|  |  |
| --- | --- |
| Darbepoetin alfa | **EFFETS INDÉSIRABLES** |

***Résumé du profil de sécurité :***

Les effets indésirables identifiés associés à Darbepoetin alfa sont l'hypertension artérielle, les accidents vasculaires cérébraux, les évènements thromboemboliques, les convulsions, les réactions allergiques, un rash/érythème et une érythroblastopénie : cf Mises en garde et Précautions d'emploi.

Une douleur au point d'injection a été rapportée comme attribuable au traitement dans les études où Darbepoetin alfa a été administré par voie sous-cutanée. La gêne au point d'injection était généralement légère et transitoire et survenait le plus souvent après la première injection.

***Liste tabulée des effets indésirables :***

Les effets indésirables sont listés ci-dessous par classe de système d'organe et par fréquence. Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent (>= 1/10), fréquent (>= 1/100, < 1/10), peu fréquent (>= 1/1000, < 1/100), rare (>= 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence non connue (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Les données sont présentées séparément pour les patients atteints d'IRC et pour les patients cancéreux en raison des profils d'effets indésirables différents dans ces populations.

*Patients insuffisants rénaux chroniques :*

Les données sont issues d'études contrôlées incluant 1357 patients, 766 traités par Darbepoetin alfa et 591 traités par la r-HuEPO. Dans le groupe de patients traités par Darbepoetin alfa, 83 % ont été dialysés et 17 % n'ont pas été dialysés. Les accidents vasculaires cérébraux ont été identifiés comme effets indésirables dans une étude clinique supplémentaire (TREAT, cf Pharmacodynamie).

L'incidence des effets indésirables au travers des études cliniques contrôlées et de l'expérience après commercialisation est :

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Classification MedDRA par système organe | Incidence chez les patients | Effets indésirables |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | Fréquence non connue\* | Érythroblastopénie |
| Affections du système immunitaire | Très fréquent\* | Hypersensibilité |
| Affections du système nerveux | Fréquent | Accidents vasculaires cérébraux |
| Peu fréquent\* | Convulsions |
| Affections cardiaques | Très fréquent | Hypertension artérielle |
| Affections vasculaires | Peu fréquent | Événements thromboemboliques |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Fréquent | Rash/érythème |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Fréquent | Douleur au point d'injection |

\*  Cf Description de certains effets indésirables.

*Patients cancéreux :*

Les effets indésirables ont été déterminés sur la base du regroupement des données de 7 études randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo avec un total de 2112 patients (1200 sous Darbepoetin alfa et 912 sous placebo). Les patients présentant une tumeur solide (par exemple cancer du poumon, du sein, du côlon ou des ovaires) ou des hémopathies malignes lymphoïdes (par exemple lymphome ou myélome multiple) ont été inclus dans ces études cliniques.

L'incidence des effets indésirables au travers des études cliniques contrôlées et de l'expérience après commercialisation est :

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Classification MedDRA par système organe | Incidence chez les patients | Effets indésirables |
| Affections du système immunitaire | Très fréquent\* | Hypersensibilité |
| Affections du système nerveux | Peu fréquent\* | Convulsions |
| Affections cardiaques | Fréquent\* | Hypertension artérielle |
| Affections vasculaires | Fréquent | Événements thromboemboliques y compris embolie pulmonaire |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Fréquent | Rash/érythème |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Trés fréquent | OEdème |
| Fréquent | Douleur au point d'injection |

\*  Cf Description de certains effets indésirables.

***Description de certains effets indésirables :***

*Patients insuffisants rénaux chroniques :*

Les accidents vasculaires cérébraux ont été rapportés comme fréquents chez les patients atteints d'IRC dans l'étude TREAT (cf Pharmacodynamie).

Des cas isolés d'érythroblastopénie, dus à des anticorps neutralisants dirigés contre l'érythropoïétine, ont été rapportés principalement chez les patients atteints d'IRC traités par Darbepoetin alfa par voie sous-cutanée. En cas d'érythroblastopénie diagnostiquée, le traitement par Darbepoetin alfa doit être interrompu et les patients ne doivent pas être traités par une autre érythropoïétine recombinante (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

La fréquence de toutes les réactions d'hypersensibilité a été estimée d'après les données des essais cliniques comme très fréquente chez les patients atteints d'IRC. Des cas de réactions allergiques graves ont été rapportés, y compris réactions anaphylactiques, oedème de Quincke, bronchospasme allergique, rash cutané et urticaire, associés à la darbepoetin alfa.

Des convulsions ont été rapportées chez des patients recevant la darbepoetin alfa (cf Mises en garde et Précautions d'emploi). La fréquence est estimée d'après les données des essais cliniques comme peu fréquente chez les patients atteints d'IRC.

*Patients cancéreux :*

Une hypertension artérielle a été observée chez les patients cancéreux lors de l'expérience après commercialisation (cf Mises en garde et Précautions d'emploi). La fréquence est estimée d'après les données des essais cliniques comme fréquente chez les patients cancéreux et était également fréquente dans les groupes placebo.

Des réactions d'hypersensibilité ont été observées chez les patients cancéreux lors de l'expérience après commercialisation. La fréquence de toutes les réactions allergiques a été estimée d'après les données des essais cliniques comme très fréquente chez les patients cancéreux. Les réactions allergiques ont également été très fréquentes dans les groupes placebo. Des cas de réactions allergiques graves ont été rapportés, y compris réactions anaphylactiques, oedème de Quincke, bronchospasme allergique, rash cutané et urticaire, associés à la darbepoetin alfa.

Des convulsions ont été rapportées chez des patients recevant la darbepoetin alfa lors de l'expérience après commercialisation (cf Mises en garde et Précautions d'emploi). La fréquence est estimée d'après les données des essais cliniques comme peu fréquente chez les patients cancéreux. Les convulsions ont été fréquentes dans les groupes placebo.

*Population pédiatrique insuffisante rénale chronique :*

Les données de tolérance concernant l'utilisation d'Darbepoetin alfa dans la population pédiatrique sont limitées.

La tolérance d'Darbepoetin alfa a été évaluée dans une étude clinique chez des enfants (âgés de 1 à 18 ans) atteints d'IRC, dialysés ou non dialysés, stabilisés sous epoetin alfa puis convertis à Darbepoetin alfa pour le maintien de leurs taux d'hémoglobine. Aucun effet indésirable supplémentaire n'a été identifié chez les enfants par rapport à ceux rapportés précédemment chez les adultes.