

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrAranesp^{MD}
(darbépoétine alfa)

Flacons à usage unique[†]
(15, 60 et 325 µg/flacon)

Seringues préremplies SingleJect^{MD}
(10, 15[†], 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 130, 150, 200, 250[†], 300, 400[†] et 500 µg/seringue)

Pour injection sous-cutanée et injection intraveineuse

Hormone régulatrice de l'érythropoïèse

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

Date d'approbation : 24 mai 2018

N° de contrôle : 215710

© 2002-2018 Amgen Canada Inc. Tous droits réservés.

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	20
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	20
SURDOSAGE.....	26
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	26
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	29
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	29
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	31
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	31
ESSAIS CLINIQUES	31
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	39
TOXICOLOGIE	41
BIBLIOGRAPHIE	43
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	46

PrAranesp^{MD}
(darbépoétine alfa)

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
Patients atteints de néphropathie chronique : voie sous-cutanée (s.-c.) ou intraveineuse (i.v.) Patients cancéreux : voie s.-c.	Seringues préremplies : 10, 15 [‡] , 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 130, 150, 200, 250 [‡] , 300, 400 [‡] et 500 µg/seringue Solution en flacon[†] : 15, 60 et 325 µg/flacon	Sans objet*

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

[†] Les flacons à usage unique ne sont pas commercialisés au Canada.

[‡] Les seringues préremplies de 15, de 250 et de 400 µg/seringue ne sont pas commercialisées au Canada.

DESCRIPTION

ARANESP (darbépoétine alfa) est un agent qui stimule l'érythropoïèse et qui est produit dans des cellules ovariennes de hamsters chinois (CHO) à l'aide de la technologie de l'ADN recombinant. La forme finale obtenue est une protéine constituée de 165 acides aminés et 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 avancé ou métastatique. Des études visant à déterminer si ARANESP augmente le taux de mortalité ou diminue les taux de survie sans progression ou de récurrence sont actuellement en cours.

- Chez les patients dont l'espérance de vie est longue, la décision d'administrer un agent qui stimule l'érythropoïèse (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 du patient, tels que (mais sans s'y limiter) le type et le stade de la tumeur, l'importance de l'anémie, l'espérance de vie, 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 qui présentent :

- une hypertension non maîtrisée;
- une érythroblastopénie chronique acquise résultant d'un traitement au moyen de tout ASE;
- une hypersensibilité connue au principe actif ou à n'importe lequel des excipients du produit;
- une sensibilité aux produits dérivés de cellules de mammifères.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Tous les patients

- Afin de réduire au minimum les risques de décès, d'effets indésirables cardiovasculaires graves et d'accident vasculaire cérébral (AVC), 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 effets indésirables cardiovasculaires graves, des événements thromboemboliques et des accidents vasculaires cérébraux**, et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).
- ARANESP ne doit pas être prescrit aux patients dont l'hypertension n'est pas maîtrisée. La tension artérielle doit être maîtrisée de façon satisfaisante avant l'instauration du traitement par ARANESP.
- Il faut faire preuve de prudence lorsqu'ARANESP est utilisé chez des patients ayant des antécédents de convulsions.
- Des cas d'érythroblastopénie chronique acquise liée à la présence d'anticorps ont été signalés après des mois ou des années de traitement par un ASE.

Patients atteints de néphropathie chronique

- Dans les essais cliniques contrôlés, des patients ont présenté un risque accru de décès, d'effets indésirables cardiovasculaires graves et d'accident vasculaire cérébral lors d'un traitement par un ASE qui visait à atteindre un taux cible d'hémoglobine de 130 g/L ou plus. Il importe d'individualiser la posologie pour obtenir et maintenir un taux d'hémoglobine entre 100 et 115 g/L, sans dépasser 120 g/L.

Patients cancéreux

- Les ASE ont été associés à une augmentation du risque de décès, d'effets indésirables cardiovasculaires graves et d'événements thromboemboliques dans le cadre de certains essais cliniques contrôlés.
- Les ASE ont raccourci la durée de la survie globale et/ou ont augmenté le risque de progression ou de récurrence tumorale lors de 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 plus faible dose qui permet d'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 cycle de chimiothérapie, le traitement par ARANESP doit être cessé.

Carcinogénèse et mutagénèse

(Voir la section **TOXICOLOGIE**.)

Cardiovasculaire

Hypertension

ARANESP ne doit pas être prescrit aux patients dont l'hypertension n'est pas maîtrisée. La tension artérielle doit être maîtrisée de façon satisfaisante avant l'instauration du traitement. La tension artérielle peut augmenter lorsqu'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 NC, l'augmentation du taux d'hémoglobine a nécessité l'instauration ou l'intensification d'un traitement antihypertenseur au début du traitement chez environ 40 % des patients. Une encéphalopathie et des convulsions liées à l'hypertension ont été signalées chez des patients atteints de NC qui ont été traités par ARANESP ou la rHuEPO.

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

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

Durant les essais cliniques, les patients atteints de néphropathie chronique ont présenté un risque accru de décès, d'effets indésirables cardiovasculaires graves et d'accident vasculaire cérébral lorsqu'un ASE leur a été administré en vue d'atteindre un taux cible d'hémoglobine de 130 g/L ou plus. Aucun essai clinique n'a permis de déterminer le taux cible d'hémoglobine, la dose ou la stratégie posologique qui n'augmentent pas ces risques. Les patients atteints de néphropathie chronique chez qui la réponse du taux d'hémoglobine à un traitement par un ASE est insuffisante peuvent présenter un risque encore plus grand d'effets indésirables cardiovasculaires et de décès, comparativement aux autres patients. Les effets indésirables cardiovasculaires graves

regroupaient : l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral, l'insuffisance cardiaque congestive et l'augmentation du risque d'événements thromboemboliques artériels et veineux graves, y compris la thrombose de l'accès vasculaire pour hémodialyse. Une hausse du taux d'hémoglobine > 10 g/L en 2 semaines peut aussi contribuer à augmenter ces risques (voir la section **ESSAIS CLINIQUES, Patients atteints de néphropathie chronique, Augmentation de la mortalité, des effets indésirables cardiovasculaires graves, des événements thromboemboliques et des accidents vasculaires cérébraux**). Par ailleurs, ARANESP et les autres ASE ont augmenté les risques de décès, d'effets indésirables cardiovasculaires graves et d'événements thromboemboliques 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 accroître ces risques.

Les risques de décès et d'effets indésirables cardiovasculaires peuvent être plus élevés chez les patients atteints de NC qui présentent une réponse faible aux ASE. Chez ces patients, toute affection qu'il est possible de traiter devrait être évaluée (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 les risques encourus et les bienfaits escomptés du traitement par un ASE, particulièrement chez les patients cancéreux plus vulnérables aux événements thrombotiques, par exemple ceux qui ont des antécédents d'événements thrombovasculaires comme 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 les risques de décès et d'effets indésirables cardiovasculaires graves, il importe de suivre les posologies d'ARANESP et des autres ASE recommandées pour chaque indication. Chez les patients atteints de NC, il faut individualiser la posologie pour obtenir et maintenir un taux d'hémoglobine à l'intérieur des limites recommandées de 100 à 115 g/L, sans dépasser 120 g/L. Chez les patients cancéreux, il importe d'utiliser la plus faible dose qui permet d'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 sopeser les bienfaits escomptés du traitement par ARANESP et la possibilité d'un risque accru associé au traitement chez les 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 qui ont reçu un ASE et qui ont subi une opération orthopédique. En outre, un taux de mortalité plus élevé a été observé chez les patients qui ont reçu un ASE et qui ont subi un pontage aortocoronarien. ARANESP n'est pas approuvé comme traitement pour réduire les transfusions de globules rouges allogéniques aux 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 qui présentent une hémopathie sous-jacente (p. ex. anémie hémolytique, drépanocytose, thalassémie ou porphyrie).

Pour assurer une érythropoïèse efficace, il faut 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 ARANESP est utilisé chez un patient qui a des antécédents de convulsions. En effet, des convulsions se sont produites chez des patients qui participaient aux essais cliniques sur ARANESP et la rHuEPO. Pendant plusieurs mois au début du traitement, la tension artérielle et la présence de symptômes évocateurs de troubles neurologiques doivent être étroitement surveillées. Il faut aviser le patient d'éviter les activités qui pourraient être 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, il est recommandé 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

Des cas de réactions allergiques graves – y compris de réaction anaphylactique, d'œdème angioneurotique, d'éruption cutanée, d'urticaire et de bronchospasme allergique – ont été signalés 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 se produit, il faut instaurer le traitement qui s'impose et cesser immédiatement et de façon permanente l'administration d'ARANESP.

Réactions cutanées graves

Des réactions ayant pris la forme de phlyctènes et de desquamation, entre autres l'érythème polymorphe et le syndrome de Stevens-Johnson ou la nécrolyse épidermique toxique, ont été signalées après la commercialisation du produit chez un petit nombre de patients traités par ARANESP. Si une réaction cutanée grave telle que le syndrome de Stevens-Johnson ou la nécrolyse épidermique toxique est soupçonnée, le traitement par ARANESP doit être arrêté

immédiatement. Comme on ignore s'il s'agit d'un effet de classe des ASE, aucune recommandation ne peut être émise concernant le passage à un autre ASE.

Absence ou perte de réponse à ARANESP

L'absence de réponse ou l'incapacité de maintenir un taux d'hémoglobine acceptable à l'aide des doses recommandées d'ARANESP (darbépoétine alfa) doit susciter une recherche des facteurs en cause. Il faut 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, il faut exclure l'érythroblastopénie chronique acquise et la formation d'anticorps anti-érythropoïétine. Il ne faut 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 connaître la prise en charge des patients chez qui le traitement par ARANESP ne permet pas d'obtenir un taux d'hémoglobine adéquat.

Érythroblastopénie chronique acquise

Des cas d'érythroblastopénie chronique acquise et d'anémie grave (en présence ou non d'autres types de cytopénie) liées à la présence d'anticorps neutralisants dirigés contre l'érythropoïétine ont été rapportés chez des patients traités par ARANESP. Ce phénomène a été signalé principalement chez des patients atteints de NC et recevant ARANESP par voie sous-cutanée. Pour plus de renseignements sur l'utilisation des ASE et l'érythroblastopénie chronique acquise 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 qui ne répond plus à ARANESP et qui présente une anémie grave et un faible nombre de réticulocytes, il faut 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 les autres ASE. Communiquez avec Amgen Canada (1-866-502-6436) afin de réaliser des dosages pour évaluer la présence d'anticorps liants et neutralisants. Le traitement par ARANESP doit être cessé définitivement chez les patients qui présentent une anémie liée à la présence d'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 chronique acquise liée au traitement par ARANESP doivent être signalés à Amgen qui pourra collaborer à leur évaluation.

Fonction sexuelle et reproduction

Il n'existe aucune donnée sur l'altération de la fécondité provenant d'études réalisées chez l'être humain (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, les vérifications de la tension artérielle et des constantes biologiques soient moins fréquentes chez les patients en pré-dialyse que chez les patients dialysés, les patients atteints de NC qui sont 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 soumis à une dialyse marginale peut devoir être ajusté.

L'hyperkaliémie n'étant pas rare dans cette population de patients, il faut 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 ont raccourci le temps écoulé avant la progression de la tumeur chez des patients atteints d'un cancer de la tête et du cou au stade avancé qui ont été traités par radiothérapie. De plus, les ASE ont réduit la survie globale chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique et des patients ayant des tumeurs lymphoïdes qui ont été traités par chimiothérapie, lorsque le taux d'hémoglobine visé était ≥ 120 g/L.

Par ailleurs, les ASE ont réduit la survie des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules et ils en ont fait autant dans le cadre d'une autre étude ayant admis des patients qui présentaient diverses tumeurs et qui n'avaient pas reçu de chimiothérapie ni de radiothérapie;

dans l'une et l'autre de ces études, les ASE avaient été administrés afin d'obtenir un taux d'hémoglobine ≥ 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, une augmentation du risque de décès a été constatée chez des patients qui avaient une atteinte maligne active et qui n'ont pas été traités par radiothérapie ni par chimiothérapie. L'emploi d'ARANESP est contre-indiqué chez les patients cancéreux dont l'anémie 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**).

À la lumière de ce qui précède et lorsque la situation le permet, la transfusion de globules rouges doit être privilégiée dans le traitement de l'anémie chez les patients cancéreux. La décision d'administrer un 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 du patient, tels que (mais sans s'y limiter) le type et le stade de la tumeur, l'importance de l'anémie, l'espérance de vie, 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 les risques éventuels pour le fœtus.

Des études de reproduction effectuées chez des rates n'ont pas révélé de passage transplacentaire important 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 ni 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

Il n'a pas été établi si, oui ou non, ARANESP est excrété dans le lait maternel humain. De nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel, et il faut donc faire preuve de prudence quand ARANESP est administré à une femme qui allaite.

Enfants

L'innocuité et l'efficacité d'ARANESP chez les enfants n'ont pas été établies.

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 1 500 et quelque 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 i.v. ou s.-c., a procuré une augmentation du taux d'hémoglobine liée à la dose et soutenue chez les patients de tous âges. Aucune différence quant aux doses requises par les sujets âgés et les adultes plus jeunes n'a été constatée. 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. Il n'est toutefois pas possible d'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 au cours desquelles ARANESP et une chimiothérapie concomitante ont été administrés, 45 % étaient âgés de 65 ans ou plus, tandis que 14 % étaient âgés de 75 ans ou plus. Aucune différence globale quant à l'innocuité ou à l'efficacité n'a été constatée 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 115 g/L (maximum de 120 g/L), il convient de suivre les directives relatives à la dose et à la fréquence d'ajustement de la dose. Après l'instauration du traitement par ARANESP, il faut 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, il faut mesurer le taux d'hémoglobine toutes les semaines pendant au moins 4 semaines, jusqu'à la confirmation qu'il s'est stabilisé après l'ajustement de la dose. Par la suite, le taux d'hémoglobine est vérifié à intervalles réguliers.

Pour assurer une érythropoïèse efficace, il faut 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

Après l'instauration d'un traitement par ARANESP, le taux d'hémoglobine doit être mesuré à intervalles réguliers afin d'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 (dont certains ont eu une issue fatale) ont été signalés chez des patients recevant un ASE : thromboses et embolies veineuses et artérielles (y compris thrombose veineuse profonde, thrombose artérielle, embolie pulmonaire, anévrisme, thrombose rétinienne et caillot dans 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 sepsie et l'arythmie cardiaque. Les effets indésirables le plus fréquemment signalés ont été l'infection, l'hypertension, l'hypotension, la myalgie, la céphalée et la diarrhée (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Augmentation de la mortalité, des effets indésirables cardiovasculaires graves, des événements thromboemboliques et des accidents vasculaires cérébraux**). Les effets indésirables le plus fréquemment signalés qui ont entraîné 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 traiter l'effet indésirable) ont été l'hypotension, l'hypertension, la fièvre, la myalgie, la nausée et la douleur thoracique.

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 un médicament actif (n = 823) ainsi que d'études non contrôlées (n = 775).

Les taux d'événements indésirables et l'association de ces événements à ARANESP sont mieux évalués à partir 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 pour le sous-groupe de patients ayant participé à des essais contrôlés à répartition aléatoire (n = 276). Comme il n'y avait pas de différence appréciable quant aux taux d'effets indésirables entre ces sous-populations, ni entre ces sous-populations et l'ensemble des patients ayant reçu 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 %, de 11 %, de 3 % et de 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; ils ne sont donc pas nécessairement attribuables au traitement par ARANESP. Aucune différence importante quant aux taux d'événements indésirables n'a été constatée entre les divers groupes de traitement dans le cadre des études contrôlées au cours desquelles les patients ont reçu ARANESP ou un autre 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)
AFFECTIONS AU POINT D'ADMINISTRATION	
Douleur au point d'injection	7 %
ORGANISME ENTIER	
Œdème périphérique	11 %
Fatigue	9 %
Fièvre	9 %
Décès	7 %
Douleur thoracique non précisée	6 %
Surcharge liquidienne	6 %
Infection de l'accès vasculaire	6 %
Symptômes pseudogrippaux	6 %
Hémorragie de l'accès vasculaire	6 %
Asthénie	5 %
TROUBLES CARDIOVASCULAIRES	
Hypertension	23 %
Hypotension	22 %
Arythmie cardiaque ou arrêt cardiaque	10 %
Angine de poitrine ou douleur thoracique d'origine cardiaque	8 %
Thrombose de l'accès vasculaire	8 %
Insuffisance cardiaque congestive	6 %

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

Événement	Patients atteints de NC traités par ARANESP (n = 1 598)
TROUBLES DES SYSTÈMES NERVEUX CENTRAL ET PÉRIPHÉRIQUE	
Céphalée	16 %
Étourdissement	8 %
TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX	
Diarrhée	16 %
Vomissements	15 %
Nausée	14 %
Douleur abdominale	12 %
Constipation	5 %
TROUBLES MUSCULOSQUELETTIQUES	
Myalgie	21 %
Arthralgie	11 %
Douleur dans les membres	10 %
Dorsalgie	8 %
TROUBLES DU MÉCANISME DE DÉFENSE	
Infection ^a	27 %
TROUBLES RESPIRATOIRES	
Infection des voies respiratoires supérieures	14 %
Dyspnée	12 %
Toux	10 %
Bronchite	6 %
TROUBLES DE LA PEAU ET DES ANNEXES	
Prurit	8 %

^a Le terme « infection » englobe la sepsie, la bactériémie, la pneumonie, la péritonite et l'abcès.

La fréquence des autres événements cliniquement importants est présentée au Tableau 2.

Tableau 2. Fréquence (en %) des autres événements cliniquement importants 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 %

Lors d'études cliniques chez des patients atteints de NC, une thrombose de l'accès vasculaire est survenue à un taux annualisé de 0,22 événement par année-patient de traitement par ARANESP. Dans ces essais, les taux d'événements thrombotiques (p. ex. thrombose de l'accès vasculaire, thrombose veineuse et embolie pulmonaire) lors du traitement par ARANESP ont été semblables à ceux observés dans le cadre du traitement par 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 une substance active et/ou par un placebo et 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 sexe masculin; 88 % 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 métastatique, tandis que les autres présentaient une maladie au stade précoce. Des patients présentant une tumeur solide (p. ex. cancers du poumon, du sein, du côlon ou de l'ovaire) ou une maladie lymphoproliférative (p. ex. lymphome ou myélome multiple) ont été recrutés pour participer aux 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, la nausée, 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 constatée chez les patients qui avaient reçu un placebo; ces événements correspondaient en général à ceux qui sont associés 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, l'asthénie, la dyspnée, la pneumonie et l'hémorragie gastro-intestinale. Aucune différence importante quant aux taux d'événements indésirables n'a été constatée entre les divers groupes de traitement lors des études contrôlées au cours desquelles les patients ont reçu ARANESP ou un autre ASE.

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

Événement	ARANESP (n = 873)	Placebo (n = 221)
ORGANISME ENTIER		
Fatigue	33 %	30 %
Œdème	21 %	10 %
Fièvre	19 %	16 %
TROUBLES DES SYSTÈMES NERVEUX CENTRAL ET PÉRIPHÉRIQUE		
Étourdissement	14 %	8 %
Céphalée	12 %	9 %
TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX		
Diarrhée	22 %	12 %
Constipation	18 %	17 %
TROUBLES DU MÉTABOLISME ET DE LA NUTRITION		
Déshydratation	5 %	3 %
TROUBLES MUSCULOSQUELETTIQUES		
Arthralgie	13 %	6 %
Myalgie	8 %	5 %
TROUBLES DE LA PEAU ET DES ANNEXES		
Éruption cutanée	7 %	3 %

^a Le terme « événement indésirable » désigne tout événement qui s'est produit au cours du traitement, mais qui n'est pas nécessairement causé par ARANESP.

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

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

^b Le terme « effet indésirable » désigne 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 :

Affections au 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, douleur thoracique

Troubles des systèmes nerveux central et périphérique : céphalée, étourdissement, insomnie, trouble vasculaire cérébral, hypertonie, hypoesthésie, neuropathie périphérique, paresthésie

Troubles cardiovasculaires : hypertension, hypotension

Troubles gastro-intestinaux : diarrhée, nausée, vomissements, constipation, douleur abdominale, anorexie, xérostomie, dyspepsie, œdème de la langue, hémorragie gastro-intestinale, candidose buccale, mucosite

Troubles hématologiques : ecchymose, hématome, thrombocytopénie

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hypomagnésémie

Troubles musculosquelettiques : contraction musculaire involontaire, douleur squelettique, myalgie, douleur aux membres, arthralgie, dorsalgie, raideur articulaire, faiblesse musculaire

Troubles des mécanismes de défense : zona, sepsie

Troubles respiratoires : dyspnée, toux, embolie pulmonaire, hémoptysie, rhinite, mal de gorge

Troubles de la peau et des annexes cutanées : diaphorèse, érythème, lésion cutanée, éruption cutanée, prurit, éruption maculopapuleuse, peau sèche, ulcère cutané

Troubles sensoriels : parosmie, altération du goût

Troubles urinaires : nycturie

Troubles vasculaires : thrombose veineuse profonde, thrombose

Troubles visuels : trouble de la sécrétion lacrymale, trouble de la vue

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

Événement	ARANESP (n = 873)	Placebo (n = 221)
Hypertension	3,7 %	3,2 %
Crise ou convulsions ^a	0,6 %	0,5 %
Événements thrombotiques	6,2 %	4,1 %
Embolie pulmonaire	1,3 %	0,0 %
Thrombose ^b	5,6 %	4,1 %

^a L'expression « crise ou convulsions » englobe les termes privilégiés suivants : convulsion, crise épileptique tonico-clonique (grand mal) et convulsion localisée.

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

Le schéma posologique de 1 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 un médicament actif et 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 effets indésirables 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 ayant reçu un placebo : embolie pulmonaire, thromboembolie, thrombose, thrombophlébite (profonde et/ou superficielle). De plus, des cas d'œdème de tous types ont été signalés plus fréquemment chez les patients traités par ARANESP (21 %) que chez ceux ayant 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. Aucun titre élevé d'anticorps n'a été détecté, mais la technique de dosage n'était peut-être pas suffisamment sensible pour détecter de façon fiable des titres plus faibles. Comme le titre d'anticorps mesuré est étroitement lié à la sensibilité et à la spécificité de la méthode de dosage, et comme la fréquence de positivité d'un dosage pourrait également être modifiée 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 du titre d'anticorps anti-ARANESP avec celui 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 chronique acquise liée à la présence d'anticorps neutralisants dirigés contre l'érythropoïétine (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Érythroblastopénie chronique acquise**)
- Crise ou convulsions
- Réactions allergiques graves, y compris une réaction anaphylactique, un œdème angioneurotique, un bronchospasme allergique, une éruption cutanée et une urticaire
- Réactions cutanées graves, y compris des phlyctènes, une desquamation, un érythème polymorphe et le syndrome de Stevens-Johnson ou la nécrolyse épidermique toxique (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions cutanées graves**)

Les cas d'érythroblastopénie chronique acquise ont été très rares chez les patients atteints d'hépatite C et traités par l'interféron et la ribavirine, lorsqu'un agent qui stimule l'érythropoïèse a été utilisé en concomitance. Par contre, 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 effets indésirables 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, l'époétine alfa est administrée 3 fois par semaine, mais ARANESP doit être administré 1 fois par semaine). Lors d'un changement de la voie d'administration, il faut 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. Il faut instaurer le traitement par une dose qui sera augmentée 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, il faut envisager d'autres causes au problème et les évaluer (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire et Absence ou perte de réponse à ARANESP, Érythroblastopénie chronique acquise**). Quand le traitement par ARANESP est instauré ou ajusté, il faut 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), il faut 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 effets indésirables cardiovasculaires graves, des événements thromboemboliques et des accidents vasculaires cérébraux**).

Il faut 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 donc recommandée.

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

Le traitement de l'anémie chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique doit être individualisé. Le choix du type de traitement (fer, agent stimulant l'érythropoïèse, transfusion sanguine) et de la quantité de produit thérapeutique administrée doit tenir compte de l'état général du patient et de son plan thérapeutique (p. ex. affections concomitantes, facteurs de risque, transplantation rénale prévue) ainsi que des lignes directrices nationales. Le traitement par un ASE ne devrait être instauré que si le taux d'hémoglobine est inférieur à 100 g/L.

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 s.-c. ou i.v. La dose doit être ajustée de façon à atteindre et à maintenir un taux d'hémoglobine qui se situe dans la plage recommandée de 100 à 115 g/L, sans dépasser 120 g/L. En cas d'excursion 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. Il faut 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 qui reçoivent la rHuEPO 2 ou 3 fois par semaine passeront ainsi à ARANESP à raison de 1 dose par semaine, équivalente à leur dose hebdomadaire totale de rHuEPO. Quant aux patients qui reçoivent la rHuEPO 1 fois par semaine, ils passeront à ARANESP à raison de 1 dose toutes les 2 semaines, équivalente à la somme des 2 doses hebdomadaires de rHuEPO. Il faut utiliser la même voie d'administration pour ARANESP que pour la rHuEPO. En ce qui concerne les patients auxquels des seringues préremplies ont été prescrites, la dose calculée doit être arrondie à la concentration immédiatement supérieure offerte en seringue.

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 - 4 999	12,5
5 000 - 10 999	25
11 000 - 17 999	40
18 000 - 33 999	60
34 000 - 89 999	100
\geq 90 000	200

Il faut 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 provenant d'environ 800 patients qui ont reçu ARANESP lors des études cliniques ont été analysées afin d'évaluer la dose requise pour maintenir un taux d'hémoglobine approprié; 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, il faut 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 afin de permettre l'atteinte et le maintien d'un taux d'hémoglobine qui se situe dans la plage recommandée de 100 à 115 g/L, sans dépasser 120 g/L. En cas d'excursion 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 de 2 à 6 semaines entre le moment de l'ajustement de la dose et un changement appréciable 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 de 120 g/L, il faut réduire la dose d'environ 25 %. Si, après une réduction de la dose, le taux d'hémoglobine continue d'augmenter ou est de 120 g/L ou plus, il faut suspendre le traitement temporairement 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, la dose doit être diminuée 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 au bout de 4 semaines de traitement et que les réserves de fer sont suffisantes (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique**), la dose d'ARANESP peut être augmentée d'environ 25 % par rapport à la dose antérieure. Par la suite, elle peut être augmentée à des intervalles de 4 semaines jusqu'à l'obtention de la réponse désirée.

Pour les patients dont 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 une dose plus élevée d'ARANESP, mais aussi d'utiliser la plus faible dose qui permet de maintenir un taux d'hémoglobine suffisamment élevé pour éviter la nécessité de recourir à des transfusions de globules rouges à répétition;
- d'évaluer et de traiter les autres causes de l'anémie (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Augmentation de la mortalité, des effets indésirables 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 la réponse au traitement s'améliore; il

faut augmenter la dose avec prudence chez les patients qui présentent une absence ou une perte de réponse, et cesser le traitement par ARANESP si la réponse demeure inadéquate et que le patient nécessite des transfusions de globules rouges à répétition.

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 115 g/L, sans dépasser 120 g/L. En cas d'excursion 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, l'administration d'ARANESP devrait être interrompue temporairement jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine soit redescendu dans la plage recommandée. 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 si le taux d'hémoglobine est ≥ 100 g/L. Il existe 2 schémas posologiques pour 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 cessé une fois le cycle de chimiothérapie terminé.

Après 8 semaines de traitement, il faut mettre fin au traitement par ARANESP si le patient ne présente pas de réponse, laquelle se manifesterait 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 au seuil limite inférieur qui permet d'éviter la transfusion de globules rouges et de ne pas dépasser 120 g/L. Le taux d'hémoglobine doit être vérifié au moins toutes les 3 semaines, avant l'administration de la dose du médicament, jusqu'à l'atteinte du taux le plus faible qui permet d'éviter les transfusions de globules rouges, et il faut continuer de le vérifier par la suite.

La dose d'ARANESP doit être réduite d'environ 40 % (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 s'il 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 temporairement jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine se rapproche d'une valeur où une transfusion de globules rouges pourrait être requise; le traitement

sera ensuite repris à une dose inférieure de 40 % à la dose antérieure (p. ex. 300 µg 1 fois toutes les 3 semaines).

Schéma posologique prévoyant une dose 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 au seuil limite inférieur qui permet d'éviter la transfusion de globules rouges et de ne pas 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 de réduire les transfusions de globules rouges, la dose d'ARANESP doit être portée à 4,5 µg/kg/semaine. En ce qui concerne les patients auxquels des seringues préremplies ont été prescrites, la dose calculée doit être arrondie à la concentration immédiatement supérieure offerte en seringue.

Le taux d'hémoglobine doit être mesuré 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. La dose d'ARANESP doit être réduite de 40 % lorsque le taux d'hémoglobine atteint la valeur requise pour éviter la transfusion de globules rouges ou s'il 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 temporairement jusqu'à ce que le taux se rapproche d'une valeur où une transfusion de globules rouges pourrait être requise; il est ensuite repris à une dose inférieure de 40 % à la dose antérieure.

Administration

Renseignements pour le patient

Quand le médecin estime que le patient peut s'autoadministrer ARANESP sans danger et de manière efficace, il l'aviserait 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 qui ne mentionne pas tous les effets secondaires possibles. Le patient doit être informé des signes et des symptômes d'une réaction allergique au médicament ainsi que des 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 de l'aiguille 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 un traitement à domicile est prescrit à un patient, il faut lui expliquer clairement l'importance de jeter correctement les seringues usagées et le mettre en garde contre toute réutilisation des aiguilles et des seringues, ou de tout médicament restant. Le patient doit avoir à sa disposition un contenant résistant aux perforations pour l'élimination des seringues et des aiguilles usagées. Une fois ce contenant 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 d'un trouble neurologique doivent être étroitement surveillés.

La quantité maximale d'ARANESP (darbépoétine alfa) qui peut être administrée en toute sécurité en une seule dose ou en doses multiples n'a pas été établie. Le traitement par ARANESP peut provoquer une polycythémie si le taux d'hémoglobine n'est pas surveillé de près et que la dose n'est pas ajustée de façon appropriée. Une hypertension grave (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, il faut suspendre temporairement l'administration d'ARANESP jusqu'à ce que le taux soit redescendu dans la plage recommandée; le traitement peut ensuite être repris à une dose inférieure à la dose antérieure (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Une phlébotomie peut être pratiquée 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) à l'aide de la technologie de l'ADN recombinant. La forme finale obtenue est une protéine constituée de 165 acides aminés et 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, une glycoprotéine, est le principal régulateur de l'érythropoïèse par l'intermédiaire d'une interaction spécifique avec les récepteurs de l'érythropoïétine qui sont 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 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 anémiques atteints de NC et 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 un taux d'hémoglobine dans la plage cible une fois passés à ARANESP.

La cause de l'anémie des patients cancéreux est multifactorielle. La carence en érythropoïétine et l'éroussement de la réponse des cellules souches de la lignée érythrocytaire à l'érythropoïétine endogène contribuent de façon importante à l'anémie de ces patients. Il a été établi qu'ARANESP stimule l'érythropoïèse, ce qui augmente le taux d'hémoglobine et diminue le besoin de transfusions de globules rouges chez les patients cancéreux.

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 allongement 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 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 de 27 à 89 heures), ce qui reflète la demi-vie d'absorption. La concentration maximale est atteinte en 34 heures (plage de 24 à 72 heures) après l'administration sous-cutanée chez les adultes atteints de NC, et la biodisponibilité est d'environ 37 % (plage de 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

de 1 dose par semaine permet à la concentration sérique d'atteindre l'état d'équilibre en 4 semaines et augmente de moins de 2 fois la concentration maximale par rapport à la dose initiale. L'administration de doses par voie i.v. et s.-c. pendant 1 an n'a entraîné qu'une accumulation négligeable du produit.

Patients cancéreux

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

Dans l'éventail des doses allant 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 a été à peu près linéaire en fonction de la dose, et aucun signe d'accumulation n'a été constaté.

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 maximale a été atteinte en 71 heures (plage de 28 à 120 heures) et la demi-vie terminale a été de 74 heures (plage de 24 à 144 heures). Il n'y a eu aucun signe d'une accumulation marquée (plus de 2 fois) du produit 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 à raison de 6,75 µg/kg, a été comparable que la dose ait été donnée le même jour que la chimiothérapie ou au milieu du cycle; en effet, les valeurs moyennes de l'aire sous la courbe différaient de moins de 28 % entre les groupes. Malgré une différence approximative de 30 à 70 % entre les groupes au chapitre des valeurs moyennes de la demi-vie terminale et de la concentration maximale, 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 portée 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 de 1 à 2 semaines après l'administration de la dose étaient comparables après des doses multiples, qu'elles aient été administrées par voie i.v. ou s.-c.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

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

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Formes posologiques

Les formes posologiques d'ARANESP (darbépoétine alfa) sont présentées ci-dessous.

Tableau 7. Seringues préremplies SingleJect^{MD}

Quantité d'ARANESP	Volume	Concentration d'ARANESP
10 µg	0,4 mL	25 µg/mL
15 µg [‡]	0,38 mL	40 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
250 µg [‡]	0,5 mL	500 µg/mL
300 µg	0,6 mL	500 µg/mL
400 µg [‡]	0,8 mL	500 µg/mL
500 µg	1,0 mL	500 µg/mL

[‡] Les seringues préremplies de 15, de 250 et de 400 µg/seringue ne sont pas commercialisées au Canada.

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

Tableau 8. Flacons à usage unique[†]

Quantité d'ARANESP	Volume	Concentration d'ARANESP
15 µg	1,0 mL	15 µg/mL
60 µg	1,0 mL	60 µg/mL
325 µg	1,0 mL	325 µg/mL

Composition

Les flacons[†] et les seringues contiennent les ingrédients énumérés ci-dessous dans de l'eau stérile pour préparations injectables, USP (quantité dans 1,0 mL). Le capuchon de l'aiguille de la seringue préremplie renferme du caoutchouc naturel sec (un dérivé du latex).

Tableau 9. Excipients

	Quantité dans 1 mL ^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
Eau pour préparations injectables, USP	Jusqu'à 1 mL

^a ARANESP est présenté sous forme de solution stérile et incolore ayant un pH de $6,2 \pm 0,2$.

ARANESP ne contient pas d'agent de conservation.

[†] Les flacons à usage unique ne sont pas commercialisés au Canada.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune :	darbépoétine alfa
Nom chimique :	nouvel agent 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) à l'aide de la technologie de l'ADN recombinant. La forme finale obtenue est une protéine constituée de 165 acides aminés et 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, tandis que 2 études ont examiné sa capacité de maintenir le taux d'hémoglobine obtenu avec d'autres ASE chez des adultes atteints de NC; enfin, 2 autres études ont analysé une modification apportée à sa fabrication.

Instauration du traitement par ARANESP

Lors de 2 études ouvertes, ARANESP et 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 (étude 1) évaluait des patients atteints de NC et dialysés, alors que la deuxième étude (étude 2) 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 l'étude 1 et de 50 U/kg 2 fois par semaine au cours de l'étude 2. Au besoin, des ajustements de la dose ont été apportés 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 connaître les taux d'hémoglobine cibles recommandés). Le paramètre d'évaluation principal 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 (étude 1) ou après 24 semaines (étude 2). 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 l'étude 1, le taux d'hémoglobine cible a été atteint par 72 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 62 %, 81 %) des 90 patients traités par ARANESP et par 84 % (IC à 95 % : 66 %, 95 %) des 31 patients traités par 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 (IC à 95 % : 8,2 g/L, 13,7 g/L).

Au cours de l'étude 2, le paramètre d'évaluation principal de l'efficacité a été atteint par 93 % (IC à 95 % : 87 %, 97 %) des 129 patients traités par ARANESP et par 92 % (IC à 95 % : 78 %, 98 %) des 37 patients traités par 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 (IC 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 le taux d'hémoglobine dans une plage cible de 90 à 130 g/L (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** pour connaître les taux d'hémoglobine cibles recommandés). Les patients atteints de NC qui recevaient des doses stables d'autres ASE ont été répartis aléatoirement et ont soit reçu ARANESP, soit continué à recevoir leur autre érythropoïétine à la dose et selon le schéma posologique antérieurs. Pour les patients du groupe ARANESP, la dose hebdomadaire initiale a été établie en fonction de la dose hebdomadaire antérieure totale de l'ASE. La troisième étude (étude 3) était une étude à double insu et à répartition aléatoire réalisée en Amérique du Nord auprès de 169 patients hémodialysés qui ont reçu ARANESP et de 338 patients qui ont continué à recevoir l'époétine alfa. La quatrième étude (étude 4) était une étude ouverte et à répartition aléatoire menée en Europe et en Australie auprès de 347 patients qui ont été traités par ARANESP et de 175 patients qui ont continué 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 (étude 5) (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 2 procédés différents – dans le traitement de l'anémie chez des patients atteints de NC et hémodialysés. La sixième étude (étude 6) (n = 1 127) était une étude multicentrique ouverte non comparative qui visait à évaluer l'innocuité de la darbépoétine alfa fabriquée par le procédé modifié et administrée pendant une période allant jusqu'à 1 an à des 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.

L'étude 5 a démontré une équivalence entre les 2 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 par le procédé original en ce qui concerne la posologie et le maintien du taux d'hémoglobine. Les taux moyens d'hémoglobine [écart-type] étaient comparables au début de l'étude (118 [8,0] contre 118 [7,8] g/L) et durant la période d'évaluation (116 [10,7] contre 118 [10,4] g/L). Les doses hebdomadaires moyennes [écart-type] étaient également comparables d'un groupe à l'autre au début de l'étude (36,54 [24,16] contre 37,32 [27,84] µg/semaine) et durant la période d'évaluation (32,09 [26,47] contre 31,10 [26,63] µg/semaine). Les résultats concernant l'innocuité étaient similaires dans l'un et l'autre des groupes de darbépoétine alfa, et aucune nouvelle donnée relative à l'innocuité n'a été recueillie. De même, les résultats de l'étude 6 n'ont fait ressortir aucune nouvelle donnée quant à l'innocuité.

Augmentation de la mortalité, des effets indésirables 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 qui présentaient des signes cliniquement manifestes de cardiopathie, les sujets ont été répartis aléatoirement en 2 groupes : le premier visait l'obtention d'un taux d'hémoglobine de 140 ± 10 g/L et le second, d'un taux d'hémoglobine de 100 ± 10 g/L. Le taux de mortalité a été plus élevé (35 % contre 29 %) chez les 634 patients du groupe visant le taux d'hémoglobine de 140 g/L que chez les 631 patients visant le taux de 100 g/L. La raison de l'augmentation de la mortalité observée dans le cadre de cet essai demeure inconnue; toutefois, la fréquence d'infarctus du myocarde non mortel, de thrombose 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 à répartition aléatoire (CHOIR), 1 432 patients anémiques atteints d'insuffisance rénale chronique qui ne recevaient pas de dialyse ont été évalués. Les patients ont été affectés à des traitements par époétine alfa visant un taux d'hémoglobine d'entretien de 135 g/L ou de 113 g/L. Parmi les 715 patients du groupe visant un taux d'hémoglobine plus élevé, 125 (18 %) ont subi un effet indésirable cardiovasculaire majeur (décès, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou hospitalisation en raison d'une

insuffisance cardiaque congestive), comparativement à 97 patients (14 %) parmi les 717 du groupe visant un taux d'hémoglobine plus faible (rapport des risques instantanés [RRI] : 1,3; IC à 95 % : 1,0, 1,7; $p = 0,03$).

Dans le cadre d'une étude à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo menée auprès de 4 038 sujets, un risque accru d'accident vasculaire cérébral a été observé lorsqu'ARANESP a été administré à des patients qui présentaient une anémie, un diabète de type 2 ou une néphropathie chronique et qui n'étaient pas traités par dialyse. Les patients ont reçu soit un traitement par ARANESP visant un taux d'hémoglobine de 130 g/L ou 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 % contre 2,6 %; RRI : 1,92; IC à 95 % : 1,38, 2,68; $p < 0,001$).

Chez des patients atteints de NC traités par ARANESP ou au moyen d'un autre ASE lors des essais cliniques sur ARANESP, une augmentation du taux d'hémoglobine supérieure à environ 10 g/L en 2 semaines a été associée à une fréquence plus élevée d'arrêt cardiaque, d'événements neurologiques (y compris de convulsion et d'AVC), d'exacerbation de l'hypertension artérielle, d'insuffisance cardiaque congestive, d'événements vasculaires (thrombose, ischémie et infarctus), d'infarctus aigu 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 un médicament actif et/ou par un placebo, d'une durée pouvant atteindre 6 mois, avec divers schémas posologiques (1 dose toutes les semaines, 1 dose toutes les 2 semaines et 1 dose toutes les 3 semaines). Les patients ont été traités par ARANESP à des doses parfois aussi faibles que 3,0 µg/kg 1 fois toutes les 2 semaines et aussi faibles que 6,75 µg/kg 1 fois toutes les 3 semaines.

Schéma posologique prévoyant une dose hebdomadaire

L'innocuité et l'efficacité d'ARANESP en tant que moyen de réduire les 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 (étude C1). Cette étude a été menée auprès de patients anémiques ($Hb \leq 110$ g/L) atteints d'un cancer du poumon au stade avancé, à petites cellules ou non à petites cellules, qui ont reçu une chimiothérapie à base de sels de platine. Les patients ont été répartis aléatoirement, puis ils ont reçu ARANESP à raison de 2,25 µg/kg ($n = 156$) ou un placebo ($n = 158$), en une seule injection s.-c. par semaine pendant une durée maximale 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 % (IC à 95 % : 20 %, 33 %), a eu besoin d'une transfusion, par rapport à 60 % (IC à 95 % : 52 %, 68 %) du groupe placebo (estimation de la proportion selon la méthode de Kaplan-Meier; $p < 0,001$ selon le test de Cochran-Mantel-Haenszel). Cela représente une réduction de plus de 50 % de la proportion de patients ayant besoin d'une transfusion de globules rouges ($p < 0,001$). Lors de cette étude de phase III à double insu et contrôlée par placebo, le profil d'innocuité d'ARANESP était semblable à celui 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 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 (étude C2). Cette étude a été menée auprès de patients anémiques ($Hb < 110$ g/L) atteints d'un cancer non myéloïde qui recevaient une chimiothérapie comportant plusieurs cycles. Les patients ont été répartis au hasard pour recevoir initialement ARANESP à raison de 500 µg toutes les 3 semaines ($n = 353$) ou de 2,25 µg/kg/semaine ($n = 352$), en une seule injection s.-c., pendant une durée maximale 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 ayant reçu ARANESP 1 fois toutes les 3 semaines ou 1 fois par semaine a eu besoin d'une transfusion de globules rouges entre les semaines 5 et 16 (voir le Tableau 10). La dose de 67 % des patients dans le groupe recevant ARANESP 1 fois toutes les 3 semaines et de 75 % des patients dans le groupe recevant le médicament 1 fois par semaine a été réduite.

Tableau 10. Pourcentage (IC 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 de 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 allant 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.

D'autres études cliniques à répartition aléatoire ont été réalisées pour évaluer l'innocuité et l'efficacité d'ARANESP administré 1 fois toutes les 3 semaines. Un essai contrôlé à répartition aléatoire a permis d'évaluer l'effet associé au moment de l'administration d'une dose d'ARANESP 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 du besoin de 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 avant de recevoir ARANESP par voie soit i.v. ou s.-c., aucune différence cliniquement pertinente quant à l'innocuité d'ARANESP ou au besoin de transfusions de globules rouges n'a été constatée.

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

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

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, il est recommandé 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, 989 patients ayant une atteinte maligne active, non traités par radiothérapie ni par chimiothérapie, ont été évalués. Le nombre médian de jours entre le dernier cycle de chimiothérapie et la première dose du traitement reçue 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 % contre 46 %; rapport des risques instantanés : 1,29; IC à 95 % : 1,08, 1,55). Une augmentation du risque de décès a été constatée 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 qui présentent une anémie non induite par la chimiothérapie.

Les essais contrôlés à répartition aléatoire au cours desquels une réduction du taux de survie et/ou de la maîtrise de l'atteinte locorégionale a été signalée sont résumés au Tableau 11.

Tableau 11. Essais contrôlés à répartition aléatoire au cours desquels une réduction du taux de survie et/ou de la maîtrise de l'atteinte locorégionale a été observée

Tumeur (n)	Taux cible d'hémoglobine	Taux d'hémoglobine atteint Taux médian : 1 ^{er} et 3 ^e quartiles	Paramètre principal	Issue défavorable dans le groupe ayant reçu un ASE
Chimiothérapie				
Cancer du sein métastatique (n = 939)	120 - 140 g/L	129 g/L 122 et 133 g/L	Survie globale sur 12 mois	Réduction de la survie à 12 mois
Tumeur lymphoïde (n = 344)	130 - 150 g/L (H) 130 - 140 g/L (F)	110 g/L 98 et 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 et 137 g/L	Survie globale et survie sans rechute	Plus faibles taux de survie globale et de survie sans rechute observés à 3 ans*
Cancer du col de l'utérus (n = 114)	120 - 140 g/L	127 g/L 121 et 133 g/L	Survie globale, survie sans progression et maîtrise de l'atteinte locorégionale	Plus faibles taux de survie globale, de survie sans progression et de maîtrise de l'atteinte locorégionale observés à 3 ans*
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 à 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 vie	Réduction de la survie globale
Tumeur non myéloïde (n = 989)	120 - 130 g/L	106 g/L 94 et 118 g/L	Transfusion de globules rouges	Réduction de la survie globale

* Non significatif sur le plan statistique
H = homme; F = femme

Un examen systématique de 57 essais contrôlés à 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 avec les transfusions de globules rouges seules, en prophylaxie ou en traitement de l'anémie, chez des patients cancéreux recevant ou non une chimiothérapie concomitante. Selon cette 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 (IC à 95 % : 0,78, 1,09) pour la chimiothérapie à base de sels de platine et à 1,10 (IC 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 (IC à 95 % : 0,72, 1,36) pour la survie globale. Le rapport des risques instantanés pour la survie globale s'est chiffré à 1,08 (IC 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. En outre, une augmentation du risque relatif (RR) d'événements thromboemboliques (RR : 1,67, IC à 95 % : 1,35, 2,06; 35 essais et 6 769 patients) a été constatée 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 l'intermédiaire d'une interaction spécifique avec les récepteurs de l'érythropoïétine qui sont 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 réagissant aux variations de l'oxygénation des tissus. Des travaux de recherche ont déterminé que les fractions glucidiques de l'érythropoïétine qui contiennent de l'acide sialique influent fortement sur la clairance sérique du produit et que cette clairance 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.

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. L'élimination rénale d'ARANESP sous forme inchangée est négligeable (moins de 2 % chez les rats). Les produits de dégradation se retrouvent 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 adultes en bonne santé, chez des adultes et des enfants atteints de NC et chez des adultes cancéreux.

Après l'administration d'ARANESP par voie i.v. à des 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 de 27 à 89 heures), ce qui reflète la demi-vie d'absorption. De plus, la concentration maximale est atteinte en 34 heures (plage de 24 à 72 heures) après l'administration par voie s.-c. chez les adultes atteints de NC, et la biodisponibilité est d'environ 37 % (plage de 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 de 1 dose par semaine permet à la concentration sérique d'atteindre l'état d'équilibre en 4 semaines, tout en augmentant de moins de 2 fois la concentration maximale. L'administration de doses par voie i.v. et s.-c. pendant 1 an n'a entraîné qu'une accumulation minime du produit.

Les propriétés pharmacocinétiques d'ARANESP ont été étudiées chez des adultes cancéreux recevant une chimiothérapie. Après l'administration par voie s.-c. d'une dose de 2,25 µg/kg, une concentration maximale moyenne de 10,6 ng/mL (écart-type : 5,93; n = 26) a été atteinte après une période moyenne de 90,5 heures (écart-type : 19,7). Ces données correspondaient à une pharmacocinétique linéaire en fonction de la dose 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 l'administration de doses multiples pendant 12 semaines (administration toutes les semaines ou toutes les 2 semaines). L'augmentation modérée prévue (moins de 2 fois) de la concentration sérique d'ARANESP a été observée à l'approche de l'état d'équilibre lors de l'administration de doses multiples. L'accumulation a été négligeable pour un large éventail de doses administrées selon des schémas posologiques de 1 dose toutes les semaines dans certains cas et de 1 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 de 12 à 30 heures) pour l'administration i.v. et de 43 heures (plage de 16 à 86 heures) pour l'administration s.-c. La biodisponibilité après l'injection s.-c. a été de 54 % (plage de 32 à 70 %).

La comparaison des données existantes limitées sur la pharmacocinétique d'ARANESP chez les enfants atteints de NC avec celles 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 par les enfants que par les adultes. La prudence s'impose lors de l'emploi d'ARANESP chez les enfants; de plus amples études sur le sujet sont essentielles, 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, les altérations de la fonction rénale ne devraient pas modifier les propriétés pharmacocinétiques du médicament. La concentration maximale a été atteinte 36 heures après l'administration de la dose, et la demi-vie terminale a été de 60 heures (plage de 28 à 144 heures) après l'administration d'ARANESP par voie s.-c. à des sujets sains, par rapport à 49 heures (plage de 27 à 89 heures) chez des sujets atteints de NC.

TOXICOLOGIE

Lors des études précliniques, l'administration d'ARANESP (darbépéotéine 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 portant sur des doses multiples s'élevant jusqu'à 300 µg/kg/semaine et 150 µg/kg/semaine, respectivement (selon les schémas posologiques prévoyant une dose 1 fois par semaine et une dose 3 fois par semaine). Les études ont duré de 1 semaine à 6 mois pour l'une et l'autre des espèces. Les études ayant duré jusqu'à 1 mois ont également inclus l'administration s.-c. du produit.

Dans le cadre de toutes les études et chez l'une et l'autre des espèces, ARANESP a produit les effets pharmacologiques attendus sur les paramètres hématologiques, c'est-à-dire des augmentations marquées du taux d'hémoglobine, de l'hématocrite, du nombre de globules rouges et du nombre 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 des séquelles de la viscosité accrue du sang, de la congestion vasculaire et/ou de la stase sanguine qui ont entraîné une baisse de la perfusion des tissus.

Aucun des tests faisant partie de la batterie habituelle d'épreuves visant à déterminer le risque 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, aucune réponse tumorigène ni aucune réponse mitogène inattendue n'ont été observées dans les tissus, quel que soit leur type.

Carcinogénèse et 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, il n'y a pas eu de réponses 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 ni aucune réponse mitogène inattendue n'ont été observées dans aucun type de tissu. Lors d'expériences utilisant plusieurs tissus humains, le profil *in vitro* de fixation tissulaire 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 *in vitro* sur des bactéries et des cellules ovariennes de hamsters chinois qui sont 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. Aucun transfert placentaire ni aucune altération de la fécondité n'ont été détectés.

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

RÉFÉRENCES

1. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, et al. 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* 1998;339:584-90.
2. Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A, et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer. *Eur J Cancer* 2004;40:2201-2216.
3. Canon J-L, Vansteenkiste J, Bodoky G, et al. Randomized, double-blind, active-controlled trial of every-3-week darbepoetin alfa for the treatment of chemotherapy-induced anemia. *JNCI* 2006;98(4):273-284.
4. Clinical Practice Guidelines of the Canadian Society of Nephrology for the Treatment of Patients with Chronic Renal Failure. *JASN* 1999;10(13 SUPPL).
5. Egrie JC and Browne JK. Development and characterization of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP). *Brit J Cancer* 2001;84(suppl 1):3-10.
6. Egrie JC, Dwyer E, Lykos M, et al. Novel erythropoiesis stimulating protein (NESP) has a longer serum half-life and greater *in vivo* biological activity than recombinant human erythropoietin (rHuEPO). [Abstract] *Blood* 1997;90:(10 Suppl 1) 56a-7a.
7. Egrie JC, Grant JR, Gillies DK, et al. The role of carbohydrate on the biological activity of erythropoietin. [Abstract] *Glycoconj J* 1993;10: (12th International Symposium on Glycoconjugates Abstracts) 263.
8. Eshbach JW, Abdulhadi MH, Browne JK, Delano BG, Downing MR, Egrie JC, Evans RW, Friedman EA, Graber SE, Haley NR, et al. Recombinant human erythropoietin in anemic patients with end-stage renal disease: results of a phase III multicenter clinical trial. *Ann Intern Med* 1989;111(12):992-1000.
9. Glaspy J, Henry D, Patel et al. 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* 41 (2005) 1140-1149.
10. Glaspy J, Jadeja JS, Justice G, et al. Darbepoetin alfa given every 1 or 2 weeks alleviates anaemia associated with cancer chemotherapy. *Br J Cancer* 2002;87:268-276.
11. Groopman JE, Itri LM. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1616-1634.

12. Hedenus M, Adriansson M, San Miguel J, et al. Efficacy and safety of darbepoetin alfa in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Haematol* 2003;122:394-403.
13. Hedenus M, Hansen S, Taylor K, et al. Randomized, dose-finding study of darbepoetin alfa in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies. *Br J Haematol* 2002;119:79-86.
14. Henke M, Laszig R, Rube C, et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anemia undergoing radiotherapy: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet* 2003; 362:1255-60
15. Hesketh P, Arena F, Patel D, et al. 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* 2004;100:859-868.
16. Kotasek D, Steger G, Faught W, et al. 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* 2003;39:2026-2034.
17. Leyland-Jones B, Semiglazov V, et al. 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* 2005;23(25):5960-5972.
18. Locatelli F, Olivares J, Walker R, et al. Novel erythropoiesis stimulating protein for treatment of anemia in chronic renal insufficiency. *Kidney Int* 2001;60:741-747.
19. MacDougall IC, Gray SJ, Elston O, Breen C, Jenkins B, Browne J, Egrie J. Pharmacokinetics of Novel Erythropoiesis Stimulating Protein compared with Epoetin alfa in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999;10(11):2392-5.
20. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease, 2000. *Am J Kidney Dis* 2001;37(1 Suppl):S182-238.
21. Nissenson AR, Swan SK, Lindberg JS, et al. Randomized, Controlled Trial of Darbepoetin Alfa for the Treatment of Anemia in Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis* 2002;40:110-118.
22. Pfeffer MA, Burdmann, EA., Chen, C-Y, et al. A Trial of Darbepoetin Alfa in Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2009;361:2019-2032.
23. Singh AK, Szczech L, Tang K, et al. Correction of Anemia with Epoetin Alfa in Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* Nov 2006;355(20):2085-2098.
24. Spivak JL. Cancer-related anemia: its causes and characteristics. *Semin Oncol* 1994;21(suppl 3):3-8.

25. Vanrenterghem Y, Bárány P, Mann JFE et al. Randomized trial of darbepoetin alfa for treatment of renal anemia at a reduced dose frequency compared with rHuEPO in dialysis patients. *Kidney Int* 2002;62:2167-2175.
26. Vansteenkiste J, Pirker R, Massuti B, et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of darbepoetin alfa in lung cancer patients receiving chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1211-1220.
27. Vansteenkiste J, Tomita D, Rossi G, Pirker R. 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* 2004;12:253-262.
28. Wright JR, Ung YC, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of erythropoietin in non-small-cell lung cancer with disease-related anemia. *J Clin Oncol* 2007;25(9):1027-1032.

AUTRES RÉFÉRENCES PERTINENTES

1. Bohlius J, Langensiepen S, Schwarzer G, et al. Recombinant human erythropoietin and overall survival in cancer patients: results of a comprehensive meta-analysis. *J Natl Canc Inst* 2005;97:489-498.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrAranesp^{MD}
(darbépoétine alfa)

Flacons à usage unique[†] et seringues préremplies SingleJect^{MD}

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » 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.

[†] Les flacons à usage unique ne sont pas commercialisés au Canada.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

La raison d'utiliser ARANESP

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 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 la 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 plus de 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 d'ARANESP

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 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 processus prend quelques 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 faits 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. Le 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 ARANESP

- Les personnes qui ont 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 (apparition de l'érythroblastopénie chronique acquise) à la suite d'un traitement par tout agent stimulant l'érythropoïèse (ASE) ne doivent pas prendre ARANESP.

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 la 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 assurer la régulation du taux d'hémoglobine chez des patients atteints de maladie rénale chronique qui sont passés de l'époétine alfa à ARANESP ainsi que chez des patients traités d'emblée par ARANESP. Comme ARANESP a été conçu pour agir plus longtemps dans l'organisme, 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

Les formes posologiques d'ARANESP

ARANESP est présenté sous forme de solution injectable en flacons[†] ou en seringues. Le capuchon de l'aiguille de la seringue à usage unique préremplie renferme du caoutchouc naturel sec (latex) et ne doit donc pas être manipulée par une personne sensible à cette substance.

[†] Les flacons à usage unique ne sont pas commercialisés au Canada.

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 dont l'hypertension n'est pas 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 chronique acquise liée à la présence d'anticorps ont été signalés après des mois ou des années de traitement par un agent qui stimule l'érythropoïèse. Si vous présentez une érythroblastopénie, vous pourriez devenir soudainement gravement 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 caillot sanguin et de décès. Le médecin tentera de maintenir votre taux d'hémoglobine à des valeurs entre 100 et 115 g/L, sans dépasser 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;
 - votre risque de crise cardiaque, d'AVC, de caillot de sang et de décès augmente.
- Le médecin devrait utiliser la plus faible dose d'ARANESP qui permet 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 une fois le cycle de chimiothérapie terminé.

Ne prenez pas ARANESP si vous êtes allergique à d'autres agents qui stimulent l'érythropoïèse, 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 ou trop rapidement (ce qui entraîne un taux d'hémoglobine trop élevé). La production d'une quantité excessive ou trop rapide de globules rouges peut entraîner des problèmes graves. Il est important de vérifier ou 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. De plus, il faut parfois procéder plus souvent à certaines analyses sanguines pour mesurer, entre autres, le taux d'hémoglobine, l'hématocrite ou la quantité de fer dans le 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 analyses sanguines indiqueront au 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 afin d'éviter tout endolorissement à un endroit donné. De temps en temps, un problème peut apparaître au point d'injection. Si vous notez une bosse, 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 tout de suite avec votre médecin ou le centre de dialyse. Appelez toujours le médecin si vous ne vous sentez pas bien pendant votre traitement par ARANESP.

Une érythroblastopénie chronique acquise liée à la présence d'anticorps a été observée chez des patients traités au moyen d'agents qui stimulent l'érythropoïèse. L'érythroblastopénie est une maladie qui se manifeste par une anémie grave et soudaine (caractérisée par des symptômes comme la fatigue intense, l'épuisement ou 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 le 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 ARANESP avait été administré par voie sous-cutanée (sous la peau).

Si vous avez un cancer, vous devez être au courant du fait qu'ARANESP est un facteur de croissance des globules

rouges et que, dans certaines circonstances, ce type de facteur peut favoriser la croissance de la tumeur. Vous devriez discuter avec votre médecin des options qui s'offrent à vous pour le traitement de l'anémie.

Mises en garde particulières

Dites-le à votre médecin si vous souffrez ou avez souffert :

- d'hypertension artérielle (« haute pression »);
- de maladie cardiaque (p. ex. d'angine de poitrine);
- de crises d'épilepsie (convulsions).

Il est important de le dire à votre médecin si :

- vous êtes enceinte;
- vous pensez que vous pourriez être enceinte;
- vous envisagez de devenir enceinte;
- vous 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

Dose 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);
- injection dans la tubulure veineuse qui relie l'appareil d'hémodialyse à votre veine (voie intraveineuse) si vous êtes sous hémodialyse.

Vous et votre médecin déciderez de la méthode qui vous convient le mieux. Le 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. Le médecin tentera de maintenir votre taux d'hémoglobine à des valeurs entre 100 et 115 g/L, sans dépasser 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. Le médecin devrait utiliser la plus faible dose d'ARANESP qui permet d'éviter les

transfusions de globules rouges. Le traitement par ARANESP doit être cessé après la fin de vos cycles de chimiothérapie.

Surdosage

Si vous vous administrez vous-même le médicament, assurez-vous de respecter la dose prescrite.

Une hypertension grave (notamment une crise hypertensive et une hypertension artérielle maligne) a été observée après une surdose d'ARANESP. Si votre tension artérielle 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 LIÉ À L'INJECTION, SUIVEZ ATTENTIVEMENT LES DIRECTIVES QUI SUIVENT.

Cette section présente les directives à suivre « étape par étape » pour vous autoadministrer ARANESP par injection sous-cutanée (sous la peau). La partie A décrit comment se préparer à l'injection. La partie B présente des directives spécifiques pour les patients à qui le médecin a prescrit les flacons d'ARANESP[†]. Si le médecin vous a prescrit les seringues préremplies d'ARANESP, vous pouvez laisser faire la partie B. La partie C présente les directives à suivre pour le choix et la préparation du point d'injection et l'auto-injection. La partie D présente des directives sur l'activation du dispositif de protection après l'utilisation des seringues préremplies. La partie E 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 l'enseignement nécessaire de votre médecin ou de votre infirmière. De plus, il est important que vous jetiez les aiguilles usagées dans un contenant à l'épreuve des perforations. N'employez jamais ARANESP en seringue préremplie si le capuchon gris de l'aiguille a été retiré 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.

[†] Les flacons à usage unique ne sont pas commercialisés au Canada.

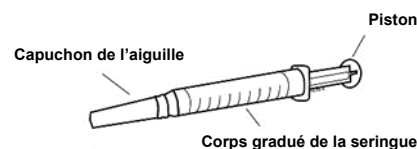
Partie A – Préparatifs

1. Installez-vous à un endroit confortable, propre, bien éclairé et muni d'une surface plane, par exemple une table.
2. Retirez le flacon[†] ou la seringue préremplie d'ARANESP du réfrigérateur et placez le flacon ou la seringue sur votre plan de travail. Laissez la solution se réchauffer à la température ambiante, ce qui devrait prendre environ 30 minutes. Ne laissez pas le flacon[†] ou la seringue préremplie en plein soleil, et ne les utilisez pas s'ils ont été exposés au gel.
3. Examinez le flacon[†] ou la seringue préremplie. Vérifiez que la concentration indiquée sur le flacon[†] ou 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, à une infirmière ou à un pharmacien. **N'AGITEZ PAS LE FLACON[†] NI LA SERINGUE PRÉREMPLIE.** Cela pourrait altérer la solution ARANESP. Un produit qui a été agité énergiquement peut devenir mousseux et ne doit pas être utilisé.
4. Rassemblez les fournitures nécessaires à l'injection : le flacon[†] d'ARANESP ainsi que la seringue et l'aiguille jetables appropriées.

Flacon



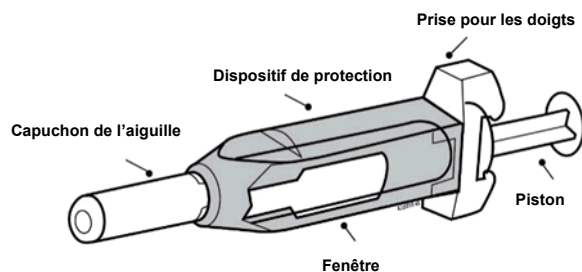
Seringue jetable



OU

la seringue préremplie d'ARANESP munie d'un dispositif de protection en plastique jaune transparent.

Seringue préremplie



- En plus du médicament, il vous faudra des tampons d'alcool, un tampon d'ouate ou une compresse de gaze et un contenant à l'épreuve des perforations pour jeter les 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.



* Les flacons à usage unique ne sont pas commercialisés au Canada.

Partie B – Utilisation des flacons[†] d'ARANESP

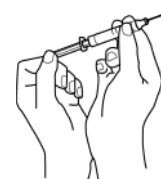
Si vous utilisez les flacons[†] d'ARANESP, le médecin ou l'infirmière vous indiqueront comment mesurer votre dose d'ARANESP et la faire passer du flacon à la seringue. Utilisez uniquement la seringue que votre médecin vous a prescrite. Votre dose sera mesurée en millilitres (mL). Vous devriez utiliser uniquement une seringue calibrée en dixièmes de millilitres (p. ex. 0,2 mL). Le médecin ou l'infirmière pourront parler de « mL » ou de « cc » (1 mL = 1 cc). L'utilisation d'une seringue non calibrée peut entraîner des erreurs de dose. Si vous n'utilisez pas la seringue qui convient, vous pourriez vous injecter une quantité excessive ou au contraire insuffisante d'ARANESP. Chaque flacon d'ARANESP est conçu pour n'être utilisé qu'une seule fois. N'enfoncez pas l'aiguille dans le capuchon en caoutchouc plus d'une fois. N'utilisez que des seringues et des aiguilles jetables. N'utilisez les seringues et les aiguilles qu'une seule fois et jetez-les comme vous l'ont indiqué le médecin ou l'infirmière (voir la partie D plus loin).

- Retirez la capsule jaune du flacon et nettoyez le capuchon en caoutchouc avec un tampon d'alcool.

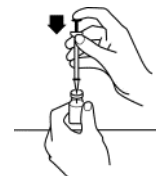


- Vérifiez l'emballage de la seringue. S'il a été ouvert ou est endommagé, n'utilisez pas cette seringue et jetez-la dans le contenant à l'épreuve des perforations (voir la partie D ci-après). Si l'emballage est intact, ouvrez-le et retirez-en la seringue.

- Retirez le capuchon qui protège l'aiguille. Tirez ensuite sur le piston pour aspirer de l'air dans la seringue. La quantité d'air aspiré dans la seringue doit correspondre à la dose (mL ou cc) d'ARANESP que votre médecin vous a prescrite.



- En tenant le flacon à la verticale sur votre plan de travail, enfoncez l'aiguille à angle droit dans le capuchon en caoutchouc.
- Enfoncez le piston de la seringue pour injecter l'air dans le flacon d'ARANESP.



- Gardez l'aiguille dans le flacon et tournez le flacon à l'envers. Assurez-vous que l'extrémité de l'aiguille est bien immergée dans la solution ARANESP.



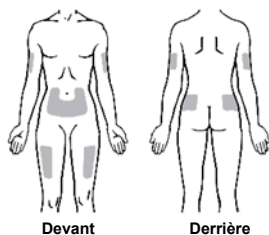
- Tout en maintenant le flacon retourné, tirez lentement sur le piston pour remplir la seringue de solution ARANESP jusqu'au nombre (mL ou cc) correspondant à la dose prescrite par votre médecin.

8. Gardez l'aiguille à l'intérieur du flacon et vérifiez s'il y a des bulles d'air dans la seringue. Pour les éliminer, tapotez doucement la seringue jusqu'à ce que les bulles remontent à la surface. Ensuite, poussez lentement sur le piston de manière à expulser les bulles d'air hors de la seringue. Le bout de l'aiguille toujours immergé dans la solution, tirez de nouveau sur le piston jusqu'au nombre correspondant à la dose prescrite. Vérifiez de nouveau l'absence de bulles d'air. La présence d'air dans la seringue est sans danger, mais une bulle d'air trop importante peut réduire la dose d'ARANESP que vous recevrez. Répétez ce processus jusqu'à ce que la seringue ne contienne plus de bulles d'air.
9. Vérifiez de nouveau que vous avez bien aspiré la dose correcte dans la seringue. Il est important d'utiliser la dose exacte prescrite par votre médecin.

[†] Les flacons à usage unique ne sont pas commercialisés au Canada.

Partie C – 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 partie externe des 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 centrale du devant des cuisses;
 - la partie externe du haut des fesses.



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

2. Nettoyez le point d'injection avec un nouveau tampon d'alcool.

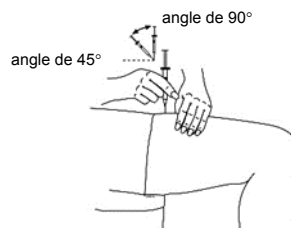


3. Tenez la seringue dans la main que vous utiliserez pour vous injecter ARANESP. De l'autre main, pincez la peau pour former un repli à l'endroit nettoyé en vue de l'injection.

REMARQUE : Si vous utilisez une seringue préremplie munie d'un dispositif de protection, retirez le capuchon de l'aiguille et tenez le corps de la seringue par les 2 fenêtres du dispositif de protection de l'aiguille au moment de vous administrer l'injection.



4. Tenez la seringue comme si l'aiguille s'agissait d'un crayon et enfoncez l'aiguille dans la peau comme si c'était une fléchette, soit tout droit (à un angle de 90°), soit de façon légèrement oblique (à un angle de 45°).



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 d'ouate ou une compresse de gaze sur le point d'injection et appuyez pendant plusieurs secondes.



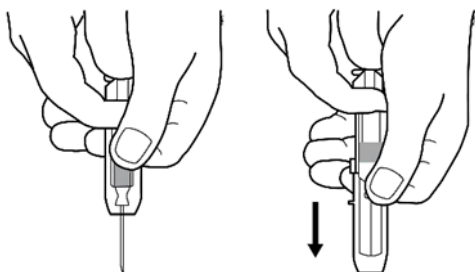
N'utilisez la seringue et le flacon[†] QU'UNE SEULE FOIS.
Jetez ensuite le flacon[†] et toute quantité restante d'ARANESP.

[†] Les flacons à usage unique ne sont pas commercialisés au Canada.

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

- Après l'injection d'ARANESP à l'aide de la seringue préremplie, ne recouvrez pas l'aiguille de son capuchon. 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 protection 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 E – Comment jeter les seringues et les aiguilles

Jetez la seringue et l'aiguille usagées ou encore la seringue préremplie (dispositif de protection activé) 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 le capuchon de l'aiguille sur l'aiguille. Placez toutes les aiguilles et les seringues usagées dans un contenant en plastique rigide ou dans un contenant en métal muni d'un couvercle de plastique. N'utilisez pas de contenant en verre ou en plastique transparent, ni de contenant qui sera recyclé ou retourné à un magasin.
- Apposez une étiquette sur le contenant pour en indiquer clairement le contenu. Si vous utilisez un contenant 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 contenant à l'aide de ruban adhésif. Une fois le contenant plein, masquez l'orifice du couvercle et jetez-le comme vous l'a indiqué votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.
- Si vous utilisez un contenant en plastique rigide opaque (n'utilisez pas de contenant en plastique transparent) muni d'un couvercle à visser, vissez toujours le couvercle hermétiquement après chaque utilisation. Une fois le contenant plein, fixez le couvercle à l'aide de ruban adhésif et jetez-le comme vous l'a indiqué votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien. Certains règlements locaux pourraient s'appliquer à ce genre de situation, et ces professionnels de la santé pourront en discuter avec vous.

- Gardez toujours le contenant hors de la portée des enfants.
- Vérifiez toujours auprès de votre médecin, de votre infirmière ou de votre pharmacien les directives à suivre pour jeter comme il convient un contenant plein. Certains règlements locaux pourraient s'appliquer à l'élimination des aiguilles et des seringues usagées. Ne jetez pas le contenant dans les ordures ménagères et ne le mettez pas au recyclage.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Si vous avez des maux de tête, en particulier en coup de poignard ou de type migraineux, si vous commencez à ressentir une certaine confusion ou si vous faites 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 caillot de sang (thrombose) dans l'accès vasculaire (un tube qui permet de court-circuiter la circulation sanguine normale).

Les patients cancéreux peuvent courir un risque accru de caillot de sang dans les veines (thrombophlébite) ou les poumons (embolie pulmonaire). Appelez votre médecin si vous ressentez une douleur ou constatez un gonflement dans une jambe, ou encore 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 une infection, une fièvre, un mal de tête, une douleur ou une gêne musculaires, des nausées et une douleur à la poitrine. Si vous présentez n'importe lequel 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, tels qu'une rougeur, un gonflement ou des démangeaisons, peuvent apparaître au point d'injection. Ces symptômes peuvent révéler une allergie aux ingrédients 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 et consistant en une chute de la tension artérielle, une accélération du pouls, une difficulté à respirer et des sueurs profuses (anaphylaxie), une enflure du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge (œdème angioneurotique), un essoufflement (bronchospasme allergique), une éruption cutanée localisée ou sur tout le corps, ou une urticaire. Si vous pensez que vous faites 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 ou effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
		Seulement en cas d'effet secondaire grave	Dans tous les cas	
Fréquent	Augmentation de la tension artérielle (symptômes possibles : mal de tête, confusion, convulsion)		√	
	Diarrhée		√	
	Infection		√	
	Fièvre		√	
	Douleur musculaire		√	
	Nausée		√	
	Douleur à la poitrine		√	
Peu fréquent	Caillot de sang		√	
	AVC		√	
	Réaction allergique		√	√
Fréquence inconnue	Réaction cutanée grave (symptômes possibles : éruption cutanée [des « boutons »] qui peut être grave et couvrir tout le corps; ampoules ou desquamation [peau qui pèle] à divers endroits)		√	√

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. En cas d'effet inattendu lors de votre traitement par ARANESP, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

ARANESP doit être conservé au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C), et 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; 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 flacons[†] ou les seringues d'ARANESP dans leur emballage d'origine et ne les laissez pas en plein soleil.

La date de péremption d'ARANESP est imprimée sur l'emballage et sur l'étiquette du flacon[†] ou 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.

[†] Les flacons à usage unique ne sont pas commercialisés au Canada.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUÇONNÉS

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 1908C
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration des effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MD} 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 ce document et la monographie complète du produit rédigée à l'intention des professionnels de la santé, communiquez avec le promoteur, Amgen Canada Inc., au 1-866-502-6436.

Amgen Canada Inc. a rédigé ce dépliant.

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

Dernière révision : 24 mai 2018