, de nombreux patients doivent également prendre des suppléments de fer. Les résultats de vos examens de laboratoire indiqueront à votre médecin si vous devez recevoir du fer. Ne modifiez pas la dose d'ARANESP qui vous a été prescrite.

Changez de point d'injection chaque fois que vous vous injectez le médicament pour éviter tout inconfort à un endroit donné. De temps en temps, un problème peut apparaître au point d'injection. Si vous notez une masse, un gonflement ou des bleus qui ne disparaissent pas, communiquez avec votre médecin.

Si vous avez un accès vasculaire pour l'hémodialyse, vérifiez-le régulièrement pour vous assurer qu'il fonctionne bien. En cas de problème, ou si vous avez des questions à poser, communiquez avec votre médecin ou le centre de dialyse. N'hésitez jamais à appeler votre médecin si vous ne vous sentez pas bien pendant votre traitement par ARANESP.

Une érythroblastopénie liée à la présence d'anticorps a été observée chez des patients traités au moyen d'agents qui stimulent l'érythropoïèse (ASE). L'érythroblastopénie est une maladie qui se manifeste par une anémie grave et soudaine (caractérisée par des symptômes comme la fatigue ou l'épuisement et l'essoufflement par suite d'un effort léger) et qui est causée par l'incapacité de la moelle osseuse à produire des globules rouges. Cette maladie peut entraîner une dépendance aux transfusions sanguines. Si votre médecin pose un diagnostic d'érythroblastopénie, votre traitement par ARANESP sera interrompu, et il se peut que vous commenciez à recevoir des transfusions sanguines pour favoriser l'augmentation du nombre de globules rouges dans votre sang. L'érythroblastopénie a été principalement signalée chez des patients atteints de maladie rénale chronique. Une érythroblastopénie a également été constatée chez un très faible nombre de patients à qui on avait administré ARANESP par voie sous-cutanée (sous la peau).

Si vous êtes un patient atteint de cancer, vous devez être conscient qu'ARANESP est un facteur de croissance des globules rouges et que dans certaines circonstances, ces substances peuvent favoriser la croissance tumorale. Vous devriez discuter avec votre médecin des options thérapeutiques qui s'offrent à vous contre l'anémie.

Mises en garde particulières :

Dites à votre médecin si vous souffrez ou avez souffert :

- d'hypertension artérielle;
- de maladie cardiaque (p. ex. angine de poitrine);
- de crises épileptiques (convulsions).

Il est important de dire à votre médecin si vous :

- êtes enceinte;
- pensez que vous pourriez être enceinte;
- envisagez de devenir enceinte;
- allaitez votre enfant.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Comme c'est le cas pour tout traitement, vous devez informer votre médecin des autres médicaments que vous prenez.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie habituelle :

ARANESP est administré par injection. La méthode d'injection dépend de votre état clinique, comme il est indiqué dans les paragraphes qui suivent.

Dans le cas des patients atteints de maladie rénale chronique, l'une des méthodes suivantes sera utilisée :

- injection sous la peau (sous-cutanée) ou
- dans la tubulure veineuse qui relie l'appareil d'hémodialyse à votre veine (si vous êtes sous hémodialyse) ou
- injection intraveineuse (dans une veine).

Vous et votre médecin déciderez de la méthode qui vous convient le mieux. Votre médecin déterminera quelle quantité de médicament vous devez recevoir et à quelle fréquence. ARANESP est administré 1 fois par semaine ou, dans certains cas, toutes les 2 semaines. Votre médecin tentera de maintenir votre taux d'hémoglobine à des valeurs entre 100 et 120 g/L.

Dans le cas des patients cancéreux, seule la méthode suivante peut être utilisée :

- injection sous-cutanée (sous la peau).

Votre médecin déterminera quelle quantité de médicament vous devez recevoir et à quelle fréquence. ARANESP est généralement administré 1 fois par semaine et, dans certains cas, 1 fois toutes les 2 ou 3 semaines. Votre médecin devrait utiliser la plus faible dose d'ARANESP permettant d'éviter les transfusions de globules rouges. Le traitement par ARANESP doit être interrompu après la fin de votre protocole de chimiothérapie.

Surdose :

Si vous vous administrez vous-même le médicament, respectez la dose prescrite.

Une hypertension sévère (notamment une crise hypertensive et une hypertension artérielle maligne) a été observée après une surdose d'ARANESP. Si votre pression sanguine augmente de façon notable, consultez immédiatement un médecin.

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Demandez à votre médecin ce qu'il faut faire si vous oubliez de prendre une dose d'ARANESP.

Administration :

IMPORTANT : POUR AIDER À ÉVITER LA CONTAMINATION ET LE RISQUE D'INFECTION LIÉS À L'INJECTION, SUIVEZ ATTENTIVEMENT LES DIRECTIVES QUI SUIVENT.

Cette section présente les directives à suivre « étape par étape » pour vous auto-administrer ARANESP par injection sous-cutanée (sous la peau). La partie A décrit comment se préparer à l'injection. La partie B présente les directives à suivre pour le choix et la préparation du point d'injection et l'auto-injection. La partie C présente des directives sur l'activation du dispositif de protection après l'utilisation des seringues préremplies. La partie D présente des directives sur l'élimination sécuritaire des aiguilles usagées.

Il est important de ne pas essayer de vous injecter le produit si vous n'avez pas reçu la formation nécessaire par votre médecin ou votre infirmière. Il est aussi important que vous jetiez les aiguilles

usagées dans un récipient à l'épreuve des perforations. N'employez jamais ARANESP en seringue préremplie si la gaine grise de l'aiguille a été retirée, ou si le dispositif de protection (manchon jaune de la seringue) a été activé (glissé pour recouvrir l'aiguille).

Respectez toujours les directives de votre médecin, de votre infirmière ou de votre pharmacien relativement à la dose et à l'administration d'ARANESP. Ne modifiez pas votre dose d'ARANESP ni son mode d'administration sans en discuter d'abord avec votre médecin. Si vous avez un doute quant à la façon d'injecter le produit ou si vous avez des questions à poser, n'hésitez pas à vous adresser à votre médecin, à votre infirmière ou à votre pharmacien.

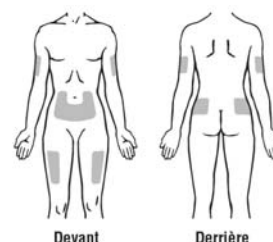
Partie A – Préparatifs

1. Installez-vous à un endroit confortable, propre et bien éclairé, muni d'une surface plane comme une table.
2. Retirez la seringue préremplie d'ARANESP du réfrigérateur et placez-la sur votre plan de travail. Laissez-la se réchauffer à la température ambiante, ce qui devrait prendre environ 30 minutes. Ne laissez pas la seringue préremplie en plein soleil, et ne l'utilisez pas si elle a été exposée au gel.
3. Examinez la seringue préremplie. Vérifiez que la concentration indiquée sur la seringue correspond bien à la concentration que votre médecin vous a prescrite. Vérifiez la date indiquée sur l'étiquette pour vous assurer que le médicament n'est pas périmé. La solution ARANESP doit être transparente et incolore. Si elle contient des particules en suspension ou si elle a changé de couleur, ne l'utilisez pas et parlez-en à un médecin, une infirmière ou un pharmacien. **N'AGITEZ PAS LA SERINGUE PRÉREMPLIE.** Cela pourrait altérer la solution ARANESP. Un produit qui a été secoué énergiquement peut devenir mousseux et ne doit pas être utilisé.
4. Rassemblez les fournitures nécessaires à l'injection :
 - la seringue préremplie d'ARANESP dotée d'un dispositif de protection en plastique jaune transparent.



Partie B – Préparation du point d'injection et auto-injection d'ARANESP

1. Choisissez un point d'injection. Les 4 points d'injection recommandés pour ARANESP sont :
 - la face extérieure du bras entre le coude et l'épaule;
 - l'abdomen (à l'exception d'une zone de 5 cm [2 po] autour du nombril);
 - la partie antérieure des cuisses;
 - la partie supérieure et externe des fesses.



Choisissez un nouveau point d'injection chaque fois que vous injectez ARANESP. En alternant le point d'injection, vous pouvez éviter tout inconfort à un endroit donné. N'injectez pas ARANESP dans un endroit sensible au toucher, rouge, meurtri ou dur, ni dans un endroit présentant des cicatrices ou des vergetures.

2. Nettoyez le point d'injection avec un tampon alcoolisé neuf.



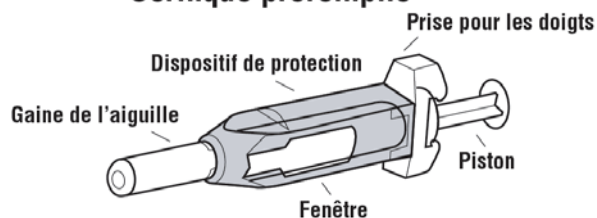
3. Retirez la gaine de l'aiguille et tenez la seringue dans la main que vous utiliserez pour vous injecter ARANESP. Avec l'autre main, pincez la peau pour former un pli cutané à l'endroit nettoyé en vue de l'injection.

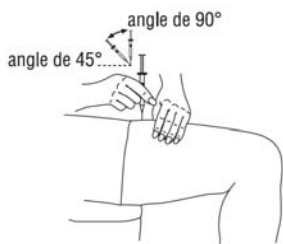
Tenez le cylindre de la seringue par les 2 fenêtres au moment de vous administrer votre injection.



5. En plus du médicament, il vous faudra des tampons alcoolisés, un tampon de coton ou une compresse et un récipient à l'épreuve des perforations pour vous débarrasser des aiguilles usagées. Une fois que vous avez rassemblé tout ce dont vous avez besoin, lavez-vous bien les mains avec de l'eau tiède et du savon avant de commencer.

Seringue préremplie





5. Une fois l'aiguille insérée, relâchez la peau. Injectez la dose prescrite par voie sous-cutanée en suivant les directives de votre médecin, de l'infirmière ou du pharmacien.



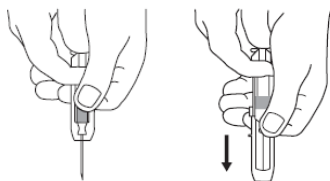
6. Une fois la seringue vidée, retirez l'aiguille de la peau tout en plaçant un tampon de coton ou une compresse sur le point d'injection et appuyez pendant plusieurs secondes.



N'utilisez la seringue QU'UNE SEULE FOIS.

Partie C – Activation du dispositif de protection après l'utilisation d'une seringue préremplie

1. Après l'injection d'ARANESP à l'aide de la seringue préremplie, ne recouvrez pas l'aiguille de sa gaine. Gardez vos doigts derrière l'aiguille en tout temps. Pour activer le dispositif de protection, tenez la seringue d'une main par les prises pour les doigts, puis saisissez le dispositif de la main libre et faites-le glisser pour recouvrir entièrement l'aiguille. Lorsque le dispositif de protection sera en place, un déclic se fera entendre. **REMARQUE : Si le déclic ne se fait pas entendre, il est probable que le dispositif de protection n'est pas activé correctement.**



Partie D – Comment vous débarrasser des seringues et des aiguilles

Débarrassez-vous de l'aiguille usagée, ou de la seringue préremplie après avoir activé le dispositif de protection comme vous l'a indiqué votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien, ou en procédant comme suit :

- NE jetez PAS l'aiguille ou la seringue dans les ordures ménagères et NE les mettez PAS au recyclage.
- NE remplacez PAS la gaine de l'aiguille sur l'aiguille. Placez toutes les aiguilles et les seringues usagées dans un récipient en plastique rigide ou dans un récipient en métal muni d'un couvercle de plastique. N'utilisez pas de récipient en verre ou en plastique transparent, ni de récipient qui sera recyclé ou retourné à un magasin.
- Indiquez clairement le contenu du récipient sur sa paroi. Si vous utilisez un récipient en métal muni d'un couvercle de plastique (comme une boîte à café), découpez un petit orifice dans le couvercle et fixez ce dernier au récipient à l'aide de ruban adhésif. Une fois le récipient plein, masquez l'orifice de son couvercle et débarrassez-vous-en comme vous l'a indiqué votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.
- Si vous utilisez un récipient en plastique rigide opaque (n'utilisez pas de récipient en plastique transparent) muni d'un couvercle à visser, vissez toujours hermétiquement ce dernier après chaque utilisation. Une fois le récipient plein, fixez le couvercle à l'aide de ruban adhésif et débarrassez-vous-en comme vous l'a indiqué votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien. Certains règlements locaux pourraient s'appliquer à ce genre d'opération, et ces professionnels de la santé pourront en discuter avec vous.
- Gardez toujours le récipient hors de la portée des enfants.
- Vérifiez toujours auprès de votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien les directives à suivre pour vous débarrasser comme il convient d'un récipient plein. Certains règlements locaux pourraient s'appliquer à l'élimination des aiguilles et des seringues usagées. Ne jetez pas le récipient dans les ordures ménagères et ne le mettez pas au recyclage.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Si vous constatez la survenue de maux de tête, en particulier en coup de poignard ou du type migraine, ou si vous commencez à ressentir une certaine confusion ou encore si vous présentez des convulsions, communiquez immédiatement avec votre médecin. Il peut s'agir de signes avant-coureurs d'une augmentation soudaine de la tension artérielle pouvant nécessiter un traitement d'urgence.

Les patients hémodialysés peuvent présenter un risque de formation de caillots (thrombose) à l'accès vasculaire (un canal qui permet de court-circuiter la circulation sanguine normale).

Les patients cancéreux peuvent courir un risque accru de formation de caillots de sang dans les veines (thrombophlébite) ou les poumons (embolie pulmonaire). Appelez votre médecin si vous ressentez une douleur et/ou constatez un gonflement des jambes ou si vous ressentez un essoufflement plus intense que d'habitude.

Vous pouvez éprouver une sensation de brûlure dans la région voisine du point d'injection. Cette sensation sera brève et peut se présenter plus fréquemment au début du traitement. Certains patients présentent également des infections, de la fièvre, des maux de tête, des douleurs ou une gêne musculaires, des nausées et des douleurs à la poitrine. Si vous présentez l'un de ces

symptômes, téléphonez à votre médecin. Si l'un de ces symptômes persiste ou si vous notez des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés dans ce feuillet de renseignements, parlez-en à votre médecin, à votre infirmière ou à votre pharmacien.

D'autres signes peuvent apparaître au point d'injection, tels qu'une rougeur, un gonflement ou des démangeaisons. Ces symptômes peuvent révéler une allergie aux constituants d'ARANESP ou indiquer une réaction locale. Si vous présentez une réaction locale, consultez votre médecin.

Des réactions allergiques graves ont été observées, y compris une réaction soudaine pouvant mettre la vie en danger accompagnée d'une baisse de la tension artérielle, d'une accélération du pouls, d'une difficulté à respirer et de sueurs profuses (anaphylaxie), d'une enflure du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge (angio-œdème), d'un essoufflement (bronchospasme allergique), d'une éruption cutanée ou sur tout le corps et de l'urticaire. Si vous pensez que vous présentez une réaction allergique grave, arrêtez de prendre ARANESP et communiquez immédiatement avec votre médecin ou le personnel médical d'urgence.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Augmentation de la tension artérielle (Les symptômes peuvent inclure les maux de tête, la confusion, les convulsions.)		√	
	Diarrhée		√	
	Infections		√	
	Fièvre		√	
	Douleur musculaire		√	
	Nausées		√	
	Douleurs à la poitrine		√	
Peu fréquent	Caillots de sang		√	
	AVC		√	
	Réaction allergique		√	√

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise d'ARANESP, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Vous devez conserver ARANESP au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C), mais non au congélateur. Ne laissez pas ARANESP geler et ne l'utilisez pas si vous pensez qu'il a été exposé au gel. Vous pouvez sortir ARANESP du réfrigérateur et le laisser se réchauffer à la température ambiante (environ 30 minutes) avant de l'injecter. ARANESP ne contient pas d'agent de conservation, et vous ne devriez donc pas l'utiliser si vous l'avez laissé à la température ambiante (jusqu'à 25 °C) pendant plus de 24 heures.

Conservez toujours les seringues d'ARANESP dans leur emballage original et ne les laissez pas en plein soleil.

La date de péremption d'ARANESP est imprimée sur l'emballage et sur l'étiquette de la seringue. N'utilisez pas ARANESP au-delà du dernier jour du mois et de l'année indiqués.

Comme tout médicament, ARANESP doit être conservé hors de la portée et de la vue des enfants.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou
 - par la poste au :

Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701D
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut obtenir ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Amgen Canada Inc., au 1-800-563-9798.

Amgen Canada Inc. a rédigé ce dépliant.

UltraSafe^{MD} est une marque déposée de Safety Syringes, Inc.

Dernière révision : 2 septembre 2011