

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

FERRLECIT[®]

Complexe de gluconate ferrique de sodium en solution de sucrose pour injection

12,5 mg de fer élémentaire/mL

Antianémique

sanofi-aventis Canada Inc.
2905 Place Louis-R.-Renaud
Laval (Québec) H7V 0A3

Date de révision :
20 décembre, 2016

N^o de contrôle de la présentation : 195781

s-a Version 5.0 en date du 20 décembre 2016

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

FERRLECIT®

**Complexe de gluconate ferrique de sodium en solution de sucrose pour injection
12,5 mg de fer élémentaire/mL**

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Antianémique

Importantes mises en garde et précautions

- Des réactions d'hypersensibilité graves, y compris des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes, dont certaines ont mis la vie en danger ou provoqué le décès, ont été signalées chez des patients recevant des produits contenant du fer pour administration intraveineuse dont FERRLECIT (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Réactions d'hypersensibilité et d'anaphylaxie).
- FERRLECIT ne doit être administré que lorsque du personnel et des traitements sont immédiatement disponibles pour la prise en charge de l'anaphylaxie et d'autres réactions d'hypersensibilité (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Réactions d'hypersensibilité et d'anaphylaxie).

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

FERRLECIT (complexe de gluconate ferrique de sodium en solution de sucrose pour injection) est un complexe macromoléculaire stable utilisé pour refaire et maintenir le contenu total en fer de l'organisme. Le fer est indispensable à la synthèse normale de l'hémoglobine, qui assure le maintien du transport de l'oxygène. De plus, le fer est nécessaire au métabolisme et à la synthèse de l'ADN de même qu'à divers processus enzymatiques. Le contenu total de l'organisme en fer est de 2 à 4 g chez l'adulte. Les deux tiers environ de ce fer entrent dans la constitution de l'hémoglobine, et un tiers est lié à la ferritine intracellulaire entreposée dans le système réticulo-endothélial (moelle osseuse, rate, foie). L'organisme conserve le fer de façon très efficace (perte quotidienne de 0,03 %) et a besoin d'un complément d'environ 1 mg/jour pour compenser les pertes chez un adulte en bonne santé qui n'est pas en cours de menstruation.

L'étiologie de la carence en fer chez les patients hémodialysés est variable, et le déficit peut être attribuable à une utilisation accrue du fer (p. ex. dans le contexte d'un traitement par l'érythropoïétine), à une spoliation sanguine (p. ex. en raison d'une fistule, d'une rétention dans le dialyseur, d'examen sanguins, de menstruations), à une diminution de l'apport alimentaire en fer ou de son absorption, à une chirurgie, à une

séquestration du fer par un processus inflammatoire ou à une affection maligne. L'administration d'une érythropoïétine exogène augmente la production de globules rouges et donc l'utilisation du fer. L'utilisation accrue du fer et les pertes sanguines chez le patient hémodialysé peuvent occasionner une carence absolue ou fonctionnelle. La carence en fer est absolue lorsque les indicateurs hématologiques des réserves de fer sont faibles. Les patients souffrant d'une carence fonctionnelle en fer ne répondent pas aux critères de laboratoire d'une carence absolue en fer, mais présentent une augmentation de l'hémoglobine/hématocrite ou une réduction de la posologie de l'érythropoïétine en présence d'hémoglobine/hématocrite stable dans le contexte d'un traitement martial administré par voie parentérale.

Des études de pharmacocinétique portant sur l'administration intraveineuse d'une succession de doses uniques ont été réalisées chez 14 volontaires sains souffrant d'une carence en fer. Les critères d'inclusion comprenaient une hémoglobine $\geq 10,5$ g/dL et un coefficient de saturation de la transferrine ≤ 15 % (CST) ou une ferritine sérique ≤ 20 ng/mL. Au cours de la première phase, tous les sujets ont reçu, après randomisation selon un rapport 1:1, des perfusions de FERRLECIT non dilué à raison de 125 mg/heure (h) ou de 62,5 mg/½ heure (2,1 mg/min). Cinq jours après la première phase, tous les sujets ont été de nouveau randomisés selon un rapport 1:1, puis ont reçu des perfusions de FERRLECIT non dilué à raison de 125 mg/7 min ou de 62,5 mg/4 min ($> 15,5$ mg/min).

Les pics sériques du médicament (C_{\max}) variaient de façon significative en fonction de la posologie et de la vitesse d'administration, la C_{\max} la plus élevée ayant été enregistrée avec le schéma d'administration de 125 mg en sept minutes (19,0 mg/L). Le volume initial de distribution (V_{Ferr}), soit six litres, correspondait bien au volume sanguin calculé. Le V_{Ferr} ne variait pas en fonction de la posologie ni de la vitesse d'administration. La demi-vie d'élimination terminale (λ_z -HL) du fer lié au médicament était d'environ une heure. La λ_z -HL variait en fonction de la dose, mais pas en fonction de la vitesse d'administration. La valeur la plus courte (0,85 h) a été enregistrée avec le schéma d'administration de 62,5 mg/4 min et la valeur la plus longue (1,45 h), avec le schéma de 125 mg/7 min. La clairance totale de FERRLECIT était de 3,02 à 5,35 L/h. Il n'y a pas eu de variation significative en fonction de la vitesse d'administration. Environ 80 % du fer lié au médicament a été livré à la transferrine sous la forme d'une espèce de fer ionique mononucléaire au cours des 24 heures ayant suivi l'administration du médicament, et ce, pour chaque schéma posologique. On n'a détecté aucun mouvement direct du fer entre FERRLECIT et la transferrine. Le coefficient maximal moyen de saturation de la transferrine n'a pas dépassé 100 % et il est revenu près des valeurs de départ au cours des 40 heures ayant suivi l'administration du médicament, pour chaque schéma posologique.

Dans cette étude, 14 sujets ont reçu soit 62,5 mg, soit 125 mg, de FERRLECIT en perfusion « lente » à environ 2 mg/min, puis en perfusion « rapide » à raison de 15 à 18 mg/min. Trois effets indésirables (palpitations, essoufflement et étourdissements) ont été considérés comme liés au médicament dans cette étude. Ces trois manifestations sont survenues chez un même sujet au cours de l'administration de FERRLECIT en perfusion

rapide, à raison de 62,5 mg pendant quatre minutes. Elles sont apparues immédiatement après le début de l'administration du médicament et se sont dissipées juste au moment où l'administration du médicament prenait fin. Il n'y avait pas de corrélation entre la survenue de ces effets indésirables et le moment où la concentration sanguine de FERRLECIT était maximale, et il n'y avait pas de corrélation non plus avec la dose du médicament.

L'étude a démontré que les différences de vitesse de perfusion n'exerçaient pas d'effet significatif sur la pharmacocinétique de FERRLECIT. L'étude permet de prédire que la plupart des patients peuvent tolérer sans risque une perfusion rapide de FERRLECIT.

Les essais *in vitro* ont montré que moins de 1 % de l'espèce de fer contenue dans FERRLECIT est dialysable à travers des membranes munies de pores d'une grosseur de 12 000 à 14 000 daltons sur une période atteignant 270 minutes. Les études chez l'être humain portant sur des sujets ayant une fonction rénale normale confirment le caractère cliniquement négligeable de l'excrétion urinaire.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

FERRLECIT (complexe de gluconate ferrique de sodium en solution de sucrose pour injection) est indiqué dans le traitement de l'anémie ferriprive chez les patients en hémodialyse au long cours qui reçoivent un traitement complémentaire par l'érythropoïétine.

CONTRE-INDICATIONS

FERRLECIT (complexe de gluconate ferrique de sodium en solution de sucrose pour injection) est contre-indiqué dans tous les cas d'anémie non liée à une carence martiale et dans les cas présentant des signes de surcharge en fer.

FERRLECIT est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue ou soupçonnée à tout composant de ce médicament.

FERRLECIT contient de l'alcool benzylique et ne doit pas être utilisé chez les nouveau-nés ou les prématurés (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Pédiatrie).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités : Le fer n'est pas éliminé facilement de l'organisme, et son accumulation peut être toxique. Un traitement inutile au moyen de fer administré par voie parentérale occasionnera un stockage excessif de fer, qui peut exposer le patient à une hémossidrose iatrogène. Le risque d'une surcharge en fer est particulièrement élevé chez les patients

porteurs d'hémoglobinopathies et d'autres anémies réfractaires. FERRLECIT (complexe de gluconate ferrique de sodium en solution de sucrose pour injection) ne devrait pas être administré aux patients présentant une surcharge en fer (voir la section **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE**).

Réactions d'hypersensibilité et d'anaphylaxie :

Des réactions d'hypersensibilité graves, y compris des réactions de type anaphylactique, dont certaines ont mis la vie en danger ou provoqué le décès, ont été signalées chez des patients recevant FERRLECIT. Plusieurs cas de réactions d'hypersensibilité légère à modérée caractérisée par une respiration sifflante, de la dyspnée, de l'hypotension, des éruptions cutanées et/ou du prurit ont été observés dans des études cliniques pivots et des études de post-commercialisation. Bien qu'elles soient rares, des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes ont été rapportées dans des études cliniques d'innocuité de par le monde, et dans des déclarations spontanées en période de post-commercialisation (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Si des réactions d'hypersensibilité ou des signes d'intolérance surviennent, arrêter immédiatement l'administration de FERRLECIT. La plupart des réactions associées à la préparation de fer pour administration intraveineuse se produisent dans les 30 minutes suivant la perfusion. Surveiller les patients pour déceler tout signe ou symptôme d'hypersensibilité pendant et après l'administration de FERRLECIT, pendant au moins 30 minutes et jusqu'à ce que l'état du patient soit cliniquement stable une fois la perfusion achevée. N'administrer FERRLECIT que si du personnel et des interventions de réanimation sont à portée immédiate pour la prise en charge des réactions d'hypersensibilité graves.

Hypotension : Une hypotension accompagnée d'une sensation d'étourdissement, de malaise, de fatigue, de faiblesse ou de douleur intense dans la poitrine, le dos, le flanc ou l'aîne a été associée à une administration rapide de fer par voie intraveineuse. Ces réactions hypotensives ne sont pas associées à des signes d'hypersensibilité et disparaissent généralement en moins d'une heure ou deux. Le traitement approprié peut se résumer à une observation ou, en cas de symptômes dus à l'hypotension, à un apport volémique (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES**). Surveiller l'apparition de signes et symptômes d'hypotension chez les patients suite à l'administration de FERRLECIT.

Neurologique : Il y a eu des rapports post-commercialisation de convulsions chez les patients recevant FERRLECIT. FERRLECIT doit être interrompu chez les patients qui souffrent de crises soupçonnés d'être liés au traitement (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**, Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation - Affections du système nerveux).

Femmes enceintes :

FERRLECIT ne devrait être administré au cours de la grossesse que si les avantages potentiels justifient le risque potentiel pour le fœtus. Il n'existe pas d'études adéquates et bien contrôlées chez la femme enceinte.

FERRLECIT n'a pas été tératogène à des doses de fer élémentaire ayant atteint 100 mg/kg/jour (300 mg/m²/jour) chez la souris et 20 mg/kg/jour (120 mg/m²/jour) chez le rat. Si on se base sur la surface corporelle, ces doses correspondent à 1,3 et 3,24 fois la dose recommandée chez l'être humain (125 mg/jour ou 92,5 mg/m²/jour) pour une personne de taille moyenne ayant un poids corporel de 50 kg et une surface corporelle de 1,46 m².

FERRLECIT contient de l'alcool benzylique et l'on ne sait pas si l'alcool benzylique traverse la barrière placentaire (voir la section Pédiatrie ci-dessous).

Femmes qui allaitent : On ignore si ce médicament est excrété dans le lait maternel. Puisque de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel, la prudence est conseillée lorsque FERRLECIT est administré à une femme qui allaite.

Pédiatrie : L'innocuité et l'efficacité de FERRLECIT n'ont pas été établies en pédiatrie.

FERRLECIT contient de l'alcool benzylique. L'alcool benzylique a été associé à un « syndrome de suffocation » qui peut être fatal chez les nouveau-nés prématurés de faible poids. Le syndrome est caractérisé par une détérioration neurologique, une acidose métabolique, un déclenchement rapide du syndrome de suffocation, des anomalies hématologiques, une détérioration de la peau, une insuffisance hépatique et rénale, une bradycardie et un collapsus hypotensif et cardiovasculaire. FERRLECIT ne doit pas être utilisé chez les prématurés et les nouveau-nés (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

Gériatrie : Les études cliniques sur FERRLECIT ne comptaient pas un nombre suffisant de sujets âgés de 65 ans ou plus pour que l'on puisse déterminer si la réponse de ces patients âgés diffère de celle des patients jeunes. Dans d'autres contextes cliniques, cependant, on n'a pas constaté de différence de réponse entre les patients âgés et les patients jeunes. En particulier, 51/159 patients hémodialysés inscrits dans les études nord-américaines étaient âgés de 65 ans ou plus. Aucune différence attribuable à l'âge sur le plan de l'innocuité ou de l'efficacité n'a été observée chez ces patients. En général, la dose destinée à une personne âgée doit être choisie avec prudence; on commence habituellement par une dose voisine de la limite inférieure de l'intervalle posologique, pour tenir compte de la fréquence accrue de dysfonction hépatique, rénale ou cardiaque, et de maladies concomitantes ou d'autres traitements médicamenteux administrés conjointement.

Interactions médicament-médicament : On n'a pas étudié les interactions entre FERRLECIT et d'autres médicaments. Cependant, comme c'est le cas pour d'autres

préparations parentérales de fer, on peut s'attendre à ce que FERRLECIT diminue l'absorption de préparations de fer administrées de façon concomitante par voie orale.

EFFETS INDÉSIRABLES

Généralités

L'exposition à FERRLECIT (complexe de gluconate ferrique de sodium en solution de sucrose pour injection) a été documentée à partir de diverses sources chez plus de 3000 patients hémodialysés. Moins de 1 % ont présenté des effets indésirables graves qui ont nécessité l'arrêt du traitement.

Dans une étude clinique réalisée après la commercialisation chez 2534 patients traités pour la première fois par FERRLECIT et qui ont reçu une dose unique du médicament dans le cadre d'un essai croisé contrôlé par placebo visant à étudier l'innocuité du médicament, on a administré FERRLECIT non dilué sur une période de 10 minutes (125 mg à raison de 12,5 mg/min) au cours de la première heure d'hémodialyse. On n'a utilisé aucune dose d'essai (voir l'étude C, à la section **PHARMACOLOGIE – ESSAIS CLINIQUES**).

FERRLECIT a été bien toléré, l'incidence globale des effets indésirables (12,3 %, 310/2514) étant comparable à l'incidence enregistrée avec le placebo (9,8 %, 245/2509), bien que la différence soit statistiquement significative ($p < 0,05$ selon le test de McNemar). L'incidence des effets indésirables de FERRLECIT a été de 0,4 % (11/2493; intervalle de confiance (0.21, 0.71%)) et l'incidence d'effets indésirables mettant la vie en danger de 0,0 % (1/2493; intervalle de confiance (0.00, 0.22%)). Il n'y a eu aucune différence entre les patients qui avaient des antécédents de sensibilité au fer dextran et les patients qui n'en avaient pas au chapitre de l'incidence des effets indésirables décisifs ou menaçant le pronostic vital, des réactions allergiques présumées ou avérées ou des effets indésirables graves.

L'usage concomitant d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) n'était pas non plus un facteur prédisposant les patients aux effets indésirables de FERRLECIT.

Dans le cadre d'une petite étude de pharmacocinétique, 14 sujets ont reçu FERRLECIT à raison de 62,5 mg ou de 125 mg en perfusion « lente » d'environ 2 mg/min, puis en perfusion « rapide » de 15 à 18 mg/min. Trois effets indésirables (palpitations, essoufflement et étourdissements) ont été notés par un sujet au cours de l'administration de FERRLECIT dans des conditions de perfusion « rapide » à raison de 62,5 mg sur une période de 4 minutes. Les manifestations indésirables sont apparues immédiatement après le début de l'administration du médicament et sont disparues juste au moment où celle-ci prenait fin. Il n'y avait pas de corrélation avec le moment où la concentration sanguine de FERRLECIT était maximale ni avec la dose du médicament. L'étude permet de prédire que la plupart des patients peuvent tolérer sans risque une perfusion rapide de FERRLECIT.

Réactions d'hypersensibilité :

De 1976 à 1996, 74 effets indésirables d'ordre allergique associés à FERRLECIT ont été rapportés à l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), au Bureau allemand de la santé et au fabricant réunis. On estime à environ 2,7 millions le nombre de doses i.v. utilisées chaque année en Europe (chiffres de 1992 à 1996). Au cours de la même période, le taux de notification de réactions allergiques associées au traitement par FERRLECIT était de 3,3 épisodes d'allergie par million de doses par an. On n'a rapporté aucun décès durant toute la période d'observation (de 1976 à 1996).

Réactions allergiques et anaphylactiques signalées en Europe et aux États-Unis

Médicament	Nombre de cas signalés	Nombre de décès	Nombre de cas dont l'issue est inconnue	Taux de mortalité
Fer dextran	196	31	129	15,8 %
Ferrlecit injectable	74	0	3	0 %

Données de Faich, G.A. et Strobos, J. 1999

Une élévation de la tryptase sérique constitue un marqueur de réaction anaphylactique ou anaphylactoïde de type immédiat, ou de réaction allergique. Dans une étude réalisée en période de post-commercialisation chez 2534 patients ayant reçu une dose unique de FERRLECIT (Étude C), les données sur la tryptase sérique ont confirmé l'absence d'hypersensibilité de type immédiat à FERRLECIT qui soit cliniquement significative (voir l'étude C, à la section **PHARMACOLOGIE – ESSAIS CLINIQUES**).

Globalement, dans l'étude C, 16 patients (0,6 %; 16/2512) ont eu 18 réactions vraisemblablement allergiques selon le jugement de l'investigateur clinique. On a pu confirmer, par l'augmentation significative des taux sériques de tryptase, que les réactions allergiques (rougeur du visage et lombalgie) observées après l'administration de FERRLECIT étaient bel et bien attribuables à une intolérance au médicament chez seulement deux (0,1 %; 2/2512) des 16 patients.

Dans toute l'étude, un seul cas de dégranulation mastocytaire, défini par des critères préétablis, a été confirmé. Ce patient a présenté des bouffées vasomotrices au visage et dans la partie supérieure du corps après avoir reçu FERRLECIT à raison de 12,5 mg; cette réaction s'est résolue spontanément sans autre traitement que le retrait du médicament. La réaction était accompagnée d'une élévation de la tryptase de 2,1 à 4,9 ng/mL. L'investigateur clinique a jugé que cette réaction ne menaçait pas le pronostic vital et ne l'a même pas considérée comme une réaction grave.

Un patient a eu, après l'administration de FERRLECIT, une réaction immédiate de nature anaphylactoïde présumée (diaphorèse, dyspnée et respiration sifflante pendant 20 minutes) ayant mis sa vie en danger. Cependant, les épreuves de laboratoire n'ont pas permis de confirmer qu'il s'agissait d'une réaction d'hypersensibilité. Le patient ayant présenté antérieurement une sensibilité au fer dextran et à d'autres médicaments, il y a tout lieu de croire que la réaction observée avec FERRLECIT était de nature idiosyncrasique, reflétant une réaction d'intolérance aux médicaments plutôt qu'une allergie médicamenteuse spécifique.

Il n'y avait pas de différence significative entre FERRLECIT et le placebo au chapitre de la fréquence des réactions d'hypersensibilité soupçonnées. Dans cette étude, on a conclu que FERRLECIT n'était pas un allergène. Dans l'étude C, aucun patient n'a subi de réaction allergique anaphylactique telle que définie dans le protocole de l'étude.

Dans les études A et B, portant sur des doses multiples (voir la section **PHARMACOLOGIE – ESSAIS CLINIQUES**), on n'a observé aucune réaction d'hypersensibilité mortelle parmi les 126 patients traités par FERRLECIT. Dans l'étude A, des réactions d'hypersensibilité associées à FERRLECIT et ayant donné lieu à un retrait prématuré de l'étude sont survenues chez trois des 88 patients (3,4 %) traités par FERRLECIT. Le premier patient a abandonné le traitement suivant l'apparition d'un prurit et d'une douleur thoracique après l'administration de la dose d'essai de FERRLECIT. Le deuxième patient, inscrit dans le groupe traité par une dose élevée, a présenté des nausées, des douleurs à l'abdomen et au flanc, de la fatigue et une éruption cutanée après avoir reçu la première dose de FERRLECIT. Le troisième patient, inscrit dans le groupe traité par une faible dose, a présenté une « éruption érythémateuse couperosée » après la première dose de FERRLECIT. Des 38 patients exposés à FERRLECIT dans l'étude B, aucun n'a rapporté de réaction d'hypersensibilité. Aucune mesure de la tryptase sérique n'a été réalisée dans le cadre de ces études.

Il y a lieu de noter que nombre de patients souffrant d'une insuffisance rénale chronique présentent des crampes, de la douleur, des nausées, des éruptions, des bouffées vasomotrices et du prurit.

De graves réactions d'hypersensibilité ont été rapportées grâce au système de notification spontanée en vigueur aux États-Unis. Depuis le lancement du produit aux États-Unis en juin 1999, 11 réactions graves, qualifiées d'allergiques ou d'anaphylactoïdes par les déclarants, ont été rapportées. Toutes les réactions se sont dissipées sans séquelle après le retrait de FERRLECIT et l'administration d'un traitement approprié.

Hypotension :

Voir la section **PRÉCAUTIONS**. Des cas d'hypotension ont été signalés dans des observations cliniques européennes après l'administration de FERRLECIT. Des 226 patients hémodialysés exposés à FERRLECIT et dont les cas ont été rapportés dans les publications, trois patients (1,3 %) ont subi des réactions hypotensives, dont deux avec bouffées vasomotrices. Toutes ces réactions se sont dissipées complètement sans séquelle après une heure. L'hypotension transitoire est une réaction fréquente pendant l'hémodialyse. Dans l'étude C, il n'a pas été possible d'établir un lien spécifique entre FERRLECIT et l'hypotension.

Des 126 patients traités par FERRLECIT dans le cadre des études A et B (voir la section **PHARMACOLOGIE – ESSAIS CLINIQUES**), un patient a présenté une baisse de conscience transitoire sans hypotension. Un autre patient a interrompu le traitement prématurément en raison d'étourdissements, d'une sensation de tête légère, d'une diplopie, de malaises et d'une faiblesse, sans hypotension, qui ont donné lieu à une

hospitalisation de trois à quatre heures à des fins d'observation après l'administration du médicament. Le syndrome a rétrocedé spontanément.

Modifications indésirables des constantes biologiques :

On n'a rapporté aucune variation dans les valeurs de laboratoire associée au traitement par FERRLECIT dans le cadre des essais cliniques nord-américains, après normalisation en fonction d'une base de données de laboratoire de National Institute of Health recueillies chez 1100 patients hémodialysés.

Effets indésirables les plus fréquents :

Dans une étude clinique réalisée après la commercialisation sur l'innocuité d'une dose unique (étude C), les appareils cardiovasculaire et digestif étaient les seuls systèmes de l'organisme dans lesquels des effets indésirables sont survenus à une fréquence statistiquement plus élevée ($p < 0,05$ selon le test de McNemar) chez les patients traités par FERRLECIT que chez les patients du groupe placebo. Le pourcentage de patients qui ont subi au moins une manifestation cardiovasculaire était de 5,4 % (136/2514) chez les patients traités par FERRLECIT et de 4,1 % (103/2509) chez les patients du groupe placebo. L'hypotension, l'hypertension et la vasodilatation constituaient la majorité des incidents cardiovasculaires. En ce qui a trait à l'appareil digestif, 2,5 % des patients (64/2514) ont subi une manifestation suivant l'administration de FERRLECIT et 1,6 % des patients (39/2509) ont subi une manifestation après la prise d'un placebo. La diarrhée et les nausées représentaient la majorité de ces manifestations.

Dans le cadre des études A et B, portant sur des doses multiples (voir la section **PHARMACOLOGIE – ESSAIS CLINIQUES**), les effets indésirables les plus fréquents après un traitement par FERRLECIT ont été les suivants :

Ensemble de l'organisme : réaction au point d'injection, douleur thoracique, douleur, asthénie, céphalée, douleur abdominale, fatigue, fièvre, malaise, infection, abcès, lombalgie, frissons, rigidité, douleur dans le bras, cancer, syndrome pseudo-grippal, sepsis.

Système nerveux : crampes, étourdissements, paresthésie, agitation, somnolence.

Appareil respiratoire : dyspnée, toux, infections des voies respiratoires supérieures, rhinite, pneumonie.

Appareil cardiovasculaire : hypotension, hypertension, syncope, tachycardie, bradycardie, vasodilatation, angine de poitrine, infarctus du myocarde, œdème pulmonaire.

Appareil digestif : nausées, vomissements et/ou diarrhée, anorexie, trouble rectal, dyspepsie, éructation, flatulence, trouble gastro-intestinal, méléna.

Appareil musculo-squelettique : crampes dans les jambes, myalgie, arthralgie.

Peau et annexes cutanées : prurit, éruption cutanée, transpiration accrue.

Appareil génito-urinaire : infection urinaire.

Sens : conjonctivite, trouble de la vision, trouble de l'oreille.

Métabolisme et nutrition : hyperkaliémie, œdème généralisé, œdème des membres inférieurs, œdème périphérique, hypoglycémie, œdème, hypervolémie, hypokaliémie.

Système hématopoïétique : anomalies érythrocytaires, anémie, leucocytose, lymphadénopathie.

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

Affections du système nerveux

Crises généralisées

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Les posologies qui dépassent les besoins en fer peuvent donner lieu à une accumulation de fer dans les sites de stockage et à l'hémossidérose. Une surveillance périodique des paramètres de laboratoire témoignant des quantités de fer en réserve peut faciliter le diagnostic d'une surcharge en fer. FERRLECIT (complexe de gluconate ferrique de sodium en solution de sucrose pour injection) ne devrait pas être administré à des patients présentant une surcharge en fer.

Des taux sériques de fer supérieurs à 300 µg/dL peuvent indiquer une intoxication martiale, caractérisée par une douleur abdominale, de la diarrhée ou des vomissements qui évoluent vers un état comprenant pâleur ou cyanose, lassitude, somnolence, hyperventilation secondaire à l'acidose et collapsus cardiovasculaire. On doit se garder de tirer des conclusions hâtives lorsque le taux sérique de fer est mesuré au cours des 24 heures qui suivent l'administration de FERRLECIT; en effet, dans de nombreuses analyses de laboratoire, le fer sérique ou le fer lié à la transferrine est surestimé en raison de la prise en compte du fer encore lié au complexe FERRLECIT. De plus, dans l'évaluation de la surcharge en fer, il faut faire preuve de circonspection lors de l'interprétation des taux de ferritine sérique au cours de la semaine qui suit l'administration de FERRLECIT, car, dans les études cliniques, une augmentation non spécifique de la ferritine sérique persistait pendant cinq jours.

Le complexe martial contenu dans FERRLECIT n'est pas dialysable.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La posologie de FERRLECIT est exprimée en milligrammes de fer élémentaire. Chaque flacon de 5 mL contient 62,5 mg de fer élémentaire (12,5 mg/mL).

La posologie recommandée dans le traitement de recharge de la carence martiale chez les patients hémodialysés est de 10 mL de FERRLECIT (125 mg de fer élémentaire). FERRLECIT peut être dilué dans 100 mL de solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection, puis administré en perfusion intraveineuse sur une période d'une heure. FERRLECIT peut également être injecté lentement par voie intraveineuse sans dilution préalable (à un rythme pouvant aller jusqu'à 12,5 mg/min). La plupart des patients ont besoin d'une dose cumulative minimale de 1,0 gramme de fer élémentaire administré en huit séances lors de traitements successifs de dialyse pour obtenir une réponse favorable au chapitre de l'hémoglobine ou de l'hématocrite. Les patients peuvent continuer à avoir besoin d'un traitement par FERRLECIT administré à la plus petite dose nécessaire au maintien de valeurs acceptables pour le taux d'hémoglobine, l'hématocrite et les paramètres de laboratoire témoignant des réserves en fer. FERRLECIT a été administré lors de séances successives de dialyse en perfusion ou par injection intraveineuse lente durant la séance même de dialyse.

Si des réactions d'hypersensibilité ou des signes d'intolérance surviennent, arrêter immédiatement l'administration de FERRLECIT. Surveiller les patients pour déceler tout signe ou symptôme d'hypersensibilité pendant et après l'administration de FERRLECIT, pendant au moins 30 minutes et jusqu'à ce que l'état du patient soit cliniquement stable une fois la perfusion achevée. N'administrer FERRLECIT que si du personnel et des interventions de réanimation sont à portée immédiate pour la prise en charge des réactions d'hypersensibilité graves.

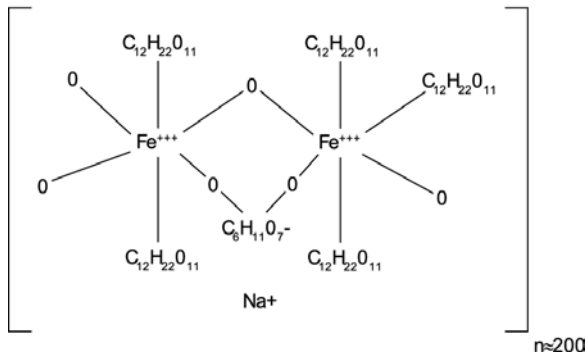
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

SUBSTANCE PHARMACEUTIQUE

FERRLECIT (complexe de gluconate ferrique de sodium en solution de sucrose pour injection) est un complexe macromoléculaire stable dont le poids moléculaire apparent déterminé par chromatographie sur gel est de 289 000 à 440 000 daltons. Le complexe macromoléculaire est porteur d'une charge négative à un pH alcalin et il est présent en solution avec des cations sodiques. Il ne contient ni ions ferreux ni polysaccharides dextran. La couleur rouge profond du produit témoigne de liaisons avec l'oxyde ferrique.

On considère que la formule moléculaire est $[\text{NaFe}_2\text{O}_3(\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_7)(\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_{11})_5]_{n \approx 200}$.

La structure moléculaire proposée est la suivante :



COMPOSITION

Chaque flacon de 5 mL de FERRLECIT contient 12,5 mg/mL (62,5 mg/flacon de 5 mL) de fer élémentaire sous forme de sel sodique d'un complexe gluconate-ion ferrique en solution aqueuse alcaline avec environ 20 % de sucrose p/v (195 mg/mL) dans de l'eau pour préparations injectables (pH : 7,7 à 9,7). La solution contient 0,9 % p/v (9 mg/mL) d'alcool benzylique comme agent de conservation.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à température ambiante contrôlée entre 20 °C et 25 °C (écarts permis de 15 °C à 30 °C). Tenir à l'abri de la lumière et du gel.

PRODUITS ADMINISTRÉS PAR VOIE PARENTÉRALE

FERRLECIT ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments ni ajouté à des solutions d'alimentation parentérale administrées en perfusion intraveineuse. La compatibilité de FERRLECIT avec des véhicules de perfusion intraveineuse autres que le chlorure de sodium à 0,9 % pour préparations injectables n'a pas été évaluée. Les médicaments à administrer par voie parentérale devraient, lorsque la solution et le conditionnement le permettent, faire l'objet d'une inspection visuelle visant à déceler la présence de particules ou une coloration anormale avant l'administration. Le produit doit être utilisé immédiatement après avoir été dilué dans une solution salée. Toute portion inutilisée est à jeter.

FORMES POSOLOGIQUES ET CONDITIONNEMENT

FERRLECIT (complexe de gluconate ferrique de sodium en solution de sucrose pour injection) est présenté sous forme de liquide clair de couleur rouge profond conditionné dans un flacon en verre incolore de 5 mL avec une butée de sécurité en caoutchouc bromobutyl et un capuchon en aluminium avec une protection en plastique amovible. Chaque flacon contient 62,5 mg de fer élémentaire par 5 mL de solution pour usage intraveineux; le produit est conditionné dans des emballages contenant 10 flacons.

PHARMACOLOGIE

ANIMAUX

Les études de pharmacologie préclinique sont résumées dans les tableaux 1, 2 et 3.

Tableau 1 : Études portant sur l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion

Espèce	Souche	Nombre de sujets par groupe	Doses (mg Fe/kg) (mL/kg)	Jours de traitement	Résultats
Rat	SD	5	12,5 (1)	1	<p>On a noté une augmentation de 38,4 % du fer sérique et de 7,4 % du contenu érythrocytaire en fer après 30 minutes. La valeur du fer sérique est revenue dans les limites de la normale 120 minutes après l'administration de la dose. Le contenu érythrocytaire en fer était encore élevé 120 minutes après l'administration de la dose.</p> <p>Le contenu en fer était accru dans le foie et les muscles 120 minutes après l'administration de la dose, et dans le cerveau 30 minutes après l'administration de la dose. Les reins ne renfermaient toutefois pas une quantité accrue de fer.</p>
Lapin	Morini	4	12,5 (1)	1	<p>On a noté une hausse du fer sérique de 35 % et du contenu érythrocytaire en fer de 4,9 %, qui a atteint son niveau maximal 30 minutes après l'administration de la dose. Tant le fer sérique que le contenu érythrocytaire en fer sont revenus dans les limites de la normale environ 120 minutes après l'administration de la dose.</p> <p>Le contenu en fer était accru dans le foie et les muscles 120 minutes après l'administration de la dose, et dans le cerveau 30 minutes après l'administration de la dose. Le fer était encore élevé dans le cerveau 120 minutes après l'administration de la dose. Les reins ne renfermaient toutefois pas une quantité accrue de fer.</p>

Tableau 2 : Études réalisées chez des rats anémiés à des fins expérimentales

Espèce	Souche	Nombre de sujets par groupe	Doses (mg Fe/kg) (mL/kg)	Jours de traitement	Résultats
Rat	Wistar	12 M + 12 F	0; 1,25; 2,5 (0,1; 0,2)	28	<p>La mortalité était moindre dans le groupe traité par 1,25 mg/kg (5 mâles et aucune femelle) par rapport au groupe témoin (13 mâles et 5 femelles). On n'a enregistré aucun décès dans le groupe traité par 2,5 mg/kg. Il n'y avait aucune différence significative sur le plan du gain pondéral entre les deux groupes traités, mais la prise de poids était significativement plus marquée dans les deux groupes sous traitement actif que dans le groupe témoin.</p> <p>On a noté une hausse appréciable, proportionnelle à la dose administrée, du nombre de globules rouges chez les animaux traités; cette augmentation était statistiquement significative dans le groupe 2,5 mg/kg et chez les mâles du groupe 1,25 mg/kg. L'augmentation du volume globulaire était significativement plus importante dans le groupe 2,5 mg/kg. On a enregistré une augmentation de l'hématocrite de 145 % et de 219 % chez les mâles, et de 77 % et de 197 % chez les femelles, dans les groupes 1,25 et 2,5 mg/kg, respectivement. On a également observé une hausse de l'hémoglobine de 83 % et de 120 % chez les mâles, et de 97 % et de 102 % chez les femelles, dans les groupes 1,25 et 2,5 mg/kg, respectivement.</p>
Rat	SD	19-21	0; 1,88 (0,15)	60	<p>Comparativement aux témoins, les rats traités ont présenté une élévation de la numération érythrocytaire (40 % plus élevée que chez les témoins) et une augmentation de 75 % de la concentration de l'hémoglobine. On a également observé des niveaux élevés de fer, en particulier dans le foie (foie : 424 %, reins : 61 %, muscles : 43 % et cerveau : 26 %).</p>
Rat	SD	10 M	5 (0,4)	5	<p>La numération érythrocytaire, qui avait notablement diminué avant l'administration de Ferrlecit, se situait dans les limites de la normale après le traitement par F Ferrlecit.</p>

Tableau 3 : Expériences pharmacologiques chez diverses espèces

Espèce	Souche	Nombre de sujets par groupe	Doses (mg Fe/kg) (mL/kg)	Jours de traitement	Résultats
Souris Rat Chat Lapin Cobaye	NMRI Wistar Mixte Chinchilla Pirbright	Divers	1,25-31,25 (0,1; 0,25; 1 et 2,5)	Divers	L'administration d'une seule dose de Ferrlecit a eu pour effet d'abaisser les lipides totaux, mais cette baisse n'était pas proportionnelle à la dose. La diminution des triglycérides et du cholestérol n'était pas « uniforme » ni liée à la dose. On a noté, sans toutefois pouvoir l'expliquer, une baisse marquée du taux des acides gras libres. Ferrlecit n'a eu aucun effet sur la glycémie. On n'a observé aucun signe d'activité anticholinergique, anticonvulsivante, antitussive, anti-inflammatoire ni broncholytique. On n'a pas décelé non plus d'activité analgésique ni anesthésique. Enfin, les tests réalisés avec trois spasmogènes n'ont pas révélé d'activité spasmolytique, et la substance n'a pas eu d'effet sur la fonction rénale ni sur l'excrétion des électrolytes.

ÊTRES HUMAINS

Voir la section **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**.

ESSAIS CLINIQUES

On a mené trois essais cliniques (essais A, B et C) pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de FERRLECIT.

Essai A

L'essai A était une étude ouverte tricentrique avec randomisation sur l'innocuité et l'efficacité de deux doses de FERRLECIT administrées par voie intraveineuse à des patients hémodialysés carencés en fer. L'essai comprenait à la fois un témoin simultané de la relation dose-effet et un témoin historique. Après la prise d'une dose d'essai de FERRLECIT (25 mg de fer élémentaire), les sujets admis ont été affectés par randomisation à l'un des traitements suivants : FERRLECIT à des doses cumulatives de 500 mg (faible dose) ou de 1000 mg (forte dose) de fer élémentaire. On a administré FERRLECIT aux deux groupes en huit doses fractionnées, lors de huit séances consécutives de dialyse (sur une période de 16 à 17 jours). Lors de chaque séance, les sujets du groupe sous faible dose ont reçu FERRLECIT à raison de 62,5 mg de fer élémentaire sur une période de 30 minutes et ceux du groupe sous forte

dose ont reçu FERRLECIT à raison de 125 mg de fer élémentaire sur une période de 60 minutes. Le critère principal était la variation du taux d'hémoglobine entre la première évaluation et la dernière observation disponible, jusqu'au 40^e jour.

Pour être admissibles à cet essai, les patients sous hémodialyse au long cours devaient avoir un taux d'hémoglobine < 10 g/dL (ou un hématicrite \leq 32 %), et soit un taux de ferritine sérique < 100 ng/mL, soit un coefficient de saturation de la transferrine < 18 %. Les critères d'exclusion étaient les suivants : affection sous-jacente ou maladie inflammatoire importante, ou besoins en érythropoïétine humaine recombinante (r-HuEPO) > 10 000 unités trois fois par semaine. Les sujets ne devaient pas avoir reçu de fer par voie parentérale ni de transfusion de globules rouges au cours des deux mois ayant précédé l'étude. Enfin, la prise de fer par voie orale et la transfusion de globules rouges n'étaient pas autorisées pendant l'étude chez les patients traités par FERRLECIT.

La population de témoins historiques comptait 25 patients sous hémodialyse à long terme qui, pendant 14 mois, n'ont reçu qu'un supplément de fer par voie orale et n'ont fait l'objet d'aucune transfusion de globules rouges. Chez tous les sujets, la dose de r-HuEPO et la valeur de l'hématocrite étaient stables depuis au moins deux mois lors de l'amorce du traitement martial par voie orale.

La population soumise à l'évaluation comprenait 39 patients du groupe FERRLECIT faiblement dosé, 44 patients du groupe FERRLECIT fortement dosé et 25 témoins historiques.

Au départ, les valeurs moyennes de l'hémoglobine et de l'hématocrite étaient semblables dans les groupes traités et chez les témoins historiques, soit : 9,8 g/dL et 29 % (FERRLECIT faiblement dosé); 9,6 g/dL et 29 % (FERRLECIT fortement dosé); 9,4 g/dL et 29 % (témoins historiques). Quant au coefficient de saturation de la transferrine sérique, il était au départ de 20 % dans le groupe sous faible dose, de 16 % dans le groupe sous forte dose et de 14 % chez les témoins historiques. Enfin, la ferritine sérique de départ se situait à 106 ng/mL dans le groupe sous faible dose, à 88 ng/mL dans le groupe sous forte dose et à 606 ng/mL chez les témoins historiques.

L'augmentation du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite a été significativement plus marquée chez les patients traités par la forte dose de FERRLECIT que chez ceux qui recevaient la faible dose et chez les témoins historiques (fer par voie orale). De fait, la hausse du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite n'a pas été significativement plus forte dans le groupe FERRLECIT faiblement dosé que dans le groupe sous traitement martial par voie orale (Tableau 4).

Tableau 4 : Hémoglobine, hématokrite et valeurs martiales

Essai A	Variation moyenne par rapport à la valeur de départ deux semaines après l'arrêt du traitement		
	Ferlecit 1000 mg i.v. (N = 44)	Ferlecit 500 mg i.v. (N = 39)	Témoins historiques (fer par voie orale) (N = 25)
Hémoglobine	1,1 g/dL*	0,3 g/dL	0,4 g/dL
Hématocrite	3,6 %*	1,4 %	0,8 %
Saturation de la transferrine	8,5 %	2,8 %	6,1 %
Ferritine sérique	199 ng/mL	132 ng/mL	S.o.

* $p < 0,01$ par rapport à la fois au groupe 500 mg et aux témoins historiques

Essai B

L'essai B était une étude ouverte monocentrique sans randomisation et avec témoins historiques sur l'innocuité et l'efficacité de doses cumulatives variables de FERRLECIT administrées par voie intraveineuse à des patients hémodialysés carencés en fer. Les modalités d'administration de FERRLECIT étaient les mêmes que dans l'essai A. Le critère d'efficacité principal était la variation du taux d'hémoglobine entre la première évaluation et la dernière observation disponible, jusqu'au 50^e jour.

Les critères d'inclusion et d'exclusion étaient les mêmes que dans l'essai A, tout comme d'ailleurs la population de témoins historiques. Les investigateurs ont évalué 63 sujets : 38 patients traités par FERRLECIT et 25 témoins historiques.

On estimait que les sujets traités par FERRLECIT s'étaient rendus au terme de l'étude selon les modalités définies dans le protocole s'ils avaient reçu au moins huit doses de FERRLECIT de 62,5 ou 125 mg de fer élémentaire. Au total, 14 patients (37 %) se sont rendus au terme de l'étude suivant ces modalités. Douze (32 %) sujets traités par FERRLECIT ont reçu moins de huit doses, et chez 12 (32 %) sujets, l'information sur la séquence posologique était lacunaire. Les patients n'ont pas tous reçu FERRLECIT lors de séances de dialyse consécutives, et bon nombre d'entre eux ont reçu du fer par voie orale pendant l'étude.

Tableau 5 : Posologie chez les patients de l'étude B

Dose cumulative de Ferrlecit (mg de fer élémentaire)	62,5	250	375	562,5	625	750	1000	1125	1187,5
Nombre de patients	1	1	2	1	10	4	12	6	1

Le taux d'hémoglobine et l'hématocrite de départ étaient semblables chez les patients traités et les témoins historiques; ces valeurs se situaient respectivement à 9,1 g/dL et à 27,3 % chez les sujets traités par FERRLECIT. Les valeurs martiales étaient également comparables, à l'exception de la ferritine sérique, qui était de 606 ng/mL chez les témoins historiques, contre 77 ng/mL chez les patients traités par FERRLECIT.

Au sein de cette population, le taux d'hémoglobine et l'hématocrite ont augmenté de manière significative par rapport à la valeur de départ uniquement dans le groupe FERRLECIT. La hausse était significativement plus forte dans ce groupe que chez les témoins historiques sous traitement martial par voie orale (tableau 6).

Tableau 6 : Hémoglobine, hématocrite et valeurs martiales

Essai B	Variation moyenne par rapport à la valeur de départ un mois après le traitement	
	Ferrlecit (N = 38)	Fer par voie orale (N = 25)
	Variation	Variation
Hémoglobine (g/dL)	1,3 ^{a,b}	0,4
Hématocrite (%)	3,8 ^{a,b}	0,2
Saturation de la transferrine (%)	6,7 ^b	1,7
Ferritine sérique (ng/mL)	73 ^b	-145

a : $p < 0,05$ pour la comparaison entre les groupes (analyse de la covariance)

b : $p < 0,001$ par rapport à la valeur de départ selon le test T apparié

Essai C

L'essai C était une étude multicentrique (n = 69) croisée, prospective, menée à double insu avec randomisation et portant sur l'innocuité de FERRLECIT chez des patients hémodialysés qui devaient recevoir au moins 125 mg de fer élémentaire par voie intraveineuse.

L'un des principaux objectifs de cette étude était la comparaison des effets indésirables décisifs (intolérance au médicament) et ayant menacé le pronostic vital chez des patients ayant reçu FERRLECIT, des patients ayant reçu un placebo et des témoins historiques. La cohorte historique a été constituée par l'analyse prudente de l'exposition au fer dextran dans des populations définies, selon trois publications indépendantes réunies dans une méta-analyse. Les médicaments étaient trois préparations commercialisées de fer dextran, utilisées dans trois populations différentes. Deux des études étaient rétrospectives et une, prospective. Dans ces études, le fer dextran avait été administré par voie intraveineuse à des doses allant de 25 à 100 mg.

L'essai C comptait également, au nombre de ses principaux objectifs, l'évaluation de l'innocuité de FERRLECIT administré non dilué à raison de 12,5 mg/minute sans dose d'essai dans une vaste population. Chaque patient a reçu au total 125 mg de FERRLECIT (10 mL non dilué) en perfusion lente, par le retour veineux, sur une période de 10 minutes. On a administré ce traitement pendant la première heure de l'hémodialyse.

Les patients ont été soumis à quatre séances de dialyse successives sur une période d'une semaine environ. Lors de la première séance, ils ont fait l'objet d'une présélection. Les sujets admissibles à l'étude ont ensuite été affectés par randomisation à l'un des deux schémas croisés ci-après : FERRLECIT lors de la deuxième séance et placebo lors de la troisième séance, ou placebo lors de la deuxième séance et FERRLECIT lors de la troisième séance.

Le troisième des principaux objectifs de l'essai C était la comparaison de l'incidence des réactions allergiques de type immédiat, soupçonnées ou confirmées, après l'administration de FERRLECIT, d'une part, et du placebo, d'autre part.

Une élévation de la tryptase sérique constitue un marqueur de réaction anaphylactique ou anaphylactoïde de type immédiat, ou de réaction allergique. Chez les 200 premiers patients des établissements désignés, on a dosé la tryptase sérique dans des échantillons obtenus pendant la dialyse. On a également prélevé le sang de ces patients lors de la deuxième séance avant, puis 60 minutes après, l'administration du médicament à l'étude dans le but de déterminer l'éventail normal des variations de la tryptase dans cette population ainsi que l'effet de la dialyse, de FERRLECIT et de la solution physiologique salée/l'alcool benzylique (placebo) sur le taux de tryptase en circulation. Lorsqu'une réaction d'allure allergique se produisait chez un des sujets choisis, le sang de ce patient était exclu de l'analyse de détermination de la plage normale et remplacé par un autre échantillon. La hausse de la tryptase était jugée significative en présence de deux écarts-types par rapport à la variation moyenne définie dans la population de référence (n = 200).

Chez tous les patients, on prélevait un échantillon sanguin au tout début de la dialyse, avant l'administration du médicament à l'étude. Advenant la survenue d'une réaction d'allure allergique pendant l'administration d'un des médicaments à l'étude (FERRLECIT ou placebo), on prélevait un deuxième échantillon de sang une heure après le début de la réaction, et on dosait la tryptase sérique dans ces deux échantillons. La réaction allergique était confirmée lorsque le taux de tryptase ultérieur à la manifestation était au moins deux fois plus élevé que le taux de départ (augmentation de 100 % ou plus).

Au final, 2512 patients ont été exposés à FERRLECIT et 2487, au placebo, dans le cadre de l'essai croisé désigné par la lettre « C ». On a pu évaluer les manifestations définies dans le protocole chez 2489 patients, puisqu'ils avaient reçu une perfusion de FERRLECIT et du placebo et s'étaient rendus au terme de l'étude selon les modalités définies dans le protocole.

FERRLECIT a été bien toléré, l'incidence globale des effets indésirables (12,3 %, 310/2514) ayant été comparable au taux enregistré sous placebo (9,8 %, 245/2509), malgré un écart statistiquement significatif ($p < 0,05$ selon le test de McNemar).

Par ailleurs, l'incidence des effets indésirables décisifs (0,4 %, 11/2493) et des effets indésirables menaçant le pronostic vital (0,0 %, 1/2493) – qui ne s'écartait pas de manière significative (test de McNemar) de l'incidence sous placebo (manifestations décisives : 0,1 %, 2/2487; manifestations menaçant le pronostic vital : 0 %, 0/2487) – a démontré l'innocuité de FERRLECIT. En outre, l'incidence des effets indésirables chez les patients traités par FERRLECIT a été plus faible que l'incidence historique pendant un traitement par le fer dextran (2,47 %, 64/2589 pour les manifestations décisives et 0,61 %, 23/37 684 pour les manifestations menaçant le pronostic vital).

L'incidence des effets indésirables graves a atteint 0,6 %, 14/2514, après l'administration de FERRLECIT, comparativement à 0,5 %, 12/2509, après l'administration du placebo. Ce n'est pas là une différence statistiquement significative selon le test de McNemar.

Trois des 11 effets décisifs survenus après la perfusion de FERRLECIT ont été considérés comme des effets indésirables immédiats graves (prurit, hypotension et réaction anaphylactoïde). Sur la foi des observations cliniques, on a également rangé le prurit et la réaction anaphylactoïde au nombre des réactions allergiques soupçonnées, avant qu'un dosage de la tryptase révèle qu'il ne s'agissait pas de réactions allergiques.

L'investigateur a considéré la troisième manifestation (réaction anaphylactoïde) comme un effet indésirable menaçant le pronostic vital. Le patient visé a eu une réaction d'allure anaphylactoïde (diaphorèse, dyspnée et respiration sifflante pendant 20 minutes) tout de suite après l'administration de FERRLECIT. Toutefois, cette réaction n'était pas anaphylactique selon le protocole, puisque le taux sérique de la tryptase a diminué de 11,7 ng/mL à 10,8 ng/mL. En outre, le patient présentait des antécédents de réaction anaphylactoïde grave au fer dextran, d'éruption cutanée après l'administration de pénicilline et de prurit après la prise d'une céphalosporine. Selon toute vraisemblance, ce patient présentait une fuite importante de la tryptase, si bien que la réaction découlait probablement d'une intolérance médicamenteuse idiosyncrasique plutôt que d'une allergie médicamenteuse proprement dite.

Au chapitre des réactions allergiques soupçonnées (éruption cutanée, prurit, nausées, étourdissements, frissons, dyspnée, douleurs thoraciques, sécheresse de la gorge, vomissements, céphalées et malaise), on n'a pas noté d'écart statistiquement significatif entre FERRLECIT et le placebo (test de McNemar). Le taux de survenue de telles réactions après l'administration de FERRLECIT s'est établi à 0,5 % (12/2493), contre 0,2 % (5/2487) après l'administration du placebo.

En ce qui concerne les réactions allergiques confirmées (par le dosage de la tryptase), on a enregistré, après la perfusion de FERRLECIT, un taux de 0,1 % (2/2493, rougeur faciale avec hausse de la tryptase sérique de 2,1 à 4,9 ng/mL, et dorsalgies avec augmentation de la tryptase sérique de 3,8 à 7,8 ng/mL). Le dosage de la tryptase n'a pas permis de confirmer la survenue d'une réaction allergique après l'administration du placebo (incidence de 0 % [0/2487]).

Aucun des sujets de l'essai C n'a subi de réaction anaphylactique selon la définition du protocole.

Tous les effets indésirables menaçant le pronostic vital, décisifs et d'allure allergique observés dans la population de l'analyse en intention de traiter sont énumérés dans le tableau 7 ci-après.

Tableau 7 : Effets indésirables menaçant le pronostic vital, décisifs et d'allure allergique dans la population de l'analyse en intention de traiter

Manifestation(s) par patient n = 20	Traitement	Effet indésirable menaçant le pronostic vital	Effet indésirable décisif (intolérance médicamenteuse)	Effet indésirable d'allure allergique			Début	Gravité
				Non allergique confirmé	Allergique confirmé	Pas de confirmation		
Réaction allergique (nausées, malaise, sécheresse de la gorge)	Ferrlecit			X			Immédiat ²	Légère
Réaction allergique (crampes abdominales [immédiate], diarrhée, nausées, démangeaisons et bouffées vasomotrices [retardée])	placebo		X	X			Immédiat	Modérée
Nausées	Ferrlecit		X				Instantané ¹	Légère
Prurit	Ferrlecit		X	X			Immédiat	Modérée
Hypotension	Ferrlecit		X				Immédiat	Grave
Réaction allergique (nausées, étourdissements, céphalée et vomissements)	Placebo			X			Instantané	Légère
Étourdissements, nausées	Ferrlecit			X			Instantané	Légère
Réaction allergique (bouffées vasomotrices et malaise)	Placebo			X			Immédiat	Légère
Réaction allergique (bouffées vasomotrices intenses)	Ferrlecit		X		X		Instantané	Grave
Réaction allergique (frissons)	Ferrlecit		X	X			Immédiat	Légère
Réaction anaphylactoïde (diaphorèse, dyspnée et respiration sifflante)	Ferrlecit	X	X	X			Immédiat	Grave

Manifestation(s) par patient n = 20	Traitement	Effet indésirable menaçant le pronostic vital	Effet indésirable décisif (intolérance médicamenteuse)	Effet indésirable d'allure allergique			Début	Gravité
				Non allergique confirmé	Allergique confirmé	Pas de confirmation		
Hypotension	Placebo		X				Immédiat	Modérée
Porphyrie	Ferrlecit		X				Retardé ³	Modérée
Éruption cutanée	Placebo						Retardé	
Prurit	Ferrlecit		X	X		X	Immédiat	Légère
Réaction allergique (dyspnée et douleurs thoraciques)	Ferrlecit		X	X			Instantané	Modérée
Réaction allergique (éruption cutanée)	Ferrlecit		X			X	Retardé	Légère
Dorsalgies	Ferrlecit		X		X		Immédiat	Légère
Éruption cutanée	Ferrlecit			X			Immédiat	Légère
Prurit	Ferrlecit			X			Immédiat	Légère
Prurit	Placebo			X			Immédiat	Légère

1 Pendant la perfusion 2 Après la perfusion, mais avant la fin de la dialyse 3 Après la dialyse

Le système cardiovasculaire et l'appareil digestif sont les deux seuls systèmes et appareils de l'organisme où les effets indésirables ont été statistiquement plus fréquents ($p < 0,05$ selon le test de McNemar) chez les patients traités par FERRLECIT que chez les témoins sous placebo. La proportion de sujets ayant subi au moins une manifestation cardiovasculaire s'est établie à 5,4 %, soit 136/2514, chez les patients traités par FERRLECIT comparativement à 4,1 %, soit 103/2509, chez les témoins sous placebo. Les cas d'hypotension, d'hypertension et de vasodilatation ont constitué les principaux incidents cardiovasculaires. On sait que l'hypotension est fréquente pendant l'hémodialyse, et il n'y a d'ailleurs pas eu de différence statistiquement significative entre les groupes FERRLECIT et placebo sur ce plan.

Au total, 2,5 % des patients, soit 64/2514, ont éprouvé un effet indésirable digestif après avoir reçu FERRLECIT, contre 1,6 % des patients, soit 39/2509, après avoir reçu le placebo. Ces manifestations étaient en majorité de la diarrhée et des nausées.

La sensibilité antérieure au fer dextran et le traitement concomitant par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), dont la surveillance constituait un objectif secondaire de l'étude C, n'ont pas prédisposé les sujets à la survenue d'effets indésirables.

Bref, la faible incidence de l'ensemble des effets indésirables, y compris les manifestations allergiques décisives, graves et ayant menacé le pronostic vital, étaye l'innocuité de la perfusion de FERRLECIT à raison de 12,5 mg/minute, sans dose d'essai.

TOXICOLOGIE

TOXICITÉ AIGUË

On a étudié la toxicité aiguë chez la souris, le rat, le lapin et le chien (tableau 8).

Tableau 8 : Toxicité aiguë d'une dose unique administrée par voie intraveineuse

Espèce	Souche	Nombre de sujets par groupe	Doses uniques (mg Fe/kg) (mL/kg)	DL ₅₀
Souris	CF-1	10 M + 10 F	99,25 – 198,75 (7,9 – 15,9)	Après 24 heures : 159 mg Fe/kg (mâles) 155 mg Fe/kg (femelles)
Rat	Wistar	10 M + 10 F	62,5 – 157,5 (5,0 – 12,6)	Après 24 heures : 111,25 mg Fe/kg (mâles) 90 mg Fe/kg (femelles)
	SD	10 M + 10 F	Voir ci-dessus	Après 5 jours : 274 mg Fe/kg (mâles et femelles réunis)
Lapin	Morini	8 M	62,5; 87,5; 112,5 (5; 7; 9)	Après 5 jours : 70,4 mg Fe/kg
Chien	Mixte	3 M + 3 F	5 mL/animal	Après 96 heures : aucune toxicité générale
Chien	Mixte	2 M + 2 F	125 - 250 (10 – 20)	Après 24 heures : 262,5 mg Fe/kg (pour les deux sexes)

À des doses respectives de 125 mg/kg, de 78,8 mg/kg, de 62,5 mg/kg et de 250 mg/kg de fer élémentaire, FERRLECIT a causé la mort de souris, de rats, de lapins et de chiens. Les principaux symptômes de toxicité aiguë ont été les suivants : activité réduite, démarche chancelante, ataxie, tachypnée, tremblements et convulsions.

Toxicité de doses multiples

On a étudié la toxicité de doses multiples chez le rat et le lapin. Les résultats de ces travaux sont résumés dans le tableau 9.

Tableau 9 : Toxicité de doses multiples

Espèce	Souche	Nombre de sujets par groupe	Doses (mg Fe/kg) (mL/kg)	Jours de traitement	Résultats
Rat	SD	20 M + 20 F	42,25 (3,3)	28	Aucun animal n'est mort. Les rats ont montré des signes de douleur et d'agressivité. On a noté une inhibition du gain pondéral et une baisse marquée de la prise alimentaire. Le nombre de leucocytes a augmenté après quatre semaines. La teneur en fer du plasma et le pouvoir sidéropexique se sont accrus chez tous les animaux, sauf les femelles d'un groupe. Des cas d'hémorragie ainsi que de thrombose et de nécrose au point d'injection ont été signalés. L'examen macroscopique à l'autopsie n'a révélé qu'une splénomégalie. Le poids de certains organes, dont le cœur, les poumons, les reins, les surrénales, le thymus, l'hypophyse, les gonades, la thyroïde et le foie, était réduit par rapport aux témoins. Chez la quasi-totalité des animaux traités, on a noté une activation réticulaire discrète sur l'hile et dans le parenchyme alvéolaire. On a repéré un papillome vésical de petite taille chez un rat mâle traité. Enfin, une quantité appréciable de dépôts sidérophiles a été observée dans le réticulum lymphatique chez tous les animaux traités, mais on n'a noté aucun signe d'activation du système.
Rat	Wistar	20 M + 20 F	2,5; 6,25; 12,5 (0,2; 0,5; 1,0)	84	On a noté une baisse légère, mais non proportionnelle à la dose, du poids corporel des mâles des groupes 6,25 et 12,50 mg/kg. De même, une légère réduction du poids corporel a été constatée chez les femelles du groupe 12,50 mg/kg. Le fer sérique s'est accru de manière proportionnelle à la dose dans tous les groupes, chez les mâles comme chez les femelles. Les lipides totaux ont augmenté chez les animaux des deux sexes dans les groupes 6,25 et 12,50 mg/kg. Les phospholipides se sont élevés chez les mâles du groupe 12,50 mg/kg et les femelles des groupes 6,25 et 12,5 mg/kg. Le cholestérol total s'est accru de façon proportionnelle à la dose chez les mâles de tous les groupes et les femelles du groupe 12,50 mg/kg. Le taux des triglycérides était élevé chez les femelles des groupes 6,25 et 12,50 mg/kg. L'examen des urines a révélé une augmentation appréciable des protéines chez les mâles du groupe 6,25 mg/kg. Les organes (pancréas, rate, foie, surrénales, intestin et tissu adipeux sous-cutané) avaient une teinte brun pâle à foncé chez la quasi-totalité des rats du groupe 12,50 mg/kg. On a observé une atrophie des surrénales ainsi qu'une hypertrophie de la rate et du foie. Le poids du foie a augmenté considérablement chez les mâles des groupes 6,25 et 12,50 mg/kg et les femelles du groupe 12,50 mg/kg. Le poids de la rate s'est accru de manière proportionnelle à la dose chez les animaux des deux sexes dans les groupes 6,25 et 12,50 mg/kg. Enfin, l'examen histologique a révélé la présence d'un plus grand nombre de dépôts de pigments ferreux dans le foie, la rate, les ganglions lymphatiques et les reins, et des dépôts épars dans d'autres organes, manifestation qui, selon toute vraisemblance, était proportionnelle à la dose.
Lapin	Morini	10	1,875 (0,15)	90	Les valeurs hématologiques et la chimie sanguine sont demeurées inchangées, hormis une hausse de l'hémoglobine et de l'ALAT. La pesée des organes ainsi que les examens macroscopique et microscopique n'ont pas mis en lumière d'effet toxique. Il n'y avait aucun signe de dépôts ferreux dans le duodénum, le pancréas, les corticosurrénales ni le foie.

Études sur la cancérogénicité

On n'a pas réalisé d'étude à long terme sur la cancérogénicité de FERRLECIT.

Études sur la reproduction

Tératologie

Aucun effet tératogène n'a été attribué à FERRLECIT lors des études de tératologie, résumées dans le tableau 10.

Fertilité

On n'a pas mené d'étude sur l'effet de FERRLECIT sur la fertilité.

Études sur la mutagénicité

Les études sur la mutagénicité de FERRLECIT sont résumées dans le tableau 11. FERRLECIT n'a fait montre d'aucun pouvoir mutagène lors du test d'Ames et du test du micronoyau chez le rat. Le médicament a eu un effet clastogène lors d'une épreuve *in vitro* sur les aberrations chromosomiques réalisée sur des cellules ovariennes de hamster chinois.

Tableau 10 : Études sur la reproduction

Espèce	Souche	Nombre de sujets par groupe	Doses (mg Fe/kg) (mL/kg)	Jours de traitement	Résultats
Souris	CD-1	5 F	2,5; 5; 15; 30 (0,2 – 2,4)	Jours 6-15 de la gestation	On n'a noté aucune mort liée au traitement. Parmi les effets localisés au point de traitement, signalons l'œdème et le bleuissement de la queue. On a observé des lésions cutanées ou des croûtes, ou les deux, sur la queue des animaux dans tous les groupes, y compris chez les témoins. Le poids corporel et la prise alimentaire étaient comparables chez les animaux traités et les témoins. L'examen macroscopique n'a mené à aucune constatation pathologique particulière. Le taux de grossesse a atteint 100 % dans tous les groupes. Le traitement n'a eu aucun effet sur les éléments suivants : nombre de corps jaunes, de points d'implantation, de fœtus vivants, de fœtus morts et de résorptions, proportion des sexes ainsi que pertes antérieures et ultérieures à l'implantation. Les poids fœtaux étaient comparables aux valeurs de référence. Le traitement n'a pas eu d'effet sur le taux de malformations majeures et d'anomalies mineures.

Espèce	Souche	Nombre de sujets par groupe	Doses (mg Fe/kg) (mL/kg)	Jours de traitement	Résultats
Souris	CD-1	25 F	10; 30; 100 (0,4; 2,4; 8,06)	Jours 6-15 de la gestation	<p>On n'a noté aucune mort liée au traitement. Dans les groupes 30 et 100 mg/kg, les constatations suivantes ont été faites au point d'injection : sécheresse de la peau, ulcération de la queue et noircissement du bout de la queue. On a également noté une activité réduite et des pertes vaginales de couleur rouge chez certains animaux traités à raison de 100 mg/kg. Une baisse du gain pondéral corporel est intervenue du 6^e au 9^e jour, puis du 15^e au 18^e jour, dans le groupe 100 mg/kg. Au 18^e jour de la gestation, le poids corporel était significativement moins élevé chez les animaux traités que chez les témoins. Dans le groupe 100 mg/kg, la prise alimentaire a été notablement réduite du 6^e au 9^e jour de la gestation. L'examen macroscopique a révélé une splénomégalie et la présence de zones pâles focales ou multifocales sur le foie dans les groupes 30 et 100 mg/kg. D'autres altérations hépatiques, notamment une architecture lobulaire proéminente ou une morphologie irrégulière, ou les deux, ont également été observées chez quelques animaux du groupe 100 mg/kg. On a par ailleurs noté, chez trois souris traitées à raison de 100 mg/kg, un œdème sous-cutané, parfois accompagné d'une ascite et/ou d'un œdème du pancréas et du cæcum. Les résorptions précoces ont été légèrement plus nombreuses dans le groupe 100 mg/kg. Le nombre de résorptions par portée et le nombre de portées avec résorption complète témoignent d'un effet embryocide. Le nombre de corps jaunes, de points d'implantation et de fœtus morts, la proportion des sexes et les pertes antérieures à l'implantation étaient similaires chez les témoins et les animaux traités. Le poids des fœtus était significativement ($p < 0,01$) réduit dans le groupe 100 mg/kg. Aucune malformation iatrogène n'a été constatée dans cette étude. Toutefois, le nombre de fœtus présentant des anomalies squelettiques mineures était significativement plus élevé dans les groupes 30 et 100 mg/kg. Cette incidence accrue s'expliquait principalement par la fréquence supérieure d'un nombre moindre de vertèbres coccygiennes ossifiées, d'une part, et de phalanges ossifiées dans les pattes avant ou arrière, ou les deux, d'autre part. Le pourcentage de fœtus porteurs de variantes dans les sternèbres était plus élevé dans les groupes 30 et 100 mg/kg. Ces dernières observations découlaient probablement de la croissance réduite des petits, conséquence du gain pondéral moindre chez les mères traitées par la forte dose.</p>

Espèce	Souche	Nombre de sujets par groupe	Doses (mg Fe/kg) (mL/kg)	Jours de traitement	Résultats
Rat	SD	6 F	2,5; 5; 15; 30 (0,2 – 2,42)	Jours 6-17 de la gestation	<p>Pendant l'étude, deux animaux du groupe 15 mg/kg et un animal du groupe 30 mg/kg sont morts ou ont été sacrifiés en piètre état. Les constatations cliniques antérieures au sacrifice ou à la mort étaient les suivantes : pertes vaginales, zones pâles, taches sur les poils, froideur au toucher, posture voûtée, déshydratation, faiblesse, décubitus latéral et/ou bradypnée ou respiration laborieuse; notons qu'une mère avait commencé à mettre bas. Voici les constatations d'autopsie faites chez les animaux visés : noircissement des ingesta, présence de multiples zones sombres sur l'estomac, présence de zones ou de foyers pâles ou irréguliers sur le foie, splénomégalie, thymus petit ou présentant des zones sombres et présence d'un liquide foncé dans l'utérus ou la vessie. Les animaux traités à raison de 15 et 30 mg/kg avaient fréquemment des taches jaunes, orange ou rouges causées par l'urine dans la région génito-urinaire. Parmi les effets localisés, notons un bleuissement de la queue, observé principalement chez les animaux traités à raison de 5 mg/kg ou plus.</p> <p>Une baisse du poids corporel liée à la dose était manifeste du 6^e au 9^e jour de la gestation, et le poids corporel est demeuré moins élevé jusqu'au 18^e jour de la gestation dans le groupe 30 mg/kg. On a constaté une baisse de la prise alimentaire du 6^e au 9^e jour de la gestation, et cette diminution était liée à la dose. La prise alimentaire était également réduite dans les groupes 15 et 30 mg/kg/jour du 15^e au 18^e jour et du 9^e au 18^e jour de la gestation, respectivement. L'autopsie des animaux examinés lors de la césarienne a conduit aux constatations que voici : liquide clair dans l'abdomen, coloration anormale, hypertrophie ou assombrissement des ganglions lymphatiques, multiples zones pâles sur le foie, tuméfaction ou coloration anormale du pancréas et splénomégalie. On a repéré des zones foncées sur l'utérus des mères traitées à raison de 15 et/ou 30 mg/kg. Le taux de grossesse a atteint au moins 83 % dans tous les groupes. Le traitement n'a eu aucun effet sur les éléments suivants : nombre de corps jaunes, de points d'implantation, de fœtus vivants et de fœtus morts, proportion des sexes ainsi que pertes antérieures et ultérieures à l'implantation. Le poids des fœtus était légèrement moindre dans les groupes 15 et 30 mg/kg. L'examen externe n'a révélé ni malformations majeures, ni anomalies mineures.</p>

Espèce	Souche	Nombre de sujets par groupe	Doses (mg Fe/kg) (mL/kg)	Jours de traitement	Résultats
Rat	SD	20	1; 5; 10 (0,08; 0,4; 0,81)	Du 6 ^e jour de la gestation au 21 ^e jour du post-partum	<p><u>Génération F₀</u> : Aucun animal n'est mort ni n'a été sacrifié en piètre état au cours de l'étude. Les effets au point d'injection, notamment le bleuissement de la queue, ont été plus fréquents dans les groupes 5 et 10 mg/kg. Chez les animaux traités à raison de 10 mg/kg, on a observé un noircissement de l'urine. Des pertes pondérales appréciables et liées à la dose ont été enregistrées dans les groupes 5 et 10 mg/kg du 6^e au 9^e jour de la gestation. Les rats traités à raison de 10 mg/kg ont été l'objet d'un gain pondéral accru du 9^e au 12^e jour de la gestation, mais celui-ci a diminué de nouveau du 12^e au 15^e jour de la gestation. Pendant la lactation, le gain pondéral a varié considérablement : des valeurs plus faibles ont été enregistrées des jours 0 à 4 du post-partum dans les groupes 5 et 10 mg/kg, tandis que des pertes pondérales moins marquées ont été notées du 17^e au 21^e jour du post-partum chez les animaux traités à raison de 10 mg/kg. Toujours dans le groupe 10 mg/kg, on a observé, du 6^e au 9^e jour ainsi que du 15^e au 18^e jour de la gestation, une diminution de la prise alimentaire significative ($p < 0,05$) et liée à la dose. On n'a noté aucune altération pathologique liée au traitement lors de l'examen macroscopique. Le traitement n'a eu aucun effet sur la prestation des mères, plus précisément sur la durée de la gestation et de la parturition ainsi que le nombre de petits vivants, morts et présentant des malformations à la naissance.</p> <p><u>Génération F₁</u> : Les indices de viabilité et de survie n'ont pas été altérés. L'examen clinique n'a pas mené à quelque constatation que ce soit liée au traitement. Le poids de naissance des ratons (mâles, femelles et ensemble des petits) était légèrement moins élevé dans le groupe 10 mg/kg. Le poids était significativement moins élevé le 4^e jour du post-partum, et l'écart est demeuré significatif jusqu'au 21^e jour du post-partum. Dans le groupe 5 mg/kg, le poids des petits était légèrement moins élevé le 7^e jour du post-partum, et les valeurs étaient significativement plus faibles du 14^e au 21^e jour du post-partum. Aucune observation clinique indésirable n'est ressortie de l'évaluation des données chez les rats adultes de la génération F₁. L'évaluation du comportement et de la maturation indique que le médicament n'a pas eu d'effet direct sur le développement. À la dose la plus élevée, le délai moyen d'ouverture vaginale s'est allongé et les activités exploratoires ont augmenté le 35^e jour (mais non le 60^e jour) du post-partum. Dans un cas comme dans l'autre, le ralentissement du gain pondéral chez les mères est en cause. La capacité de reproduction des animaux de la génération F₁ est demeurée intacte, et les observations cliniques ainsi que le gain pondéral étaient normaux chez leurs petits.</p>

Espèce	Souche	Nombre de sujets par groupe	Doses (mg Fe/kg) (mL/kg)	Jours de traitement	Résultats
Rat	Wistar	20	4; 20 (0,5; 2,5)	Jours 6-15 de la gestation	Le traitement de rates gravides à raison de 20 mg/kg a eu des effets marqués, à savoir une diminution du gain pondéral maternel, de la prise alimentaire, de l'indice de gestation et de la taille de la portée (écart significatif dans ce dernier cas) ainsi qu'une augmentation des sites de résorption et de la mortalité fœtale. À 4 mg/kg, il n'y a pas eu de différence entre les témoins et les animaux traités au chapitre du gain pondéral et de la prise alimentaire. Les deux groupes traités ont bu une plus grande quantité d'eau que les témoins, mais sans écart significatif. L'indice de fertilité était le même dans tous les groupes. On n'a pas noté de différence entre les témoins et les animaux traités à raison de 4 mg/kg en ce qui concerne l'indice de gestation, le nombre de fœtus morts, la taille de la portée et le poids de naissance. Par contre, la différence de poids de naissance, tant chez les mâles que chez les femelles, entre le groupe 20 mg/kg et les témoins de même que le groupe 4 mg/kg était significative. On n'a pas observé d'anomalie liée au traitement. Cependant, beaucoup de fœtus du groupe 20 mg/kg ont accusé un retard d'ossification du crâne. On a conclu à un retard de développement consécutif au gain pondéral moindre et à la prise alimentaire réduite de la mère. On n'a pas noté de signe de tératogénicité, peu importe la dose administrée.
Lapin	Morini	4 F	1,875 (0,15)	Jours 1-23 et jours 1-28 de la gestation	L'administration de Ferrlecit par voie i.v. à raison de 1,875 mg/kg/jour à des lapines gravides n'a pas eu d'effet sur le nombre de fœtus et le poids de ceux-ci, le nombre de naissances vivantes ni la structure des principaux organes fœtaux. La morphologie du squelette, des membres et des viscères ne portait aucune marque de tératogénicité. Le nombre de fœtus et leur poids étaient semblables chez les animaux traités et les animaux ayant reçu l'excipient.

Tableau 11 : Études sur la mutagénicité

Étude	Modèle	Nombre de sujets par groupe	Doses	Jours de traitement	Résultats
Mutation génétique	Test d'Ames	S.o.	0,625 – 5,00 mg Fe/boîte	S.o.	On n'a pas noté d'augmentation nette du nombre de révertants par boîte pour quelque souche de contrôle que ce soit, avec ou sans enzymes microsomiaux, après préparation à partir d'extrait de foie de rat traité par Aroclor ^{MC} (S9).
Clastogénicité	Cellules OHC	S.o.	125 – 1250 µg Fe/mL	S.o.	On n'a pas observé de hausse significative du nombre de cellules porteuses d'aberrations chromosomiques dans les cultures réalisées dans des conditions de non-activation. Toutefois, dans l'épreuve avec activation métabolique, le nombre de cellules porteuses d'aberrations chromosomiques était significativement plus élevé dans les cultures traitées par Ferrlecit à raison de 1250 µg Fe/mL lors de la récolte à 10 heures, et dans toutes les cultures, peu importe la dose Ferrlecit à raison de 313 à 1250 µg Fe/mL), lors de la récolte à 20 heures. La réponse, qui variait notablement d'une culture parallèle à l'autre, n'était pas proportionnelle à la dose. Ces résultats témoignent non pas de l'activation métabolique du matériel testé, mais plutôt de la formation, par le S9, d'espèces actives d'oxygène, formation potentialisée par les ions ferriques. Cette réaction fait dès lors du S9 une substance non indiquée pour l'évaluation de la clastogénicité du matériel visé.
Clastogénicité	Rat (micronoyau)	5 M + 5 F	26; 52,1; 104 mg Fe/kg	1	Le nombre d'érythrocytes polychromatiques micronucléés n'était pas significativement plus élevé chez les modèles traités que chez les témoins sous excipient, quel que soit le sexe ou le moment de la récolte, sauf lors de la récolte à 72 heures chez les mâles traités à raison de 104 mg/kg. C'est là, toutefois, une anomalie statistique, car la valeur observée n'était pas significative par rapport à la valeur enregistrée chez les témoins femelles sous excipient et n'était pas non plus très différente de la valeur obtenue lors de la récolte à 24 heures chez les femelles du groupe 104 mg/kg. Pour cause de toxicité, le rapport érythrocytes polychromatiques/normochromatiques (EPC/ENC) dans les groupes 26,0, 52,1 et 104 mg/kg lors de la récolte à 48 heures, ainsi que chez les mâles et les femelles du groupe témoin positif, était significativement plus faible que dans le groupe témoin sous excipient. La substance témoin active, le cyclophosphamide, a provoqué une hausse significative du nombre d'EPC micronucléés chez les animaux des deux sexes par rapport à l'excipient, les moyennes et les erreurs-types ayant atteint respectivement 3,44 %/0,66 % et 2,02 %/0,36 % chez les mâles et les femelles.

RÉFÉRENCES

Rapport interne, R&D Laboratories. Ferrlecit[®]: Milk Anemia Diet. Rapport de recherche n° 29/0022/79. D^r med. vet. R. Fontaine, A. Nattermann & Cie, GmbH, Cologne, Allemagne, 24 juin 1979.

Rapport interne, R&D Laboratories. Report on Investigations into the Toxicology and Pharmacology of and Experimental Treatment with Ferrlecit[®]. P^r P. Mascherpa, Università degli Studi di Pavia, Italie, 2 décembre 1967.

Rapport interne, R&D Laboratories. Pharmacology of Ferrlecit[®]. D^r med. vet. R. Fontaine, A Nattermann & Cie, GmbH, Cologne, Allemagne, 23 août 1976.

Rapport interne, R&D Laboratories. Acute Toxicity Test of Ferrlecit[®] (5 mL amp.) following Intravenous Application in Mice, journal n° T 1248. E. M. Junkelmann, International Bio-Research, Inc., Hanovre, Allemagne, janvier 1976.

Rapport interne, R&D Laboratories. Acute Toxicity Test of Ferrlecit[®] (5 mL amp.) following an Intravenous Application in Rats, journal n° T 1247. D^r W. Sterner et G. Grahwit, International Bio-Research, Inc., Hanovre, Allemagne, mars 1976.

Rapport interne, R&D Laboratories. On the tolerability of Ferrlecit[®], Lot No. 22480-12, administered parenterally to mixed-breed dogs (with particular consideration of local effects). P^r D^r F. Leuschner, Laboratoire de pharmacologie et de toxicologie, Hambourg, Allemagne, 6 août 1973.

Rapport interne, R&D Laboratories. Test for Acute Intravenous Toxicity of the Injectable Ferrlecit[®] Solution in Dogs, journal n° T 1249. D^r W. Sterner et D^r G. Chibanguza, International Bio-Research, Inc., Hanovre, Allemagne, décembre 1975.

Rapport interne, R&D Laboratories. 4-Week Toxicity of Ferrlecit[®], Lot 72/010 and Lot 73/020, in Sprague-Dawley Rats during intravenous administration. P^r D^r med. F. Leuschner, D^r rev. nat. A. Leuschner, W. Schwerdtfeger et P^r D^r med. H. Otto, Laboratoire de pharmacologie et de toxicologie, Hambourg, Allemagne, 1^{er} juillet 1974.

Rapport interne, R&D Laboratories. 12-Week Toxicity of Ferrlecit[®], in Wistar Rats following Intravenous Administration. R. Fontaine et G. Trautwein, Cologne, janvier 1975.

Rapport interne, R&D Laboratories. An Intravenous Range-finding Teratology Study of Ferrlecit[®] in the Mouse. Bio-Research Laboratories Ltd., Senneville (Québec), Canada. Étude n° 95999, 28 mars 1996.

Rapport interne, R&D Laboratories. An Intravenous Teratology Study of Ferrlecit[®] in the Mouse. Bio-Research Laboratories Ltd., Senneville (Québec), Canada. Étude n° 95996, 12 juin 1996.

Rapport interne, R&D Laboratories. An Intravenous Range-Finding Teratology Study of Ferrlecit® in the Rat. Bio-Research Laboratories Ltd., Senneville (Québec), Canada. Étude n° 95998, 28 mars 1996.

Rapport interne, R&D Laboratories. An Intravenous Pre- and Post-Natal Study of Ferrlecit® in the Rat. Bio-Research Laboratories Ltd., Senneville (Québec), Canada. Étude n° 95997, 12 juin 1996.

Rapport interne, R&D Laboratories. Teratological Examination of Ampoules of Ferrlecit® through Intravenous Application in Rats. D^r W. Sterner et E. Heisler, A. Nattermann & Cie, GmbH, Cologne, Allemagne, 18 septembre 1970.

Rapport interne, R&D Laboratories. Mutagenicity Test with Ferrlecit® in the *Salmonella Escherichia Coli*/Mammalian-Microsome Reverse Mutation. Hazleton, étude n° 17298-0-409, 27 février 1996.

Rapport interne, R&D Laboratories. Mutagenicity Test on Ferrlecit® Measuring Chromosomal Aberrations in Chinese Hamster Ovary (CHO) Cells. Hazleton, étude n° 17298-0-437, 10 mai 1996.

Rapport interne, R&D Laboratories. Mutagenicity Test on Ferrlecit® in an *in vivo* Rat Micronucleus Assay. Hazleton, étude n° 17298-0-454, 22 février 1996.

Loge, J.P., Lange, R.D. et Moore, C.V. Janv. 1958. Characterization of the anemia associated with chronic renal insufficiency. *Am J Med*.

McGonigle, R.J.S., Wallin, J.D. *et al.* 1984. Erythropoietin deficiency and inhibition of erythropoiesis in renal insufficiency. *Kidney Int* 25:437-444.

Nissenson, A.R., 1991. National Cooperative rHu erythropoietin study in patients with chronic renal failure: a phase IV multicenter study. *Am J Kidney Dis* vol. XVIII, n° 4 Suppl. 1:24-33.

Drueke, T.B. 1991. Modulating factors in the hematopoietic response to erythropoietin. *Am J Kidney Dis* XVIII Suppl. 1: 87-92.

Faich, G. et Strobos, J. 1999. Sodium ferric gluconate complex in sucrose: safer intravenous iron therapy than iron dextran. *Am J Kidney Dis* 33(3):464-470.

Nissenson, A.R. 1989. Recombinant human erythropoietin: impact on brain and cognitive function, exercise tolerance, sexual potency, and quality of life. *Seminars in Nephrology* 9(1) suppl. 2:25-31.

Collins, A., Ebben, J. et Ma, J. 1997. Frequent IV iron dosing is associated with higher infectious deaths. Résumé A0884. *in* résumés du 30^e Congrès annuel de l'American Society of Nephrology, vol. 8:127.

Kleiner, M.J., Van Wyck, D.B. *et al.* 1995. The role of iron and other factors in patients unresponsive to erythropoietin therapy. *Seminars in Dialysis* vol. 8(1):29-34.

Sunder-Plassmann, G. et Horl, W.H. 1997. Erythropoietin and iron. *Clin Nephrol* 47(3):141-157.

Stivelman, J.C. 1994. Optimization of iron therapy in hemodialysis patients treated with rHuEPO. *Seminars in Dialysis* 7(4):288-292.

Lindsay, R.M., Burton, J.A. *et al.* 1973. Dialyzer blood loss. *Clin Nephrol* 1:29-34.

Eschbach, J.W. *et al.* 1987. Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. *N Engl J Med* 316:73-78.

Eschbach, J.W. 1991. Erythropoietin 1991 - an overview. *Am J Kidney Dis* vol. XVIII (4) Suppl. 1:3-9.

Longnecker, R.E., Goffinet, J.A. et Hendler, E.D. 1974. Blood loss during maintenance hemodialysis. *Trans Amer Soc Artif Int Organs* 20:135-141.

Muller-Wiefel, D.E., Sinn, H. *et al.* 1977. Hemolysis and blood loss in children with chronic renal failure. *Clin Nephrol* 8(5):481-486.

Eschbach, J.W., Cook, J.D. *et al.* 1977. Iron balance in hemodialysis patients. *Ann Int Med* 87:710-713.

Kooistra, M.P., van Es, A. *et al.* 1991. Iron metabolism in patients with the anaemia of end-stage renal disease during treatment with recombinant human erythropoietin. *Br J Hematol* 79:634-639.

Fishbane, S., Frei, G.L. et Maesaka, J. 1995. Reduction in recombinant human erythropoietin doses by the use of chronic intravenous iron supplementation. *Am J Kidney Dis* 26(1):41-46.

Macdougall, I.C., Tucker, B. *et al.* 1996. A randomized controlled study of iron supplementation in patients treated with erythropoietin. *Kidney Int* 50:1694-1699.

Van Wyck, D.B., Stivelman, J.C. *et al.* 1989. Iron status in patients receiving erythropoietin for dialysis-associated anemia. *Kidney Int* 35:712-716.

Anastassiades, E.G., Howarth, D. *et al.* 1993. Monitoring of iron requirements in renal patients on erythropoietin. *Nephrology Dialysis Transplantation* p. 846-853.

NKF-DOQ1 1997. Clinical practice guidelines for the treatment of anemia of chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 30(4) Suppl. 3:S194-S237.

Canadian practice guidelines of the Canadian Society of Nephrology for treatment of patients with chronic renal failure. Juin 1999. *J Am Soc Nephrology* 10(13).

Navarro, J.F., Teruel, J.L. *et al.* 1996. Effectiveness of intravenous administration of Fe-gluconate-Na complex to maintain adequate body iron stores in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 16:268-272.

Taylor, J.E., Peat, N. *et al.* 1996. Regular low-dose intravenous iron therapy improves response to erythropoietin in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 11:1079-1083.

Pascual, J., Teruel, J.L. *et al.* 1992. Intravenous Fe-gluconate-Na for iron-deficient patients on hemodialysis. *Nephron* 60:121.

Pascual, J., Teruel, J.L. *et al.* 1991. Sodium ferric gluconate complex given intravenously for iron deficiency in hemodialysis. *Lettre*, vol. 35(2):87.

Allegra, V., Mengozzi, G. et Vasile, A. 1991. Iron deficiency in maintenance hemodialysis patients: assessment of diagnosis criteria and of three different iron treatments. *Nephron* 57:175-182.

Pascual, J., Teruel, J.L. *et al.* Serious adverse reactions after intravenous ferric gluconate. *Lettre*, p. 271-272.

Abuelo, J.G., Shemin, D. et Chazan, J.A. Acute symptoms produced by hemodialysis: A review of their causes and associations.

Sunder-Plassmann, G. et Horl, W.H. 1995. Importance of iron supply for erythropoietin therapy. *Nephrol Dial Transplant* 10:2070-2076.

Sepandji, F., Jindal, K. *et al.* 1996. Economic appraisal of maintenance parenteral iron administration in treatment of anaemia in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 11:319-322.

Nissenson, A.R., Swan, S. *et al.* Ferric gluconate (Ferrlecit[®]) is safe in hemodialysis (HD) patients (PTS) who react to iron dextran. Résumé A1055. *in* résumés du 30^e Congrès annuel de l'American Society of Nephrology, vol. 8.

Rapport interne, R&D Laboratories. Open-label, comparative, parallel, randomized safety and efficacy study of Ferrlecit[®] at two doses levels in patients with end-stage renal disease on long-term hemodialysis. Rapport interne et protocole 5600-01, R&D Laboratories. Août 1995 à mars 1996.

Rapport interne, R&D Laboratories. Open-label, compassionate-use, comparative, safety and efficacy study of Ferrlecit[®] in patients with end-stage renal disease on long-term hemodialysis. Rapport interne et protocole 5600-03, R&D Laboratories. Mai 1994 à avril 1996.