

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr FERAHEME®

ferumoxytol pour injection

30 mg/mL (510 mg/17 mL) de fer élémentaire

Héminique

UNIQUEMENT POUR INJECTION INTRAVEINEUSE



Fabriqué par :

AMAG Pharmaceuticals, Inc.
1100 Winter Street
Waltham, MA 02451
É.-U.

Date de révision :

5 juin 2015

Importé et distribué par :

Takeda Canada Inc.
435 North Service Road West
Oakville, Ontario L6M 4X8
Canada

Numéro de contrôle de la présentation : 183454

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	13
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	14
SURDOSAGE.....	16
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	16
STABILITÉ ET ENTREPOSAGE.....	17
CONSIGNES DE MANIPULATION PARTICULIÈRES	17
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	17
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	18
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	18
ESSAIS CLINIQUES	19
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	23
RÉFÉRENCES	26
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	27

FERAHEME®

Ferumoxytol pour injection

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Intraveineuse	Solution colloïdale aqueuse stérile; 30 mg/mL (510 mg/17 mL) de fer élémentaire.	Polyglucose sorbitol carboxyméthyléther (PSC), mannitol, eau pour injection <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section Formes posologiques, composition et conditionnement.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

FERAHEME® (ferumoxytol) est indiqué pour le traitement de l'anémie ferriprive chez les adultes atteints d'une maladie rénale chronique.

Gériatrie (> 65 ans) :

Aucune différence globale n'a été observée au niveau du profil d'innocuité ou d'efficacité lorsque FERAHEME® a été administré à des patients âgés et à des patients plus jeunes (âgés de moins de 65 ans) dans le cadre d'études cliniques. Toutefois, selon des rapports de surveillance après commercialisation, les patients âgés ou ceux ayant plusieurs comorbidités qui présentent une réaction grave d'hypersensibilité associée à FERAHEME® peuvent présenter une issue plus grave. Les risques et bienfaits potentiels associés à l'administration de FERAHEME® doivent être envisagés avec prudence chez ces patients.

Pédiatrie (< 18 ans) :

FERAHEME® n'a pas été évalué chez les patients âgés de moins de 18 ans.

CONTRE-INDICATIONS

FERAHEME[®] est contre-indiqué chez les patients suivants :

- Patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à l'un des ingrédients de la préparation ou à l'un des composés du contenant. Pour obtenir une liste complète des ingrédients, consultez la section Formes posologiques, composition et conditionnement de la monographie de produit.
- Patients qui présentent une allergie à tout autre produit de fer à administration parentérale.
- Patients qui ont des antécédents connus d'allergie médicamenteuse.
- Patients qui présentent les signes d'une surcharge en fer.
- Patients anémiques dont l'anémie n'est pas due à une carence en fer.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

FERAHEME[®] est contre-indiqué chez les patients présentant une allergie à ce médicament ou à tout autre produit de fer à administration parentérale, ou chez les patients ayant des antécédents connus d'allergie médicamenteuse.

Les événements indésirables cliniquement significatifs sont les suivants :

- On a signalé des réactions d'hypersensibilité graves, dont l'anaphylaxie/les réactions anaphylactoïdes qui mettent la vie en danger ou qui sont mortelles chez des patients recevant des produits de fer par voie intraveineuse, y compris FERAHEME[®] (voir Système immunitaire, Hypersensibilité ci-dessous).
- Cas graves d'hypotension (voir Appareil cardiovasculaire ci-dessous).

FERAHEME[®] ne devrait être administré par perfusion intraveineuse pendant au moins 15 minutes que si le personnel et le traitement nécessaires à la prise en charge de l'anaphylaxie et des autres réactions d'hypersensibilité sont rapidement accessibles (voir Système immunitaire, Hypersensibilité ci-dessous).

Les patients doivent être étroitement surveillés pour déceler tout signe et symptôme de réactions d'hypersensibilité, y compris une surveillance de la tension artérielle et du pouls durant l'administration et pendant au moins 30 minutes après chaque perfusion de FERAHEME[®].

Les patients âgés (de plus de 65 ans) ou ceux ayant plusieurs comorbidités qui présentent une réaction grave d'hypersensibilité associée à FERAHEME[®] peuvent présenter une issue plus grave. Les risques et bienfaits potentiels associés à l'administration de FERAHEME[®] doivent être envisagés avec prudence chez ces patients.

Généralités

Administration de FERAHEME[®] : FERAHEME[®] doit être administré uniquement par perfusion intraveineuse dans 50 à 250 mL de chlorure de sodium stérile à 0,9 % ou de dextrose stérile à 5 % pendant une durée minimale de 15 minutes après dilution et **ne doit pas** être administré par injection directe du produit non dilué (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Le passage d'une administration rapide par injection intraveineuse (i.v.) à une administration par perfusion peut réduire le risque de réactions graves d'hypersensibilité, y compris des réactions qui mettent la vie en danger ou qui sont mortelles signalées après la mise en marché du produit (voir Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation), et permettre aux professionnels de la santé de mieux intervenir dès les premiers signes de symptômes avant-coureurs d'une hypersensibilité. Cependant, cela n'a pas été démontré dans le cadre des études cliniques et il est conseillé aux professionnels de la santé de continuer de surveiller étroitement les patients durant la perfusion et pendant 30 minutes après l'administration de chaque dose de FERAHEME[®].

Surcharge en fer : L'apport excessif en fer par voie parentérale peut occasionner une surcharge en fer accompagnée d'une hémosidérose iatrogène. Il convient de surveiller régulièrement la réponse hématologique et les paramètres du fer, dont la ferritine sérique et la saturation de la transferrine, pendant l'apport en fer par voie parentérale. Il ne faut pas administrer FERAHEME® aux patients qui présentent une surcharge en fer (voir CONTRE-INDICATIONS).

Les épreuves de laboratoire réalisées dans les 24 heures suivant l'administration de FERAHEME® peuvent donner lieu à une surestimation du taux sérique de fer et de la fraction du fer liée à la transferrine en raison de la prise en compte du fer lié au complexe FERAHEME®.

Les patients dont le taux ferritine sérique est supérieur à 600 ng/mL n'ont pas fait l'objet d'études cliniques.

Imagerie par résonance magnétique (IRM) : FERAHEME® peut altérer momentanément la valeur diagnostique de l'IRM en raison de ses propriétés superparamagnétiques. Il ne devrait pas perturber les autres techniques d'imagerie. Les examens d'IRM doivent, le cas échéant, être réalisés avant l'administration de FERAHEME®. L'altération des résultats des examens d'IRM peut persister pendant une période allant jusqu'à 3 mois après l'administration de la dernière dose de FERAHEME®. L'altération des résultats des examens d'IRM vasculaire devrait culminer de 1 à 2 jours après l'administration de FERAHEME®.

Carcinogénèse et mutagénèse : Les effets carcinogènes de FERAHEME® n'ont pas été évalués. FERAHEME® n'a montré aucun signe d'activité mutagène lors d'un test d'Ames *in vitro* ni aucune activité clastogène lors d'un essai d'aberration chromosomique *in vitro* ou d'un test du micronoyau *in vivo*, les épreuves de génotoxicité classiques.

Appareil cardiovasculaire : Des cas d'hypotension cliniquement significative ont été signalés au nombre des réactions indésirables graves. Une hypotension a été signalée chez 4,7 % (125/2 656) des patients ayant pris part aux études cliniques, dont trois cas graves chez 0,4 % (11/2 656) des patients. Des cas d'hypotension ont également été signalés après la commercialisation. Il convient de surveiller les patients pour déceler les signes et les symptômes d'hypersensibilité (y compris l'hypotension) durant l'administration et pendant au moins 30 minutes après chaque perfusion.

Système immunitaire

Hypersensibilité : FERAHEME® peut occasionner des réactions d'hypersensibilité qui mettent la vie en danger ou qui sont mortelles, dont l'anaphylaxie et (ou) les réactions anaphylactoïdes. Après la commercialisation, des réactions de type anaphylactique ont été signalées parallèlement à un arrêt cardiaque/cardiorespiratoire, une hypotension cliniquement significative, une syncope et une absence de réponse, dont un certain nombre de réactions graves signalées au Canada (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation). Des réactions d'hypersensibilité graves ont été signalées chez 0,2 % des patients traités par FERAHEME® (3/1 642) dans le cadre des études cliniques sur la maladie rénale chronique. Dans le cadre d'études cliniques ne portant pas sur la maladie rénale chronique, des réactions graves d'hypersensibilité ont été signalées chez 0,6 % (6/1 014) des

patients traités par FERAHEME[®]. Le taux combiné des réactions graves d'hypersensibilité de la population de patients ayant participé aux études cliniques portant ou non sur la maladie rénale chronique est de 0,3 % (9/2 656).

D'autres réactions indésirables potentiellement associées à l'hypersensibilité (p. ex., le prurit, les éruptions cutanées, l'urticaire et la respiration sifflante) ont été signalées chez 7,1 % (189/2 656) des patients traités par FERAHEME[®]. Dans le cadre d'une étude clinique ne portant pas sur la maladie rénale chronique, des réactions d'hypersensibilité modérées à graves ont été signalées chez 2,5 % (10/406) des patients traités par FERAHEME[®] et chez 1,0 % (2/199) de ceux traités par le fer-saccharose.

Il convient de garder les patients en observation pour déceler tout signe ou symptôme d'hypersensibilité durant l'administration et pendant au moins 30 minutes après chaque perfusion de FERAHEME[®]. Il ne faut administrer le médicament que lorsque le personnel et les traitements nécessaires pour prendre en charge l'anaphylaxie et les autres réactions d'hypersensibilité sont rapidement accessibles.

Selon des rapports suite à la commercialisation du produit, plusieurs patients ayant présenté des réactions graves d'hypersensibilité immédiatement après le traitement par FERAHEME[®] étaient allergiques à d'autres produits de fer i.v. ou à d'autres médicaments. Les patients présentant une quelconque allergie à d'autres produits contenant du fer ou plusieurs (au moins deux) allergies médicamenteuses ont été exclus des études cliniques. Ces patients pourraient être exposés à des risques accrus de réactions d'hypersensibilité associées à FERAHEME[®]. FERAHEME[®] est contre-indiqué chez les patients présentant une allergie à des produits de fer à administration parentérale et chez les patients ayant des antécédents connus d'allergie médicamenteuse.

Infection : Des données cliniques donnent à penser que tous les produits à administration intraveineuse contenant du fer peuvent être nocifs en présence d'une infection grave, mais une incidence plus importante des infections n'a pas été observée dans le cadre des essais cliniques à répartition aléatoire. Les patients atteints d'une infection évolutive nécessitant un traitement ont été exclus des études cliniques sur FERAHEME[®]. Les cliniciens devraient tenir compte du risque associé à l'utilisation de FERAHEME[®] chez les patients atteints d'une infection généralisée évolutive.

Fonction sexuelle/reproduction

FERAHEME[®] n'a exercé aucun effet sur la fécondité des rats mâles ou femelles ou sur leur performance reproductive en général à des doses allant jusqu'à 18 mg/kg/jour. L'administration de doses égales ou supérieures à 30 mg/kg/jour pendant 36 jours (correspondant à une exposition cumulative totale au fer 12 fois la dose chez l'humain, exprimée en mg/m²) à des rates gravides pendant la gestation et la lactation a retardé la maturation sexuelle et réduit la compétence reproductrice de la progéniture (voir TOXICOLOGIE).

Populations particulières

Femmes enceintes : FERAHEME[®] n'a pas été étudié chez la femme enceinte. Chez des lapins, le ferumoxytol, administré chaque jour (43 mg/kg) pendant 14 jours a entraîné une accumulation de fer (602 mg/kg) correspondant à environ 14 fois l'exposition estimative au fer chez l'humain

(personne de 70 kg) à la suite d'un seul traitement par FERAHEME[®]. On a observé des malformations fœtales, indiquant une tératogénicité, ainsi qu'une baisse du poids fœtal, indiquant une fœtotoxicité. Ces effets n'ont pas été observés lorsque le ferumoxytol était administré à des doses plus faibles (16,5 mg Fe/kg) chez les lapins ou les rats. Le traitement de rates gravides pendant la gestation s'est traduit par une diminution de la compétence reproductrice chez la progéniture (voir TOXICOLOGIE).

FERAHEME[®] ne devrait pas être utilisé pendant la grossesse. En cas de grossesse, il convient d'informer les patients du risque potentiel. FERAHEME[®] ne devrait pas être utilisé chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de méthodes contraceptives adéquates.

Femmes qui allaitent : On ignore si FERAHEME[®] est excrété dans le lait humain. Toutefois, étant donné que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait humain et en raison du risque de réactions indésirables chez les nourrissons allaités, il faut décider s'il convient d'arrêter l'allaitement ou d'éviter le traitement par FERAHEME[®] en tenant compte de l'importance de FERAHEME[®] pour la mère et des bienfaits connus de l'allaitement.

Pédiatrie : L'innocuité et l'efficacité de FERAHEME[®] chez les enfants n'ont pas été établies.

Gériatrie (> 65 ans) : Trois cent trente patients âgés de 65 ans ou plus ont été traités par FERAHEME[®] dans le cadre d'essais cliniques contrôlés. Aucune différence globale n'a été observée au niveau de l'innocuité et de l'efficacité chez les patients plus âgés et plus jeunes ayant pris part à ces essais, mais une plus grande sensibilité chez les sujets plus âgés ne peut être exclue.

En règle générale, le traitement doit être envisagé avec prudence chez les patients âgés. Les patients âgés ou ceux ayant plusieurs comorbidités qui présentent une réaction grave d'hypersensibilité associée à FERAHEME[®] peuvent présenter une issue plus grave. Les risques et bienfaits potentiels associés à FERAHEME[®] doivent être envisagés avec prudence chez ces patients.

Surveillance et essais de laboratoire

Les patients doivent présenter une anémie ferriprive confirmée par des épreuves de laboratoire appropriées avant le traitement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Surcharge en fer).

Il convient de surveiller régulièrement la réponse hématologique (hémoglobine, hématoците) et les paramètres du fer (ferritine sérique, saturation de la transferrine) pendant l'apport en fer par voie parentérale. Les épreuves de laboratoire réalisées dans les 24 heures suivant l'administration de FERAHEME[®] peuvent donner lieu à une surestimation du taux sérique de fer et de la fraction du fer liée à la transferrine en raison de la prise en compte du fer lié au complexe FERAHEME[®].

Il convient de surveiller les patients pour déceler les signes et les symptômes d'hypotension après l'administration de chaque dose de FERAHEME[®]. Les patients doivent être surveillés attentivement pour déceler tout signe et symptôme de réactions d'hypersensibilité, y compris une surveillance de la tension artérielle et du pouls durant l'administration et pendant au moins

30 minutes après chaque perfusion de 15 minutes de FERAHEME®. Tout patient qui présente un effet indésirable doit être surveillé jusqu'à la résolution clinique. De plus, les patients doivent être placés en position inclinée ou semi-inclinée durant la perfusion et pendant au moins 30 minutes après la fin de celle-ci.

Tout patient qui présente un effet indésirable doit être étroitement surveillé jusqu'à la résolution clinique.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables au médicament

FERAHEME® a entraîné des réactions d'hypersensibilité qui mettent la vie en danger ou mortelles, et une hypotension marquée cliniquement significative (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Dans le cadre d'études cliniques menées auprès de 2 656 patients, 1 642 patients atteints d'une maladie rénale chronique et 1 014 patients non atteints de cette maladie ont été exposés à FERAHEME®. Au total, 32,8 % de ces patients étaient des hommes. L'âge médian était de 57 ans (plage de 18 à 96 ans).

Des réactions graves d'hypersensibilité liées au traitement ont été signalées chez 0,3 % (9/2 656) des patients présentant une anémie ferriprive qui avaient reçu FERAHEME® dans le cadre des études cliniques. Trois de ces neuf cas ont été caractérisés comme des réactions anaphylactiques et un cas a été caractérisé comme une réaction anaphylactoïde. Des cas graves d'hypotension liés au traitement ont été signalés chez 0,4 % (11/2 656) des patients ayant reçu FERAHEME® dans le cadre des essais cliniques.

Effets indésirables à un médicament déterminés au cours des essais cliniques

Lors de trois essais cliniques à répartition aléatoire menés chez des patients atteints d'une maladie rénale chronique, 605 patients ont reçu deux injections de 510 mg de FERAHEME®, tandis que 280 patients ont reçu 200 mg/jour de fer à administration orale pendant 21 jours. Les patients ont reçu leur deuxième injection de FERAHEME® de 2 à 8 jours après la première.

Le tableau 1 présente les effets indésirables liés au traitement (EILT) signalés par au moins 0,5 % des patients atteints d'une maladie rénale chronique recevant FERAHEME®.

Tableau 1 : Effets indésirables liés au traitement (EILT) signalés par au moins 0,5 % des patients atteints d'une maladie rénale chronique recevant FERAHEME® dans le cadre d'essais ouverts à répartition aléatoire et contrôlés par traitement actif

Événement indésirable	FERAHEME® 2 x 510 mg (n = 605)	Fer à administration orale (n = 280)
Classe de système ou organe selon le MedDRA		
Terme privilégié		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Asthénie	5 (0,8 %)	2 (0,7 %)
Gêne dans la poitrine	4 (0,7 %)	0
Douleur dans la poitrine	8 (1,3 %)	2 (0,7 %)
Fatigue	4 (0,7 %)	1 (0,4 %)
Extravasation au site de perfusion	4 (0,7 %)	0
Enflure au site de perfusion	4 (0,7 %)	0
Œdème	10 (1,7 %)	4 (1,4 %)
Œdème périphérique	12 (2,0 %)	9 (3,2 %)
Pyrexie	6 (1,0 %)	2 (0,7 %)
Troubles gastro-intestinaux		
Douleurs abdominales	8 (1,3 %)	4 (1,4 %)
Constipation	13 (2,1 %)	16 (5,7 %)
Diarrhée	24 (4,0 %)	23 (8,2 %)
Nausées	19 (3,1 %)	21 (7,5 %)
Vomissements	9 (1,5 %)	14 (5,0 %)
Infections et infestations		
Bronchite	4 (0,7 %)	1 (0,4 %)
Infection des voies respiratoires supérieures	5 (0,8 %)	1 (0,4 %)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Déshydratation	4 (0,7 %)	1 (0,4 %)
Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs		
Dorsalgie	6 (1,0 %)	0 (0 %)
Spasmes musculaires	6 (1,0 %)	4 (1,4 %)
Troubles du système nerveux		
Étourdissements	16 (2,6 %)	5 (1,8 %)
Dysgueusie	4 (0,7 %)	1 (0,4 %)

Événement indésirable	FERAHEME[®] 2 x 510 mg (n = 605)	Fer à administration orale (n = 280)
Classe de système ou organe selon le MedDRA		
Terme privilégié		
Céphalées	11 (1,8 %)	6 (2,1 %)
Syncope	5 (0,8 %)	1 (0,4 %)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Toux	8 (1,3 %)	4 (1,4 %)
Dyspnée	6 (1,0 %)	3 (2,1 %)
Râles	5 (0,8 %)	2 (0,7 %)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés		
Prurit	6 (1,0 %)	1 (0,4 %)
Éruptions cutanées	7 (1,2 %)	2 (0,7 %)
Troubles vasculaires		
Bouffées vasomotrices	4 (0,7 %)	0
Hypertension	6 (1,0 %)	2 (0,7 %)
Hypotension	15 (2,5 %)	1 (0,4 %)

Les effets indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement dans le cadre des essais cliniques sur la maladie rénale chronique et survenus chez au moins deux patients traités par FERAHEME[®] ont été l'hypotension, l'enflure au point de perfusion, l'augmentation du taux de ferritine sérique, la douleur dans la poitrine, les étourdissements, les ecchymoses, le prurit, l'insuffisance rénale chronique et l'urticaire.

À l'issue de la phase contrôlée des essais, 69 patients atteints d'une maladie rénale chronique ont reçu deux injections intraveineuses additionnelles de 510 mg de FERAHEME[®] (pour une dose cumulative totale de 2,04 g). La nature et la fréquence des effets indésirables observés après l'administration de ces nouvelles doses de FERAHEME[®] ont été semblables à celles des effets observés après les deux premières injections intraveineuses.

Dans le cadre d'une quatrième étude croisée menée à double insu, à répartition aléatoire et contrôlée par placebo ayant évalué l'innocuité, 713 patients ont reçu une dose de 510 mg de ferumoxytol et un placebo (solution saline administrée par voie i.v.). Le tableau 2 présente les EILT signalés par au moins 0,5 % des patients atteints d'une maladie rénale chronique recevant FERAHEME[®] et à une fréquence plus élevée avec FERAHEME[®] qu'avec le placebo.

Tableau 2 : Effets indésirables liés au traitement (EILT) signalés par au moins 0,5 % des patients atteints d'une maladie rénale chronique recevant FERAHEME® et à une fréquence plus élevée avec FERAHEME® qu'avec le placebo dans le cadre d'une étude menée à double insu et à répartition aléatoire

Événement indésirable	FERAHEME® 1 x 510 mg (n = 713)	Placebo (n = 711)
Classe de système ou organe selon le MedDRA		
Terme privilégié		
Troubles cardiaques		
Insuffisance cardiaque congestive	4 (0,6 %)	0
Troubles gastro-intestinaux		
Diarrhée	9 (1,3 %)	8 (1,1 %)
Nausées	10 (1,4 %)	8 (1,1 %)
Vomissements	10 (1,4 %)	6 (0,8 %)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Fatigue	6 (0,8 %)	3 (0,4 %)
Œdème périphérique	10 (1,4 %)	6 (0,8 %)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Hypoglycémie	4 (0,6 %)	0
Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs		
Douleurs dans les extrémités	4 (0,6 %)	1 (0,1 %)
Troubles du système nerveux		
Étourdissements	7 (1,0 %)	6 (0,8 %)
Céphalées	8 (1,1 %)	7 (1,0 %)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Dyspnée	4 (0,6 %)	3 (0,4 %)
Respiration sifflante	4 (0,6 %)	1 (0,1 %)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés		
Prurit	5 (0,7 %)	2 (0,3 %)
Troubles vasculaires		
Hypotension	8 (1,1 %)	7 (1,0 %)

Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

Étant donné que ces effets indésirables sont déclarés de manière spontanée par une population dont la taille n'est pas connue, il est impossible d'en estimer la fréquence de manière fiable. Les effets indésirables graves suivants ont été signalés spontanément dans le cadre de la surveillance de FERAHEME[®] après sa commercialisation : réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes mettant la vie en danger ou mortelles, arrêt cardiaque/cardiorespiratoire, hypotension cliniquement significative, syncope, absence de réaction, perte de connaissance, anomalies au niveau de la fréquence cardiaque (dont la tachycardie) et au niveau du rythme cardiaque, hypertension, œdème de Quincke, manifestations myocardiques ischémiques, insuffisance cardiaque congestive, hypoxie, dyspnée, hypersensibilité, dorsalgie, douleurs abdominales, absence de pouls et cyanose. Ces réactions indésirables sont survenues en général dans les 30 minutes suivant l'administration de FERAHEME[®], mais dans certains cas jusqu'à 1 heure ou plus après l'administration du médicament. Elles se sont manifestées après l'administration de la première dose ou d'une dose subséquente de FERAHEME[®].

Au Canada, un regroupement de 22 réactions graves d'hypersensibilité ont été signalées spontanément dans le cadre de la surveillance suite à la commercialisation, dont deux ayant eu des conséquences mortelles. Pour 6 de ces 22 réactions (27 %), une hypersensibilité au médicament avait été signalée dans les antécédents médicaux du patient. Chez 3 de ces 6 patients (50 %), des antécédents d'allergies à de multiples médicaments ont été constatés, et 4 de ces 6 patients avaient manifesté une allergie antérieure à d'autres produits intraveineux contenant du fer. Pour les 16 autres patients, aucune information sur les allergies médicamenteuses n'avait été recueillie.

Entre le 30 juin 2009 et le 30 décembre 2013, le taux estimatif cumulatif de signalement de réactions graves d'hypersensibilité dans le cadre de la surveillance après la commercialisation a été de 0,03 % (240/913 266 doses). Au Canada, FERAHEME[®] est commercialisé depuis l'automne 2012; au 30 décembre 2013, le taux estimatif de signalement de réactions graves d'hypersensibilité était de 0,14 % (22/15 732 doses).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

FERAHEME[®] pourrait réduire l'absorption des préparations de fer à administration orale utilisées en concomitance.

Interactions médicament-médicament

Aucune étude n'a été menée sur les interactions médicament-médicament avec FERAHEME[®].

Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies. FERAHEME[®] pourrait réduire l'absorption des préparations de fer à administration orale utilisées en concomitance.

Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions avec les herbes médicinales n'ont pas été établies.

Interactions médicament-épreuves de laboratoire

D'après une évaluation *in vitro* limitée des interactions du ferumoxytol avec les épreuves de laboratoire nécessitant une quantification colorimétrique ou photométrique, le ferumoxytol pourrait fausser le dosage de la bilirubine (augmentation), de l'acide urique (baisse), des triglycérides (augmentation), de l'azote uréique du sang (baisse possible), du calcium (augmentation possible) et du cholestérol (baisse possible). L'effet le plus important pourrait être observé pendant les 48 premières heures suivant l'administration de la dose. Une interférence résiduelle pendant plusieurs jours, jusqu'à ce que le ferumoxytol soit complètement éliminé du plasma, pourrait être observée.

Interactions médicament-mode de vie

Les interactions avec le mode de vie n'ont pas été établies.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

La posologie de FERAHEME[®] est exprimée en termes de milligrammes (mg) de fer élémentaire, chaque millilitre (mL) du produit FERAHEME[®] non dilué en contenant 30 mg.

Posologie recommandée et ajustement posologique

La posologie recommandée de FERAHEME[®] est une perfusion intraveineuse initiale de 510 mg, administrée pendant au moins 15 minutes. Pour les patients recevant deux doses, la seconde perfusion intraveineuse de 510 mg doit être administrée de 2 à 8 jours plus tard (voir Administration ci-dessous). L'administration de FERAHEME[®] par perfusion a pour but de réduire le risque de réactions graves d'hypersensibilité. La posologie recommandée de FERAHEME[®] chez les patients atteints d'une maladie rénale chronique qui présentent une anémie ferriprive dépend du taux d'hémoglobine (Hb) et du poids corporel du patient avant le traitement (voir le tableau 3).

Tableau 3 : Posologie recommandée pour l'administration de FERAHEME[®] (maladie rénale chronique)

	Quantité totale de FERAHEME [®] à administrer en mg de fer (nombre de fioles)	
Taux d'Hb initial	Poids corporel ≤ 50 kg	Poids corporel > 50 kg
> 100 à 120 g/L	510 mg de fer (1 fiole)	2 × 510 mg de fer (2 fioles)
≤ 100 g/L	2 × 510 mg de fer (2 fioles)	2 × 510 mg de fer (2 fioles)

Chez les patients en hémodialyse, il convient d'administrer FERAHEME® une fois que la tension artérielle est stable et au moins une heure après le début de l'hémodialyse. Il convient de surveiller les patients pour déceler les signes et les symptômes d'hypotension après chaque perfusion de FERAHEME®.

Il faut également inspecter visuellement les produits médicamenteux à administration parentérale pour confirmer l'absence de matières particulaires et tout changement de couleur avant l'administration.

Administration

FERAHEME® (30 mg/mL) doit être administré uniquement par perfusion intraveineuse dans 50 à 250 mL de chlorure de sodium stérile à 0,9 % ou de dextrose stérile à 5 % pendant une durée minimale de 15 minutes après dilution du contenu de la fiole à usage unique. Chaque fiole renferme 510 mg de fer élémentaire dans 17 mL de solution. Le produit FERAHEME® dilué doit être utilisé immédiatement (dans un délai de 4 heures).

Les patients doivent être placés en position inclinée ou semi-inclinée durant la perfusion et pendant au moins 30 minutes après la fin de celle-ci.

Il convient de garder les patients en observation pour déceler tout signe ou symptôme d'hypersensibilité pendant au moins 30 minutes après la perfusion de FERAHEME®. Il ne faut administrer le médicament que lorsque le personnel et les traitements nécessaires pour prendre en charge l'anaphylaxie et les autres réactions d'hypersensibilité sont rapidement accessibles. Il convient de surveiller les patients pour déceler les signes et les symptômes d'hypotension durant la perfusion et pendant au moins 30 minutes suivant chaque administration de FERAHEME®.

Tout patient qui présente un effet indésirable doit être étroitement surveillé jusqu'à la résolution clinique.

Reconstitution

Volume de FERAHEME®	Volume de chlorure de sodium à 0,9 % ou de dextrose à 5 % dans le sac de perfusion	Volume final approximatif (mL)	Concentration nominale (g Fe/mL)
Une fiole renferme 510 mg de fer élémentaire dans 17 mL de solution	50 mL	67	7,6
	100 mL	117	4,4
	250 mL	267	1,9

SURDOSAGE

Veillez communiquer avec le centre antipoison de votre région pour savoir comment prendre en charge un surdosage soupçonné.

Nous ne disposons d'aucune donnée sur le surdosage de FERAHEME[®] chez l'humain. Une dose excessive de FERAHEME[®] peut entraîner une accumulation de fer dans les sites de stockage et causer une hémossidérose. Il ne faut pas administrer FERAHEME[®] aux patients qui présentent une surcharge en fer (voir CONTRE-INDICATIONS).

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

FERAHEME[®] est un oxyde de fer superparamagnétique doté d'une enveloppe de glucides qui contribue à isoler le fer bioactif des composantes plasmatiques jusqu'à ce que le complexe fer-glucides pénètre dans les macrophages du système réticuloendothélial du foie, de la rate et de la moelle osseuse. Le fer est libéré par le complexe fer-glucides à l'intérieur des vésicules des macrophages. Il pénètre ensuite dans la réserve de fer intracellulaire (ferritine) ou est transféré vers la transferrine plasmatique pour être acheminé vers les précurseurs érythroïdes et incorporé à l'hémoglobine.

Pharmacodynamie

Électrophysiologie cardiaque : Dans le cadre d'une étude à répartition aléatoire avec groupes parallèles, contrôlée par placebo et par témoin positif, des sujets en bonne santé ont reçu un traitement suprathérapeutique par FERAHEME[®] (1,02 g administré en deux doses de 510 mg en l'espace de 24 heures), un placebo ou une seule dose de 400 mg de moxifloxacine (témoin positif). FERAHEME[®] n'a pas prolongé l'intervalle QTc, la durée du complexe QRS ou l'intervalle PR dans le cadre de cette étude. Aucun effet cliniquement significatif de FERAHEME[®] sur la fréquence cardiaque n'a été observé.

Pharmacocinétique

Le comportement pharmacocinétique de FERAHEME[®] a été évalué chez des sujets en bonne santé et chez des sujets atteints d'une maladie rénale chronique de stade 5D en hémodialyse. FERAHEME[®] a été associé à une élimination plasmatique dépendante de la dose, limitée en capacité, avec une demi-vie d'environ 15 heures chez l'être humain. La clairance (CL) a diminué avec l'augmentation de la dose de FERAHEME[®]. Le volume de distribution (V_d) correspondait au volume plasmatique tandis que les valeurs de la concentration plasmatique maximale moyenne observée (C_{max}) et de la demi-vie terminale ($t_{1/2}$) ont augmenté avec la dose. Les valeurs estimatives de la CL et du V_d après l'administration de deux doses de 510 mg de FERAHEME[®] par voie intraveineuse en l'espace de 24 heures ont été de 69,1 mL/h et de 3,16 L, respectivement. La C_{max} et le délai avant l'atteinte de la concentration maximale (t_{max}) ont été de 206 mcg/mL et de 0,32 h, respectivement. La vitesse de perfusion n'a exercé aucune influence sur les paramètres pharmacocinétiques de FERAHEME[®]. Aucune différence entre les sexes n'a été observée au niveau des paramètres pharmacocinétiques de FERAHEME[®]. FERAHEME[®] n'est pas éliminé par l'hémodialyse.

Populations particulières et états pathologiques particuliers

L'effet de l'âge sur les paramètres pharmacocinétiques du ferumoxytol n'a pas été évalué. Aucune différence entre les sexes n'a été observée au niveau des paramètres pharmacocinétiques du ferumoxytol.

STABILITÉ ET ENTREPOSAGE

Entreposer à température ambiante contrôlée (20 ° – 25 °C [68 ° – 77 °F]). Écarts autorisés à 15 ° – 30 °C (59 ° – 86 °F). Protéger de la lumière. Protéger du gel.

CONSIGNES DE MANIPULATION PARTICULIÈRES

Pour la reconstitution, FERAHEME[®] doit être mélangé uniquement avec du chlorure de sodium stérile à 9 mg/mL (0,9 %) ou du dextrose stérile à 5 % jusqu'à une concentration finale de 2 à 8 mg de fer par mL dans des sacs de perfusion en chlorure de polyvinyle ou en éthylène-propylène. Aucune autre solution de dilution pour perfusion intraveineuse ni aucun autre agent thérapeutique ne doivent être utilisés.

Durée de conservation après ouverture et après dilution pour la perfusion :

D'après la durée de conservation après ouverture et après dilution pour la perfusion, la stabilité physico-chimique durant l'utilisation a été démontrée pendant 96 heures à 25 °C. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions d'entreposage avant l'utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas dépasser 4 heures à 25 °C.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

FERAHEME[®] est une solution colloïdale aqueuse stérile de couleur noire à brun rougeâtre. Chaque millilitre de FERAHEME[®] contient l'équivalent de 30 mg de fer élémentaire sous forme de particules d'oxyde de fer superparamagnétique dotées d'une enveloppe de polyglucose sorbitol carboxyméthyléther (PSC) dissoutes dans de l'eau pour injection. Une quantité additionnelle de PSC et de mannitol est ajoutée pour ajuster la pression osmotique effective et de l'hydroxyde de sodium peut avoir été ajouté pour ajuster le pH. Il contient une faible quantité de fer décelable à la bléomycine. La préparation est isotonique. Son osmolalité va de 270 à 330 mOsm/kg. Le produit ne contient aucun agent de conservation et n'est pas tamponné. Son pH est compris entre 6,0 et 8,0.

FERAHEME[®] est offert en fioles à usage unique, en emballage de 2 ou 10 fioles.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

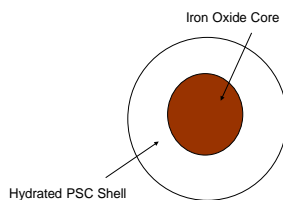
Substance pharmaceutique

Nom commun : Substance pharmaceutique ferumoxytol (complexe d'oxyde de fer-PSC)

Nom chimique : particules d'oxyde de fer superparamagnétiques avec enveloppe de polyglucose sorbitol carboxyméthyléther

Formule développée :

Dessin de l'oxyde de fer avec enveloppe de PSC



Formule moléculaire : La formule moléculaire de la substance pharmaceutique ferumoxytol est :



où « x » équivaut à environ 5 700 et « y » à environ 30.

L'estimation des valeurs de « x » et de « y » est fondée sur une composition chimique moyenne.

Noyau de fer = $\text{FeO}_{1.49}$ et enveloppe de PSC = $\text{C}_{400}\text{H}_{638}\text{O}_{339}\text{Na}_{14}$

Masse moléculaire :

Le poids moléculaire moyen calculé du ferumoxytol = 801 435 g/mol

Le poids moléculaire apparent = (750 kDa)

Propriétés physicochimiques : Le ferumoxytol est une solution colloïdale aqueuse de couleur noire à brun rougeâtre contenant des particules d'oxyde de fer superparamagnétiques dotées d'une enveloppe de polyglucose sorbitol carboxyméthyléther.

ESSAIS CLINIQUES

FERAHEME[®] a été évalué dans le traitement de l'anémie ferriprive en présence d'une maladie rénale chronique (stades 1 à 5 et 5D) dans le cadre de trois essais cliniques pivot de phase III. Ces trois études cliniques multicentriques, ouvertes, contrôlées, à répartition aléatoire (études A, B et C) ont évalué l'efficacité et l'innocuité de deux doses de 510 mg de FERAHEME[®] comparativement au fer à administration orale chez un total de 923 patients atteints d'une maladie rénale chronique aux stades 1 à 5 et 5D en hémodialyse (dont 31 receveurs d'une greffe du rein). Ces essais comprenaient également une phase de suivi non contrôlée durant laquelle les patients qui présentaient une anémie ferriprive persistante pouvaient recevoir deux injections intraveineuses additionnelles de 510 mg de FERAHEME[®].

Dans ces trois essais, des patients atteints d'une maladie rénale chronique présentant une anémie ferriprive ont été répartis aléatoirement pour recevoir FERAHEME[®] ou du fer à administration orale. FERAHEME[®] a été administré à raison de deux doses de 510 mg par voie intraveineuse, et le fer à administration orale (fumarate de fer) à raison d'une dose quotidienne de 200 mg de fer élémentaire, pendant 21 jours. Les patients ayant pris part aux essais A et B étaient atteints d'une maladie rénale chronique ne nécessitant pas de dialyse, tandis que les patients ayant pris part à l'essai C étaient en hémodialyse. Les critères d'admissibilité étaient les suivants : au moins 18 ans d'âge, maladie rénale chronique, taux d'Hb $\leq 11,0$ g/dL (Hb $\leq 11,5$ g/dL pour l'étude C), saturation de la ferritine ≤ 30 % et ferritine sérique ≤ 600 ng/mL avant l'administration du traitement. Dans le cas des patients qui prenaient des agents stimulant l'érythropoïèse (ASE) dans le cadre des études A et B, la dose d'ASE devait être stable depuis au moins 10 jours avant l'administration du traitement et tout au long de l'étude. L'étude C n'a porté que sur des patients en hémodialyse depuis au moins 90 jours, qui suivaient un traitement stable par des ASE. Les critères d'exclusion étaient les suivants : saignements gastro-intestinaux évolutifs ou épisodes de saignement aigu au cours des 4 semaines précédant le traitement; causes de l'anémie autres que la carence en fer; infections évolutives nécessitant un traitement et traitement par plus de 35 000 unités (25 000 unités dans le cas de l'étude C) par semaine d'Epogen[®] (époétine alfa) ou 120 µg d'Aranesp[®] (darbépoétine alfa) toutes les 2 semaines. Le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité évaluait le changement du taux d'hémoglobine entre le début de l'étude et le jour 35.

Le tableau 4 indique les caractéristiques démographiques et les caractéristiques initiales des patients dans chacun des trois essais.

Tableau 4 : Caractéristiques démographiques et initiales des patients

	Étude A Patients atteints de maladie rénale chronique ne nécessitant pas de dialyse		Étude B Patients atteints de maladie rénale chronique ne nécessitant pas de dialyse		Étude C Patients atteints de maladie rénale chronique en dialyse	
Âge moyen (années)	66		64		60	
Sexe (% H/F)	40/60		39/61		57/43	
Race (%) :						
Blanche	65		58		34	
Noire ou afro-américaine	32		35		59	
Autre	2		7		7	
Stades de la maladie rénale chronique :						
1 et 2	1 %		2 %			
3	38 %		38 %			
4	47 %		47 %			
5	11 %		12 %			
5D en hémodialyse					100 %	
	FERAHEME® n = 226	Fer à administration orale n = 77	FERAHEME® n = 228	Fer à administration orale n = 76	FERAHEME® n = 114	Fer à administration orale n = 116
Valeurs initiales moyennes (± ÉT) :						
Hémoglobine (g/dL)	9,9 ± 0,8	9,9 ± 0,7	10,0 ± 0,7	9,95 ± 0,78	10,6 ± 0,7	10,7 ± 0,6
Ferritine sérique (ng/mL)	123,7 ± 125,4	146,2 ± 136,3	146,1 ± 173,6	143,5 ± 144,9	340,5 ± 159,1	357,6 ± 171,7
TSAT (%)	9,8 ± 5,4	10,4 ± 5,2	11,3 ± 6,1	10,1 ± 5,5	15,7 ± 7,2	15,9 ± 6,3
Pourcentage de patients qui prenaient des ASE au début de l'étude	42		36		100	

Il n'y avait aucune différence importante au niveau de l'âge, du sexe ou de la race entre les groupes de traitement dans les études A et B, mais il y avait, dans l'étude C, une différence dans la distribution des sexes entre les groupes (50 % d'hommes et 50 % de femmes traités par FERAHEME®; 63 % d'hommes et 36 % de femmes traités par le fer à administration orale).

Le tableau 5 résume les résultats relatifs à l'efficacité. La variation moyenne du taux initial d'hémoglobine à la semaine 5 a été plus importante d'une manière statistiquement significative dans le groupe traité par FERAHEME® que dans celui traité par le fer à administration orale dans les études A, B et C. Ce résultat a été uniforme dans les sous-groupes définis selon l'âge, la race et le sexe ainsi que dans les sous-groupes définis selon le stade de la maladie rénale chronique, le taux d'hémoglobine initial, le taux de ferritine initial et la prise de médicaments concomitants tels que les ASE, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA)/les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) et les anticoagulants.

Tableau 5 : Résumé des résultats relatifs à l'efficacité (population en intention de traiter)

Paramètre d'évaluation	Étude A Patients atteints de maladie rénale chronique ne nécessitant pas de dialyse		Étude B Patients atteints de maladie rénale chronique ne nécessitant pas de dialyse		Étude C Patients atteints de maladie rénale chronique en dialyse	
	FERAHEME® n = 226	Fer à administration orale n = 77	FERAHEME® n = 228	Fer à administration orale n = 76	FERAHEME® n = 114	Fer à administration orale n = 116
Paramètre d'évaluation principal :						
Variation du taux d'Hb entre le début de l'étude et le jour 35 (moyenne ± ÉT, g/dL)	1,2 ^a ± 1,3	0,5 ± 1,0	0,8 ^a ± 1,2	0,2 ± 1,0	1,02 ^b ± 1,1	0,5 ± 1,1
Paramètres d'évaluation secondaires et additionnels :						
% de sujets ayant obtenu une réponse Hb au jour 35*	51,8 ^a	19,5	39,0 ^d	18,4	49,1 ^b	25,0
Variation du taux de ferritine entre le début de l'étude et le jour 21 (moyenne ± ÉT, ng/dL)	412,6 ^c ± 247,95	4,3 ± 48,22	518,1 ^c ± 331,86	6,5 ± 47,16	356,7 ^c ± 247,12	-37,6 ± 107,0

Paramètre d'évaluation	Étude A Patients atteints de maladie rénale chronique ne nécessitant pas de dialyse		Étude B Patients atteints de maladie rénale chronique ne nécessitant pas de dialyse		Étude C Patients atteints de maladie rénale chronique en dialyse	
	Variation de la saturation de la transferrine entre le début de l'étude et le jour 35 (%)	9,2 ^c ± 9,37	0,3 ± 4,65	9,8 ^c ± 9,17	1,3 ± 6,38	6,4 ^c ± 12,59

* La réponse Hb était définie comme une augmentation de ≥ 1 g/dL du taux d'hémoglobine par rapport à la valeur initiale.

^a $p \leq 0,0001$

^b $p = 0,0002$

^c $p < 0,0001$

^d $p = 0,0010$

Efficacité de FERAHEME® chez les patients atteints d'une maladie rénale chronique aux stades 1 à 5 suivant ou non un traitement par un ASE

Dans le cadre de l'étude A, la variation moyenne du taux d'hémoglobine entre le début de l'étude et le jour 35 a été nettement plus importante dans le groupe traité par FERAHEME® que dans celui traité par le fer à administration orale, tant chez les patients qui prenaient des ASE (1,64 vs 0,86 g/dL; $p = 0,0052$) que chez ceux qui n'en prenaient pas (0,91 vs 0,25 g/dL; $p < 0,0001$).

Dans le cadre de l'étude B, la variation moyenne du taux d'hémoglobine entre le début de l'étude et le jour 35 a été nettement plus importante dans le groupe traité par FERAHEME® que dans celui traité par le fer à administration orale, tant chez les patients qui prenaient des ASE (1,16 vs 0,19 g/dL; $p = 0,0010$) que chez ceux qui n'en prenaient pas (0,62 vs 0,13 g/dL; $p = 0,0052$).

Efficacité de FERAHEME® chez les patients dont la carence en fer et l'anémie ont persisté après le premier cycle de traitement

À l'issue de la phase de répartition aléatoire des trois études, les patients appartenant aux groupes traités par FERAHEME® et par le fer à administration orale avaient la possibilité de participer à une phase de retraitement facultative et de suivre un traitement par FERAHEME® en mode ouvert consistant en deux doses de 510 mg, à condition de continuer à satisfaire aux critères d'admissibilité de l'étude originale. D'une manière générale, 69 patients ont reçu deux injections intraveineuses additionnelles de 510 mg de FERAHEME®. Une augmentation du taux d'hémoglobine a été observée entre le 35^e jour après le retraitement et le début du retraitement chez les patients qui avaient été initialement répartis aléatoirement pour recevoir FERAHEME® (étude A : $0,31 \pm 0,66$ g/dL [n = 21]; étude B : $0,55 \pm 0,89$ g/dL [n = 22]; étude C : patients antérieurement répartis aléatoirement pour recevoir deux doses de 510 mg de FERAHEME® ($0,56 \pm 0,95$ g/dL [n = 14]) et patients antérieurement répartis aléatoirement pour recevoir quatre doses de 255 mg de FERAHEME® ($0,68 \pm 0,89$ g/dL [n = 12])).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

La demi-vie d'élimination plasmatique du ferumoxytol a augmenté lorsqu'une dose plus forte a été administrée aux rats, mais elle est demeurée stable lorsqu'une dose plus forte a été administrée à des chiens. Des concentrations tissulaires de ferumoxytol plus fortes ont été décelées dans le foie, la rate et les ganglions lymphatiques centraux; le ferumoxytol radiomarqué (^{59}Fe) a été décelé dans la fraction érythrocytaire en l'espace de 24 h. Les études menées avec le médicament radiomarqué ont révélé que l'élimination rénale du fer contenu dans le ferumoxytol n'était pas significative, tandis que l'enveloppe de glucides était fortement excrétée dans l'urine et dans les fèces.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Une dose unique de ferumoxytol allant jusqu'à 450 mg Fe/kg administrée par injection intraveineuse a été bien tolérée par les rats et les chiens. Les signes cliniques liés au traitement ont consisté en une coloration brunâtre de la peau et (ou) des muqueuses due à la couleur foncée de la substance testée. Une enflure passagère des pattes chez le rat a été attribuée à l'accroissement de la perméabilité vasculaire (effet également observé chez les rats ayant reçu les doses plus fortes, soit 180 et 360 mg/kg, pendant 14 jours).

Toxicité à doses répétées

Les études de toxicité menées avec des doses intraveineuses répétées dans le cadre desquelles le ferumoxytol a été administré quotidiennement à des rats à des doses allant jusqu'à 12 mg Fe/kg/jour pendant 13 semaines (exposition cumulative environ 12 fois supérieure à l'exposition que devrait représenter un cycle de traitement chez l'humain à raison d'une dose de 1,02 g de ferumoxytol, exprimée en mg/m^2) et chez le chien (exposition cumulative environ 40 fois supérieure à l'exposition que devrait représenter un cycle de traitement chez l'humain à raison d'une dose de 1,02 g de ferumoxytol, exprimée en mg/m^2) ont mis en évidence une diminution dépendante de la dose du poids corporel et de la prise alimentaire et une augmentation du taux sérique d'ALAT, d'ASAT et de phosphatase alcaline chez le rat. Des variations de la numération des globules rouges, de l'hémoglobine et du fer sérique, une augmentation du poids du foie et de la rate et une accumulation importante de fer (pigmentation ferrique) de divers organes ont été observées, comme on peut s'y attendre avec l'administration d'agents contenant du fer.

Des résultats semblables à ceux décrits dans les études de 13 semaines ont été observés chez le rat et le chien après l'injection intraveineuse quotidienne de ferumoxytol à raison d'une dose allant jusqu'à 37 mg Fe/kg/jour pendant 4 semaines suivie d'une période de récupération sans traitement de 4 et 26 semaines. La pigmentation ferrique des organes/tissus a persisté après la période de récupération de 26 semaines. Des lésions hépatiques, soit des hémorragies focales ou multifocales, une nécrose hémorragique, une inflammation chronique et (ou) une hyperplasie du

canal biliaire, ont été observées après la période de récupération de 26 semaines chez les rats ayant reçu antérieurement des doses de 18 et 37 mg/kg/jour pendant 4 semaines.

Mutagénicité et génotoxicité

Mutagénicité et génotoxicité

Selon les épreuves de génotoxicité classiques effectuées, le ferumoxytol n'a montré aucun signe d'activité mutagène (lors d'un test d'Ames *in vitro*) ni aucune activité clastogène (lors d'un essai d'aberration chromosomique *in vitro* ou d'un test du micronoyau *in vivo*).

Carcinogénicité

Les effets carcinogènes du ferumoxytol n'ont pas été évalués.

Toxicologie de la reproduction et du développement

Le ferumoxytol n'a exercé aucun effet sur la fécondité des rats mâles ou femelles ni sur leur performance reproductrice en général à des doses allant jusqu'à 18 mg/kg/jour. L'administration de doses égales ou supérieures à 30 mg/kg/jour (12 fois la dose chez l'humain, exprimée en mg/m² en fonction d'une exposition cumulative de 36 jours) à des rates gravides pendant la gestation et la lactation a retardé la maturation sexuelle et réduit la compétence reproductrice de la progéniture.

L'administration de ferumoxytol pendant l'organogenèse à des doses de 31,6 mg Fe/kg/jour chez le rat et de 16,5 mg Fe/kg/jour chez le lapin n'a exercé aucun effet sur la mère ni sur le fœtus. Ces doses équivalent à 4,2 fois (dans le cadre de l'étude menée chez les rats) et à 5,1 fois (dans le cadre de l'étude réalisée sur des lapins) à la dose thérapeutique estimative chez l'être humain, exprimée en fonction de la surface corporelle et des expositions cumulatives. Chez le rat, l'administration de ferumoxytol pendant l'organogenèse à 13,3 fois la dose thérapeutique estimative chez l'être humain exprimée en fonction de la surface corporelle et de l'exposition cumulative a entraîné une baisse du poids fœtal. Chez le lapin, l'administration de ferumoxytol pendant l'organogenèse à une dose minimalement toxique chez la mère de 45 mg Fe/kg/jour pendant 14 jours (ce qui a entraîné une exposition cumulative correspondant à environ 14 fois la dose thérapeutique estimative de 1,02 g chez l'être humain exprimée en fonction de la surface corporelle) a causé des malformations externes et (ou) des tissus mous chez le fœtus ainsi qu'une diminution du poids fœtal. Ces malformations fœtales étaient entre autres : tête en forme de cône, ossification incomplète du crâne, anomalies de rotation des pattes, pattes de devant fléchies, microglossie et fente palatine, hydrocéphalie et anencéphalie.

Dans une étude ayant évalué la toxicité sur le développement pré- et post-natal chez le rat, le traitement de femelles gravides (génération F₀) par le ferumoxytol pendant la gestation et la lactation a occasionné une diminution du poids corporel et une réduction de la prise alimentaire chez la mère pendant la gestation et la lactation. La dose « sans effet indésirable » pour la génération F₀ a été de 30 mg/kg/jour (exposition cumulative environ 12 fois supérieure à celle associée à la dose thérapeutique de 1,02 g chez l'humain, exprimée en mg/m²). La dose « sans effet indésirable » pour la délivrance, le développement néonatal et la survie, ainsi que le

comportement, l'apprentissage et la mémoire chez la progéniture (génération F₁) s'est révélé être de 60 mg/kg/jour. Le traitement des femelles F₀ à raison d'une dose de 60 mg/kg a retardé la maturation sexuelle des mâles F₁ et réduit leur compétence reproductrice. Le traitement à des doses comprises entre 30 et 60 mg/kg/jour de femelles F₀ gravides s'est traduit par une perturbation du cycle œstrien et a réduit la compétence reproductrice chez les femelles F₁. La dose « sans effet indésirable » a été de 10 mg/kg/jour (exposition cumulative environ 4 fois supérieure à celle associée à la dose thérapeutique de 1,02 g chez l'humain, exprimée en mg/m²) pour la croissance des sujets F₁, d'après une diminution significative du poids corporel néonatal pendant le sevrage, et pour la compétence reproductrice des femelles F₁. La dose « sans effet indésirable » sur la compétence reproductrice est de 30 mg/kg/jour pour les mâles F₁. Une étude sur la lactation a montré que le femuroxytol radiomarqué perturbait de façon minimale la radioactivité du ⁵⁹Fe ou du ¹⁴C dans le lait.

Toxicologie du PSC

Le polyglucose sorbitol carboxyméthyléther (PSC) de l'enveloppe du ferumoxytol a causé une enflure passagère des pattes chez le rat semblable à celle observée avec Feraheme, à des doses de 400 mg/kg/jour et plus. Dans les poumons des rats, les observations microscopiques liées au PSC comprenaient l'histiocytose alvéolaire, l'infiltrat lymphocytaire périvasculaire, l'inflammation chronique et l'hémorragie au cours d'une étude de 14 jours. Des augmentations liées à la dose de la fréquence et de la gravité de l'histiocytose alvéolaire ont été observées chez des animaux ayant reçu 400, 800 ou 1 600 mg/kg/jour de PSC (correspondant à des expositions cumulatives au PSC respectivement 62, 124 et 249 fois supérieures à la dose équivalente chez l'humain exprimée en mg/m²). Des chiens ont présenté une inflammation intestinale après l'administration de PSC à 15, 120, 375 et 750 mg/kg/jour (expositions cumulatives au PSC respectivement 8, 62, 194 et 389 fois supérieures à la dose équivalente chez l'humain exprimée en mg/m²), mais non lorsqu'ils étaient traités par un véhicule témoin. Des rats et des chiens ont présenté une vacuolation (espaces vacants) dans les tubules rénaux, qui augmentait en fonction de la dose, à partir de 375 mg/kg/jour chez le chien et de 400 mg/kg/jour chez le rat.

RÉFÉRENCES

Pai AB, Nielsen JC, Kausz A, Miller P, Owen, JS, Plasma pharmacokinetics of two consecutive doses of ferumoxytol in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther.* Août 2010;88(2):237-42.

Provenzano R, Schiller B, Rao M, Coyne D, Brenner L, Pereira BJ. Ferumoxytol as an intravenous iron replacement therapy in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* Février 2009;4(2):386-393.

Singh A, Patel, T, Hertel, J, Bernardo, M, Kausz, A, Brenner, L. Safety of ferumoxytol in patients with anemia and CKD. *Am J Kidney Dis.* 2008;52:907-15.

Spinowitz BS, Kausz AT, Baptista J, *et al.* Ferumoxytol for treating iron deficiency anemia in CKD. *J Am Soc Nephrol.* Août 2008;19(8):1599-1605.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE
CONSOUMMATEUR**

Pr FERAHEME®

**Ferumoxytol pour injection
Uniquement pour injection intraveineuse**

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

À PROPOS DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

FERAHEME® est utilisé pour traiter l'anémie due à une carence en fer (anémie ferriprive) causée par une maladie rénale chronique chez les patients adultes atteints d'insuffisance rénale.

Les effets de ce médicament :

FERAHEME® reconstitue les réserves de fer de l'organisme. Le fer est un élément essentiel des globules rouges qui acheminent l'oxygène partout dans l'organisme.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Vous ne devez pas utiliser FERAHEME® si :

- vous êtes allergique à FERAHEME® ou à d'autres produits de fer administrés par injection ou par perfusion;
- vous avez des antécédents connus d'allergie médicamenteuse;
- vous présentez une surcharge en fer;
- votre anémie n'est pas due à une carence en fer.

L'ingrédient médicamenteux est :

ferumoxytol (fer)

Les ingrédients non médicinaux sont :

- polyglucose sorbitol carboxyméthyléther (PSC);
- mannitol;
- eau pour injection.

Les formes posologiques sont les suivantes :

Solution stérile pour injection en fioles à usage unique. Chaque fiole contient 510 mg/17 mL ou 30 mg/mL de fer élémentaire.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

FERAHEME® ne doit pas être utilisé chez les patients allergiques à ce médicament ou à d'autres produits de fer administrés par injection ou perfusion, ou chez les patients qui ont des antécédents connus d'allergie médicamenteuse.

Les effets secondaires graves liés à l'utilisation de FERAHEME® sont les suivants :

- Réactions allergiques dont certaines mettent la vie en danger ou sont mortelles (anaphylaxie)
- Baisse extrême de la tension artérielle

FERAHEME® ne devrait être administré par perfusion intraveineuse pendant au moins 15 minutes que si le personnel et le traitement nécessaires à la prise en charge des réactions allergiques graves sont également disponibles.

Les patients doivent être étroitement surveillés pour déceler tout signe et symptôme de réactions allergiques, y compris une surveillance de la tension artérielle et du pouls durant l'administration et pendant au moins 30 minutes après chaque perfusion de FERAHEME®.

Les patients doivent parler à leur médecin avant de recevoir FERAHEME® s'ils sont âgés de plus de 65 ans ou s'ils présentent une maladie sous-jacente, comme une maladie du foie ou une maladie cardiaque, étant donné que le risque de présenter des conséquences graves, y compris le décès, peut être plus élevé après une réaction allergique grave.

Vous devez parler à votre médecin AVANT d'utiliser FERAHEME® si :

- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. Les patientes en âge de procréer doivent utiliser une méthode contraceptive efficace lorsqu'elles sont traitées par FERAHEME®. FERAHEME® ne doit pas être administré aux femmes enceintes.
- vous allaitez. Vous ne devez pas allaiter pendant la durée de votre traitement par FERAHEME®.
- vous avez présenté des réactions allergiques à d'autres produits contenant du fer à administration intraveineuse.

- vous devez subir un examen d'imagerie par résonance magnétique (IRM). Signalez-le à votre médecin, même si vous allez subir l'examen dans les trois mois suivant l'administration de la dernière dose de FERAHEME®.
- vous avez une infection.
- vous présentez une tension artérielle basse.

L'utilisation de FERAHEME® n'est pas recommandée chez les patients âgés de moins de 18 ans.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Avant d'utiliser FERAHEME®, parlez au médecin ou à l'infirmière de tous les autres médicaments que vous prenez, y compris ceux délivrés sans ordonnance, les suppléments de vitamines et de minéraux.

- FERAHEME® pourrait réduire l'absorption du fer à administration orale lorsqu'il est pris avec ces produits.
- FERAHEME® pourrait fausser les résultats de certaines épreuves de laboratoire.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

510 mg de fer élémentaire à administrer dans une veine (perfusion intraveineuse pendant 15 minutes), habituellement suivis d'une seconde dose de 510 mg de fer élémentaire administrée de 2 à 8 jours plus tard.

Les patients qui présentent une forme plus légère d'anémie et qui pèsent moins de 50 kg ne doivent recevoir qu'une dose unique de 510 mg de fer élémentaire.

Le médecin ou l'infirmière vous administrera FERAHEME® par perfusion dans une veine. Vous serez allongé et votre tension artérielle et votre pouls seront surveillés. FERAHEME® sera administré dans un environnement où tout événement allergique peut recevoir un traitement rapide et approprié.

Vous serez surveillé étroitement durant la perfusion et pendant au moins 30 minutes après chaque perfusion par le médecin ou l'infirmière. Veuillez parler immédiatement au médecin ou à l'infirmière si vous ne vous sentez pas bien. Ils peuvent décider d'arrêter la perfusion.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Surdose :

En cas de surdosage du médicament, 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.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Les effets secondaires fréquents ($\geq 1\% < 10\%$) observés après l'administration de FERAHEME® sont :

diarrhée, nausées, étourdissements, tension artérielle basse, constipation, enflure des pieds ou des mains, maux de tête, vomissements, douleurs abdominales, douleurs thoraciques, toux, démangeaisons, température corporelle élevée, maux de dos, difficulté à respirer, éruptions cutanées, tension artérielle élevée, réactions au point d'injection (telles que douleur, ecchymose) et crampes musculaires.

Si ces effets deviennent incommodes, parlez-en à votre médecin.

Des cas de réactions allergiques graves, qui mettent la vie en danger et qui sont parfois mortelles et des cas graves de tension artérielle basse ont été signalés avec l'utilisation de FERAHEME®.

Le tableau ci-dessous présente une liste des effets secondaires graves et donne des recommandations selon la situation sur la nécessité de communiquer avec votre médecin.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Peu fréquents	Tension artérielle basse – qui pourrait être associée à des étourdissements, à une sensation de tête légère, à une perte de conscience, à des douleurs thoraciques et à une crise cardiaque		√	√
	Réaction allergique grave – qui peut parfois mettre la vie en danger et qui peut être associée à une difficulté à respirer, à une tension artérielle basse, à des démangeaisons, à des éruptions cutanées, à une perte de conscience, à des douleurs thoraciques, à une crise cardiaque et à des bouffées vasomotrices		√	√

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de FERAHEME[®], veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Entreposer à une température entre 15 °C et 30 °C. Protéger de la lumière. Protéger du gel.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES 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** 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
 - **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

Pour obtenir de plus amples renseignements, veuillez communiquer tout d'abord avec votre professionnel de la santé ou votre pharmacien, ou AMAG Pharmaceuticals, Inc., au 1 877 411-2510 ou à l'adresse suivante : www.amagpharma.com.

Ce dépliant a été préparé par AMAG Pharmaceuticals, Inc. Waltham, Massachusetts, É.-U. 02415.

FERAHEME[®] est une marque de commerce déposée d'AMAG Pharmaceuticals utilisée sous licence par Takeda Canada Inc.

Dernière révision : 5 juin 2015
FER062 R7