|  |  |
| --- | --- |
| Époétine  | **EFFETS INDÉSIRABLES**  |

***Résumé du profil de sécurité :***

Chez les patients cancéreux et les patients en insuffisance rénale chronique, la réaction indésirable la plus fréquente pendant le traitement par l'époétine alfa est une élévation de la pression artérielle en fonction de la dose ou une aggravation d'une hypertension existante. La pression artérielle doit être surveillée, en particulier en début de traitement (cf Mises en garde et Précautions d'emploi). Les autres réactions indésirables fréquentes observées dans les essais cliniques de l'époétine alfa ont été des thromboses veineuses profondes, des embolies pulmonaires, des crises, des diarrhées, des nausées, des céphalées, des symptômes pseudogrippaux, des pyrexies, des éruptions cutanées et des vomissements. Les symptômes pseudogrippaux, incluant notamment des céphalées, une arthralgie, une myalgie et une pyrexie, peuvent apparaître en particulier en début de traitement. La fréquence des réactions peut varier selon l'indication (voir le tableau ci dessous).

Les réactions indésirables graves au médicament sont notamment des thromboses veineuses et artérielles et des embolies (fatales dans certains cas), telles que des thromboses veineuses profondes, des embolies pulmonaires, des thromboses artérielles (notamment des infarctus du myocarde et des ischémies myocardiques), des thromboses rétiniennes et des thromboses du shunt (y compris liées au matériel de dialyse). Par ailleurs, des accidents vasculaires cérébraux (notamment des infarctus cérébraux et des hémorragies cérébrales) et des accidents ischémiques transitoires ont été rapportés lors des essais cliniques de l'époétine alfa.

Des cas d'anévrismes ont été rapportés.

Des réactions d'hypersensibilité, notamment des cas d'éruptions cutanées, d'urticaire, de réactions anaphylactiques et d'oedèmes de Quincke, ont été rapportées.

Des crises hypertensives accompagnées d'encéphalopathies et de crises convulsives, nécessitant une prise en charge médicale immédiate et des soins intensifs, se sont également produites pendant le traitement par l'époétine alfa chez des patients dont la pression artérielle était auparavant normale ou faible. Les céphalées de type migraine violente et à début brutal peuvent en être le signal d'alarme et doivent faire l'objet d'une attention particulière.

De très rares cas d'érythroblastopénie avec anticorps ont été signalés (< 1/10 000 cas par patient-année) après plusieurs mois ou années de traitement par l'époétine alfa (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

Le profil de sécurité global de l'époétine alfa a été évalué chez 142 sujets atteints d'insuffisance rénale chronique et chez 765 sujets cancéreux ayant participé à des essais cliniques en double aveugle, contrôlés contre placebo, pour l'autorisation du produit. Les réactions indésirables au médicament rapportées chez >= 0,2 % des sujets de ces essais traités par l'époétine alfa, ainsi que dans les essais cliniques supplémentaires et en phase de pharmacovigilance, sont énumérées ci dessous par classe de système d'organes et par fréquence.

***Tableau récapitulatif des réactions indésirables :***

Les fréquences sont définies ainsi : 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 indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

|  |  |
| --- | --- |
| Classe de système d'organes et fréquence  | Réactions indésirables  |
| *Affections hématologiques et du système lymphatique*  |
| Peu fréquent  | Thrombocytopénie (patients cancéreux)  |
| Fréquence indéterminée  | Érythroblastopénie avec anticorps anti-érythropoïétine\*Thrombocytémie (patients en insuffisance rénale chronique)  |
| *Affections du système immunitaire*  |
| Fréquence indéterminée  | Réaction anaphylactiqueHypersensibilité  |
| *Affections du système nerveux*  |
| Très fréquent  | Céphalées (patients cancéreux)  |
| Fréquent  | Crises convulsives (patients en insuffisance rénale chronique)Céphalées (patients en insuffisance rénale chronique)Accident vasculaire cérébral  |
| Peu fréquent  | Hémorragie cérébrale\*\*Crises convulsives (patients cancéreux)  |
| Fréquence indéterminée  | Accident vasculaire cérébral\*\*Encéphalopathie hypertensiveAccident ischémique transitoire  |
| *Affections oculaires*  |
| Fréquence indéterminée  | Thrombose rétinienne  |
| *Affections cardiaques*  |
| Fréquence indéterminée  | Infarctus du myocarde  |
| *Affections vasculaires*  |
| Fréquent  | Thrombose veineuse profonde\*\* (patients cancéreux)Hypertension  |
| Fréquence indéterminée  | Thrombose veineuse profonde\*\* (patients en insuffisance rénale chronique)Thrombose artérielleCrise hypertensive  |
| *Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales*  |
| Fréquent  | Embolie pulmonaire\*\* (patients cancéreux)  |
| Fréquence indéterminée  | Embolie pulmonaire\*\* (patients en insuffisance rénale chronique)  |
| *Affections gastro-intestinales*  |
| Très fréquent  | Nausées  |
| Fréquent  | Diarrhées (patients cancéreux)Vomissements  |
| Peu fréquent  | Diarrhées (patients en insuffisance rénale chronique)  |
| *Affections de la peau et du tissu sous-cutané*  |
| Fréquent  | Éruption cutanée  |
| Fréquence indéterminée  | OEdème de QuinckeUrticaire  |
| *Affections musculosquelettiques et systémiques*  |
| Très fréquent  | Arthralgie (patients en insuffisance rénale chronique)  |
| Fréquent  | Arthralgie (patients cancéreux)  |
| Peu fréquent  | Myalgie (patients cancéreux)  |
| Fréquence indéterminée  | Myalgie (patients en insuffisance rénale chronique)  |
| *Affections congénitales, familiales et génétiques*  |
| Fréquence indéterminée  | Porphyrie  |
| *Troubles généraux et anomalies au site d'administration*  |
| Très fréquent  | Pyrexie (patients cancéreux)Symptômes pseudogrippaux (patients en insuffisance rénale chronique)  |
| Fréquent  | Symptômes pseudogrippaux (patients cancéreux)  |
| Fréquence indéterminée  | Inefficacité de la substanceOEdème périphériquePyrexie (patients en insuffisance rénale chronique)Réaction au site d'injection  |
| *Investigations*  |
| Fréquence indéterminée  | Patient positif aux anticorps anti-érythropoïétine\*  |
| *Lésions, intoxications et complications liées aux procédures*  |
| Fréquent  | Thrombose du shunt y compris du matériel de dialyse (patients en insuffisance rénale chronique)  |

\*  Réactions dont la fréquence n'a pu être estimée d'après les essais cliniques.

\*\*  Y compris des cas dont l'issue a été fatale.

***Description de certaines réactions indésirables :***

*Patients en insuffisance rénale chronique :*

Chez les patients en insuffisance rénale chronique, les taux d'hémoglobine supérieurs à 12 g/dl (7,5 mmol/l) peuvent être associés à un risque accru d'accidents cardiovasculaires, y compris de décès (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

Des thromboses du shunt se sont produites chez des patients sous hémodialyse, en particulier chez les patients ayant tendance à l'hypotension ou présentant des complications au niveau de leur fistule artérioveineuse (par exemple : sténoses, anévrismes, etc.), cf Mises en garde et Précautions d'emploi.

*Patients cancéreux :*

Une augmentation de l'incidence des accidents thromboemboliques a été rapportée chez les patients cancéreux recevant des agents stimulant l'érythropoïèse (ESA), y compris l'époétine alfa (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

*Patients devant bénéficier d'une intervention chirurgicale :*

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

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