

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES  
MÉDICAMENTS

Pr **FERRIPROX**

Comprimés de déféripone, Ph.Eur.  
500 mg et 1000 mg

Solution buvable de déféripone, Ph.Eur.  
100 mg/mL

Chélateur de fer

Numéro de contrôle de la présentation : V03AC02

Chiesi Canada Corp.  
200 Barmac Drive  
Toronto, Ontario  
M9L 2Z7

Date de révision :  
11 mars 2020

Numéro de contrôle de la présentation : 235993

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	13
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	14
SURDOSAGE .....	16
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	16
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	19
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	20
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>21</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	21
ESSAIS CLINIQUES .....	22
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	27
TOXICOLOGIE .....	30
RÉFÉRENCES .....	32
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES CONSOMMATEURS SUR LES MÉDICAMENTS.....</b>	<b>33</b>

## Pr**FERRIPROX**

Comprimés de déféripone, Ph.Eur.  
Solution buvable de déféripone, Ph.Eur.

### **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

#### **RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique et concentration</b>	<b>Ingrédients non médicinaux cliniquement importants</b>
Orale	comprimés à 500 mg, à 1000 mg	Aucun
Orale	solution buvable à 100 mg/mL	<i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur les Formes posologiques, la Composition et le Conditionnement.</i>

#### **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

FERRIPROX (déféripone) est indiqué pour :

- le traitement de patients présentant une surcharge en fer causée par les transfusions associées au traitement de la thalassémie, lorsque le traitement de chélation utilisé est inadéquat.

FERRIPROX doit uniquement être prescrit par un médecin qualifié et ayant de l'expérience avec le traitement de patients présentant une surcharge en fer causée par les transfusions associées au traitement de la thalassémie.

FERRIPROX est disponible uniquement par l'intermédiaire d'un programme de distribution contrôlée nommé **FERRIPROX Assist**. Seuls les médecins et pharmaciens inscrits au programme peuvent prescrire et distribuer ce produit. De plus, FERRIPROX ne peut être délivré qu'aux patients satisfaisant les conditions du programme **FERRIPROX Assist** et qui y sont inscrits. Veuillez composer le 1-844-347-7200 ou ouvrir une session à l'adresse [ferriproxassist.ca](http://ferriproxassist.ca).

#### **Gériatrie (> 65 ans) :**

Les données sur l'utilisation de FERRIPROX dans cette population sont limitées.

#### **Pédiatrie (1 à 15 ans) :**

Deux cent vingt-deux (222) enfants âgés de 1 à 15 ans et présentant une surcharge en fer ont fait l'objet d'essais cliniques portant sur FERRIPROX (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières – Pédiatrie [1 à 15 ans]). Dans le cadre des essais

cliniques, on a observé une baisse plus fréquente du nombre de neutrophiles chez les enfants par rapport aux patients plus âgés (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières).

## CONTRE-INDICATIONS

- Les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier ou des composants du récipient. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur les FORMES POSOLOGIQUES, la COMPOSITION et le CONDITIONNEMENT.
- Les femmes enceintes ou qui allaitent.
- Les patients présentant au départ une neutropénie grave (nombre absolu de neutrophiles  $< 0,5 \times 10^9/L$ ).

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

- FERRIPROX peut provoquer une agranulocytose ou une neutropénie grave qui peut entraîner de graves infections pouvant être mortelles. La neutropénie peut précéder l'apparition d'agranulocytose (voir EFFETS INDÉSIRABLES).
  - Mesurer le nombre absolu de neutrophiles (NAN) avant de commencer un traitement par FERRIPROX et surveiller le NAN chaque semaine pendant le traitement (voir ci-dessous les sections Hématologique et EFFETS INDÉSIRABLES). Interrompre le traitement par FERRIPROX si une neutropénie est observée.
  - Interrompre le traitement par FERRIPROX si une infection apparaît et surveiller le NAN plus fréquemment.
  - Recommander aux patients traités par FERRIPROX de consulter immédiatement un médecin et de présenter leur carte portefeuille devant tout symptôme indicateur d'une infection.

### Carcinogénèse et mutagenèse

La déféripone n'a pas fait l'objet d'études non cliniques de cancérogénicité. Cependant, il est probable qu'une étude de carcinogénèse chez des rongeurs révélerait la formation de tumeurs en regard des résultats de génotoxicité positifs et de la présence d'une hyperplasie des glandes mammaires et de tumeurs aux glandes mammaires chez les rongeurs ayant reçu de la déféripone pendant 52 semaines. La déféripone s'est révélée clastogène au cours d'un test *in vitro* du lymphome de souris et un test d'aberrations chromosomiques sur des cellules ovariennes de hamster chinois. La déféripone administrée par voie orale ou intrapéritonéale a produit un effet clastogène dans un test du micronoyau sur la moelle osseuse de souris ne présentant pas de surcharge en fer. Le résultat d'un test du micronoyau a également été positif chez des souris traitées par la déféripone et ayant reçu préalablement du fer dextran (voir TOXICOLOGIE).

## **Hématologique**

### Agranulocytose ou neutropénie grave

FERRIPROX peut provoquer une agranulocytose ou une neutropénie grave qui peut entraîner de graves infections pouvant être mortelles. La neutropénie peut précéder l'agranulocytose (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Le mécanisme de l'agranulocytose associée au FERRIPROX est inconnu.

La base de données regroupées sur l'innocuité révèle qu'une agranulocytose ou une neutropénie grave a été signalée chez 1,7 % des patients. L'agranulocytose et la neutropénie se résorbent généralement après l'arrêt du traitement par FERRIPROX, mais aucun rapport de pharmacovigilance n'a fait état d'une agranulocytose mortelle. Les modalités suggérées pour la prise en charge des cas de neutropénie sont présentées ci-dessous. Il est recommandé de mettre en place ce protocole de prise en charge avant d'instaurer un traitement par FERRIPROX chez un patient.

Les patients ne doivent pas prendre de médicaments susceptibles de provoquer une neutropénie ou une agranulocytose. Mesurer le nombre absolu de neutrophiles (NAN) avant de commencer un traitement par FERRIPROX et surveiller le NAN chaque semaine pendant le traitement.

Recommander aux patients de présenter leur carte portefeuille lorsqu'ils consultent un médecin, peu importe la raison, car ils doivent s'abstenir de prendre des médicaments susceptibles de provoquer une neutropénie ou une agranulocytose.

### En cas d'infection

Interrompre le traitement par FERRIPROX si une infection apparaît et surveiller le NAN plus fréquemment.

Si un patient traité par FERRIPROX présente un symptôme indicateur d'une infection, il convient de lui recommander d'interrompre le traitement immédiatement, de consulter un médecin et de lui présenter sa carte portefeuille.

### En cas de neutropénie ( $\text{NAN} < 1,5 \times 10^9/\text{L}$ et $\geq 0,5 \times 10^9/\text{L}$ ) :

Interrompre le traitement par FERRIPROX si une neutropénie est observée.

Demander au patient d'arrêter immédiatement le traitement par FERRIPROX et tout autre médicament susceptible de provoquer une neutropénie. Il convient de recommander au patient de limiter ses contacts avec d'autres personnes afin de réduire le risque de contracter une infection.

Réaliser chaque jour une formule sanguine complète (FSC), avec le nombre de globules blancs, corrigé de façon à tenir compte de la présence de globules rouges nucléés, ainsi que le nombre absolu de neutrophiles (NAN) et de plaquettes jusqu'au rétablissement du patient ( $\text{NAN} \geq 1,5 \times 10^9/\text{L}$ ). En cas de signes révélateurs d'une infection simultanément à la neutropénie, les cultures appropriées et les procédures de diagnostic nécessaires doivent être réalisées et le schéma thérapeutique adéquat mis en œuvre.

En cas d'agranulocytose ou de neutropénie grave ( $NAN < 0,5 \times 10^9/L$ ) :

Suivre les modalités ci-dessus en présence de neutropénie et selon le contexte clinique, admettre le patient à l'hôpital et commencer tout autre traitement cliniquement approprié.

Les données disponibles relatives à la réintroduction du médicament sont limitées chez les patients ayant présenté une neutropénie ou une agranulocytose provoquée par FERRIPROX. L'agranulocytose est réapparue chez 14 (45 %) des 31 patients (trois participants à des essais cliniques et 28 patients en pharmacovigilance) ayant repris le traitement par FERRIPROX après avoir présenté une agranulocytose provoquée par FERRIPROX. Le protocole des essais cliniques ne permettait pas de réinstaurer le traitement chez les patients présentant une neutropénie modérée ou grave. En cas de survenue d'agranulocytose, une réadministration du médicament est contre-indiquée.

Les patients présentant une anémie de Blackfan-Diamond, une indication non autorisée, seraient plus susceptibles de présenter une agranulocytose ou une neutropénie grave provoquée par FERRIPROX. Un traitement par FERRIPROX est contre-indiqué chez les patients atteints d'anémie de Blackfan-Diamond.

### **Hépatique/biliaire/pancréatique**

La base de données regroupées sur l'innocuité révèle que 7,5 % des 642 patients traités par FERRIPROX ont présenté une augmentation des taux d'alanine aminotransférase (ALT). Ces manifestations étaient généralement passagères. Quatre (0,6 %) patients traités par FERRIPROX ont cessé de prendre le médicament en raison d'une augmentation des taux d'ALT sérique et un patient (0,2 %) a cessé de le prendre en raison d'une hausse des taux d'ALT et d'aspartate aminotransférase (AST).

Les valeurs d'ALT sériques doivent être surveillées périodiquement et l'interruption du traitement par FERRIPROX doit être envisagée en cas d'augmentation persistante des taux d'ALT sérique.

### **Immunitaire**

Dans la mesure où FERRIPROX peut être associé à une neutropénie et à une agranulocytose, l'instauration d'un traitement chez les patients immunodéprimés ne devrait donc être envisagée que si les bienfaits l'emportent sur les risques encourus.

Interrompre le traitement par FERRIPROX si une infection apparaît et surveiller le NAN plus fréquemment.

Recommander aux patients traités par FERRIPROX d'arrêter immédiatement le traitement et de consulter leur médecin devant tout symptôme indicateur d'une infection.

### **Neurologique**

Des troubles neurologiques, notamment des symptômes cérébelleux, une diplopie, un nystagmus latéral, un ralentissement psychomoteur, des mouvements anormaux des mains et une hypotonie axiale ont été observés chez deux enfants ayant reçu environ deux fois et demie la dose maximale recommandée pendant plusieurs mois, mais ont également été observés avec des doses standard de défériprone. Les troubles neurologiques se sont atténués après l'arrêt du traitement

par FERRIPROX.

### ***Populations particulières***

**Femmes enceintes :** Les femmes enceintes n'ont fait l'objet d'aucune étude et la quantité de données cliniques pertinentes est limitée. Dans le cadre d'études menées chez l'animal, l'administration de déféripone pendant l'organogenèse a causé la mort d'embryons et des malformations à des doses inférieures à la posologie clinique équivalente chez l'humain (voir TOXICOLOGIE).

La déféripone est contre-indiquée chez les femmes enceintes. Il faut recommander aux femmes en âge de procréer d'éviter une grossesse. Il faut conseiller à ces femmes de prendre des mesures contraceptives très efficaces et d'interrompre immédiatement la prise de FERRIPROX en cas de grossesse ou si elles prévoient devenir enceintes.

**Femmes qui allaitent :** Aucune étude n'a été menée pour déterminer le niveau d'excrétion de déféripone dans le lait humain. Aucune étude de reproduction prénatale ou postnatale n'a été menée chez les animaux. La déféripone est contre-indiquée durant l'allaitement. Si un traitement est inévitable, l'allaitement doit être interrompu.

**Pédiatrie (1 à 15 ans) :** FERRIPROX a été étudié chez 222 enfants participant à des essais cliniques, dont 61 enfants de moins de six ans. On a signalé une fréquence plus élevée de baisse du nombre de neutrophiles ( $p = 0,001$ ), de neutropénie ( $p = 0,17$ ), d'augmentation des taux d'alanine aminotransférase ( $p = 0,05$ ) et du nombre de cas d'agranulocytose ( $p = 0,28$ ) chez les enfants de moins de six ans par rapport aux patients plus âgés.

### **Insuffisance hépatique**

Il n'existe aucune donnée relative à l'utilisation de FERRIPROX chez les patients présentant une insuffisance hépatique. La prudence s'impose chez les patients présentant une dysfonction hépatique, car la déféripone est métabolisée par le foie. Il faut surveiller étroitement les enzymes hépatiques chez cette population de patients pendant un traitement par FERRIPROX. En cas de détérioration de la fonction hépatique, il y a lieu d'envisager l'arrêt du traitement par FERRIPROX.

### **Insuffisance rénale**

Une étude sur le profil pharmacocinétique de la déféripone chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou grave a démontré que l'exposition générale à la déféripone, d'après le  $C_{max}$  et l'ASC, n'est pas modifiée de façon importante par la présence ou la gravité de l'insuffisance rénale (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

### **Surveillance et épreuves de laboratoire**

Il y a lieu d'évaluer régulièrement l'efficacité à long terme du traitement par FERRIPROX sur la surcharge en fer dans l'organisme. Il est recommandé de surveiller les taux de ferritine sérique tous les deux à trois mois et les concentrations de fer dans le foie et le cœur chaque année, ou selon la situation clinique (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

### Nombre absolu de neutrophiles

Le nombre absolu de neutrophiles (NAN) doit être mesuré avant de commencer un traitement par FERRIPROX et il doit être surveillé chaque semaine pendant le traitement (voir les sections CONTRE-INDICATIONS et Hématologique ci-dessus).

### Fonction hépatique

Il faut évaluer la fonction hépatique avant de commencer un traitement par FERRIPROX. Il faut surveiller les taux d'ALT sérique périodiquement pendant le traitement par FERRIPROX. Les taux d'enzymes hépatiques des patients présentant une insuffisance hépatique doivent être mesurés régulièrement. Des mesures particulières doivent être prises afin de s'assurer que la chélation du fer est optimale chez les patients atteints d'hépatite C. Chez ces patients, une surveillance étroite des enzymes hépatiques et de l'histologie du foie est recommandée.

### Concentration plasmatique en zinc

Il est recommandé de surveiller la concentration plasmatique du  $Zn^{2+}$  et de fournir un apport complémentaire au patient en cas de carence.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés lors du traitement par FERRIPROX dans le cadre d'essais cliniques étaient : chromaturie, nausées, douleurs abdominales, vomissements, arthralgie, augmentation des taux d'alanine aminotransférase et neutropénie. L'effet indésirable le plus grave signalé lors du traitement par FERRIPROX dans le cadre d'essais cliniques était l'agranulocytose ou une neutropénie grave, définie comme un nombre absolu de neutrophiles inférieur à  $0,5 \times 10^9/L$ , observée chez environ 2 % des patients. Des épisodes moins graves de neutropénie ont été signalés chez environ 6 % des patients (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Des arthropathies (notamment : arthralgie, arthrite et arthropathie) ont motivé l'arrêt du traitement par FERRIPROX chez 1,9 % des patients. Des symptômes gastro-intestinaux ont motivé l'arrêt du traitement par FERRIPROX chez 1,6 % des patients. L'excrétion du complexe fer-défériprone dans l'urine entraîne une chromaturie (une coloration rougeâtre/brun de l'urine), soit un effet normal et sans conséquences de FERRIPROX.

### **Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques**

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.*



## Étude LA16-0102

Les effets indésirables décrits au Tableau 1 ci-dessous reflètent les données sur l'innocuité issues de l'étude LA16-0102, un essai contrôlé et randomisé qui a comparé les effets de FERRIPROX sur 29 patients pendant une durée médiane de 359 jours aux effets de la déféroxamine sur 32 patients pendant une durée médiane de 365 jours. La posologie de départ de FERRIPROX était de 75 mg/kg/jour et a été augmentée graduellement à 100 mg/kg/jour sur une période d'environ 8 semaines. Pendant l'étude, la dose moyenne de FERRIPROX était de 92 mg/kg/jour. Les effets indésirables avec une fréquence de  $\geq 10\%$  pour les groupes de traitement par FERRIPROX ou la déféroxamine sont présentés.

**Tableau 1 : Effets indésirables signalés chez  $\geq 10\%$  des sujets dans les groupes sous FERRIPROX ou sous déféroxamine pendant l'étude LA16-0102**

Classe de système organique Terme privilégié	FERRIPROX n sujets exposés = 29	Déféroxamine n sujets exposés = 32
	N sujets (%)	N sujets (%)
<b>Affections oculaires</b>	<b>3 (10)</b>	<b>4 (13)</b>
Conjonctivite	3 (10)	4 (13)
<b>Affections gastro-intestinales</b>	<b>20 (69)</b>	<b>14 (44)</b>
Nausées	11 (38)	0 (0)
Douleur abdominale haute	9 (31)	3 (9)
Vomissement	9 (31)	5 (16)
Diarrhée	7 (24)	2 (6)
Gêne abdominale	4 (14)	1 (3)
Douleur abdominale	4 (14)	4 (13)
Gêne épigastrique	4 (14)	3 (9)
Éructation	4 (14)	0 (0)
Douleur dentaire	3 (10)	4 (13)
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	<b>5 (17)</b>	<b>4 (13)</b>
Asthénie	3 (10)	4 (13)
Douleur thoracique	3 (10)	0 (0)
<b>Infections et infestations</b>	<b>19 (66)</b>	<b>22 (69)</b>
Pharyngite	7 (24)	12 (38)
Rhinite	6 (21)	5 (16)
Infection virale	6 (21)	9 (28)

	<b>FERRIPROX</b> n sujets exposés = 29	<b>Déféroxamine</b> n sujets exposés = 32
<b>Classe de système organique</b>		
<b>Terme privilégié</b>	<b>N sujets (%)</b>	<b>N sujets (%)</b>
Gastro-entérite	3 (10)	5 (16)
Abcès dentaire	3 (10)	2 (6)
Infection vaginale	3 (10)	2 (6)
Nasopharyngite	2 (7)	7 (22)
<b>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</b>	<b>4 (14)</b>	<b>7 (22)</b>
Réaction post-transfusionnelle	4 (14)	4 (13)
Réaction allergique à la transfusion	0 (0)	4 (13)
<b>Investigations</b>	<b>21 (72)</b>	<b>16 (50)</b>
Poids augmenté	12 (41)	6 (19)
Alanine aminotransférase augmentée	11 (38)	5 (16)
Aspartate aminotransférase augmentée	6 (21)	1 (3)
Onde T inversée à l'électrocardiogramme	6 (21)	0 (0)
Globules blancs diminués	5 (17)	6 (19)
Gamma-glutamyltransférase augmentée	4 (14)	2 (6)
Anomalie de la repolarisation à l'électrocardiogramme	3 (10)	0 (0)
Neutrophiles diminués	1 (3)	4 (13)
Poids abaissé	1 (3)	9 (28)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	<b>9 (31)</b>	<b>0 (0)</b>
Appétit augmenté	9 (31)	0 (0)
<b>Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</b>	<b>16 (55)</b>	<b>17 (53)</b>
Dorsalgie	12 (41)	15 (47)
Arthralgie	8 (28)	4 (13)
Myalgie	3 (10)	2 (6)
<b>Affections du système nerveux</b>	<b>15 (52)</b>	<b>16 (50)</b>
Céphalée	14 (48)	16 (50)

Classe de système organique Terme privilégié	FERRIPROX n sujets exposés = 29	Déféroxamine n sujets exposés = 32
	N sujets (%)	N sujets (%)
Sensation vertigineuse	2 (7)	4 (13)
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>	<b>3 (10)</b>	<b>3 (9)</b>
Dysménorrhée	3 (10)	3 (9)
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	<b>0 (0)</b>	<b>6 (19)</b>
Toux	0 (0)	6 (19)
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	<b>5 (17)</b>	<b>3 (9)</b>
Dermite de contact	3 (10)	1 (3)
Urticaire	3 (10)	2 (6)

- Les effets indésirables sont codés en utilisant le système de classement MedDRA, version 13.0.

### Étude LA36-0310

L'étude prospective LA36-0310 consistait à analyser des données provenant d'études évaluant l'efficacité de FERRIPROX. L'innocuité du médicament n'a pas été analysée dans le cadre de l'étude LA36-0310.

### Base de données regroupées sur l'innocuité

L'innocuité de FERRIPROX a été évaluée à partir des données obtenues au sein d'une population composée de 642 patients traités par FERRIPROX ayant participé à 11 études cliniques à un seul groupe ou contrôlées par traitement actif auprès desquels des données d'innocuité ont été recueillies.

Le Tableau 2 ci-dessous présente les effets indésirables du médicament survenus chez au moins 1 % des patients dans la base de données regroupées sur l'innocuité de FERRIPROX.

**Tableau 2 : Effets indésirables du médicament survenus chez  $\geq 1$  % des 642 patients traités par FERRIPROX dans la base de données regroupées sur l'innocuité**

Système organique Terme privilégié	Pourcentage des patients
<b>AFFECTIONS HÉMATOLOGIQUES ET DU SYSTÈME LYMPHATIQUE</b>	
Neutropénie	6,2
Agranulocytose ou neutropénie sévère	1,7
<b>AFFECTIONS GASTRO-INTESTINALES</b>	
Nausées	12,6
Douleur/gêne abdominale	10,4
Vomissement	9,8

Diarrhée	3,0
Dyspepsie	2,0
<b>INVESTIGATIONS</b>	
Alanine aminotransférase augmentée	7,5
Neutrophiles diminués	7,3
Poids augmenté	1,9
Aspartate aminotransférase augmentée	1,2
<b>TROUBLES DU MÉTABOLISME ET DE LA NUTRITION</b>	
Appétit augmenté	4,0
Appétit diminué	1,1
<b>AFFECTIONS MUSCULO-SQUELETTIQUES ET DU TISSU CONJONCTIF</b>	
Arthralgie	9,8
Dorsalgie	2,0
Extrémités douloureuses	1,9
Arthropathie	1,4
<b>AFFECTIONS DU SYSTÈME NERVEUX</b>	
Céphalée	2,5
<b>AFFECTIONS DES VOIES URINAIRES</b>	
Chromaturie	14,6

### Résultats hématologiques et biologiques anormaux

Les études cliniques révèlent que 7,5 % des 642 sujets traités par FERRIPROX ont présenté une augmentation des taux d'alanine aminotransférase sérique (ALT). Ces manifestations étaient généralement passagères. Quatre (0,6 %) sujets traités par FERRIPROX ont cessé de prendre leur médicament en raison d'une augmentation des taux d'ALT sérique et un sujet (0,2 %) a cessé de le prendre en raison d'une hausse des taux d'ALT et d'AST.

### Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

Les effets indésirables supplémentaires suivants ont également été signalés chez les patients traités par FERRIPROX. Comme il s'agit d'effets signalés à titre volontaire par une population de patients de taille imprécise, il n'est pas toujours possible d'évaluer leur fréquence avec fiabilité ni d'établir un lien de causalité entre leur survenue et l'exposition au médicament.

**Affections hématologiques et du système lymphatique :** agranulocytose, y compris des cas mortels, thrombocytose et pancytopenie.

**Affections cardiaques :** fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque.

**Affections congénitales, familiales et génétiques :** hypospadias, anomalies congénitales.

**Affections oculaires :** diplopie, œdème papillaire, toxicité rétinienne.

**Affections gastro-intestinales :** entérocolite, hémorragie rectale, ulcère gastrique, pancréatite, augmentation de volume de la glande parotide.

**Troubles généraux et réactions au site d'administration :** frissons, fièvre, œdème périphérique, défaillance multiviscérale.

**Affections hépatobiliaires :** ictère, hépatomégalie.

**Affections du système immunitaire :** choc anaphylactique, hypersensibilité.

**Infections et infestations :** infection cutanée à cryptocoque, encéphalite entérovirale, pharyngite, pneumonie, septicémie, furoncle, hépatite infectieuse, éruption pustuleuse, abcès sous-cutané.

**Investigations :** bilirubinémie augmentée, créatine phosphokinase sanguine augmentée.

**Troubles du métabolisme et de la nutrition :** acidose métabolique, déshydratation.

**Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif :** myosite, chondropathie, trismus.

**Affections du système nerveux :** syndrome cérébelleux, hémorragie au niveau cérébral, convulsions, troubles de la démarche, pression intracrânienne augmentée, troubles psychomoteurs, syndrome pyramidal, somnolence.

**Affections psychiatriques :** bruxisme, dépression, trouble obsessionnel compulsif.

**Affections du rein :** glycosurie, hémoglobinurie.

**Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** syndrome de détresse respiratoire aiguë, épistaxis, hémoptysie, embolie pulmonaire.

**Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** hyperhidrose, œdème périorbital, réaction de photosensibilité, prurit, urticaire, éruption cutanée, maladie de Henoch-Schönlein.

**Affections vasculaires :** hypotension, hypertension.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Interactions médicament-médicament**

#### Médicaments associés avec la neutropénie ou l'agranulocytose

Éviter l'utilisation concomitante de FERRIPROX et d'autres médicaments susceptibles de provoquer une neutropénie ou une agranulocytose (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

#### Inhibiteurs et inducteurs de l'UDP glucuronosyl transférase (UGT)

La déféripone est principalement métabolisée en 3-*O*-glucuronide. Selon les résultats d'études *in vitro*, la glucuronidation est principalement catalysée par l'UDP glucuronosyl transférase 1A6. L'exposition à la déféripone peut être accrue en présence d'un inhibiteur de l'UGT1A6 (voir

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique). Cependant, la pertinence clinique d'une association de FERRIPROX et d'un inhibiteur de l'UGT1A6 (par exemple : acétaminophène, probénécide et acide valproïque) ou d'un inducteur (par exemple : oméprazole, phénobarbital, carbamazépine) n'a pas été établie. Surveiller étroitement chez les patients la survenue d'effets indésirables qui pourraient nécessiter un ajustement à la baisse de la posologie ou une interruption du traitement lorsque FERRIPROX est administré en association avec un inhibiteur de l'UGT1A6.

#### Cations polyvalents

L'utilisation concomitante de FERRIPROX, de suppléments minéraux et d'antiacides contenant des cations polyvalents n'a pas été étudiée. Puisque la déféripone a le potentiel de se lier aux cations polyvalents (notamment le fer, l'aluminium et le zinc), son utilisation concomitante peut entraîner une baisse de l'absorption de la déféripone et des suppléments minéraux. Il est recommandé de prendre FERRIPROX à au moins quatre heures d'intervalle avec d'autres médicaments (comme les antiacides) ou des suppléments contenant des cations polyvalents (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

#### **Interactions médicament-aliment**

L'administration de FERRIPROX avec de la nourriture à des volontaires sains a entraîné une baisse de 38 % du  $C_{max}$  de la déféripone et de 10 % de l'ASC (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique). FERRIPROX peut être pris avec ou sans nourriture.

### **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

#### **Considérations posologiques**

- L'action de FERRIPROX pour réduire la quantité de fer dans l'organisme est directement influencée par la dose et le degré de la surcharge ferrique (charge ferrique existante et apport ferrique [fer post-transfusionnel et absorption gastro-intestinale du fer]).
- Il y a lieu d'évaluer régulièrement l'efficacité à long terme du traitement par FERRIPROX sur la surcharge en fer dans l'organisme. Il est recommandé de surveiller les taux de ferritine sérique tous les deux à trois mois et les concentrations de fer dans le foie et le cœur chaque année, ou selon la situation clinique.
- Les ajustements de dose doivent être adaptés en fonction de la réponse individuelle et des objectifs thérapeutiques (maintien ou réduction de la charge en fer) de chaque patient. Il y a lieu d'envisager une diminution de la dose lorsque les taux de ferritine sérique sont près de la normale.

#### **Posologie recommandée et modification posologique**

La dose recommandée de FERRIPROX est de 25 à 33 mg/kg de poids corporel, administrée par voie orale trois fois par jour, à raison d'une dose quotidienne totale de 75 à 100 mg/kg de poids corporel.

FERRIPROX peut être pris avec ou sans nourriture. L'administration de FERRIPROX au moment du repas pourrait atténuer les nausées. Il convient de diminuer la dose de FERRIPROX pendant une ou deux semaines chez les patients présentant des malaises gastro-intestinaux comme des nausées, des vomissements et des douleurs abdominales.

Prendre FERRIPROX à au moins quatre heures d'intervalle avec d'autres médicaments ou suppléments contenant des cations polyvalents comme le fer, l'aluminium ou le zinc (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose de FERRIPROX en présence d'insuffisance rénale. Il n'existe aucune donnée relative aux patients dialysés atteints d'insuffisance rénale terminale.

La posologie par kilogramme de poids corporel des comprimés de FERRIPROX doit être calculée au demi-comprimé le plus proche. Pour obtenir une dose d'environ 75 mg/kg/jour, utiliser le nombre de comprimés suggéré dans les tableaux suivants en fonction du poids corporel du patient.

**Tableau 3 : Tableau des posologies des comprimés FERRIPROX à 500 mg**

Poids corporel (kg)	Dose quotidienne totale (mg)	Dose (mg, trois fois par jour)	Nombre de comprimés à 500 mg* (trois fois par jour)
20	1 500	500	1,0
30	2 250	750	1,5
40	3 000	1 000	2,0
50	3 750	1 250	2,5
60	4 500	1 500	3,0
70	5 250	1 750	3,5
80	6 000	2 000	4,0
90	6 750	2 250	4,5

\* arrondi au demi-comprimé le plus proche

**Tableau 4 : Tableau des posologies des comprimés FERRIPROX à 1000 mg**

Poids corporel (kg)	Dose quotidienne totale (mg)	Nombre de comprimés à 1000 mg*		
		Matin	Midi	Soir
20	1 500	0,5	0,5	0,5
30	2 250	1,0	0,5	1,0
40	3 000	1,0	1,0	1,0
50	3 750	1,5	1,0	1,5
60	4 500	1,5	1,5	1,5
70	5 250	2,0	1,5	2,0
80	6 000	2,0	2,0	2,0
90	6 750	2,5	2,0	2,5

\* arrondi au demi-comprimé le plus proche

La posologie par kilogramme de poids corporel de la solution buvable de FERRIPROX doit être calculée aux 2,5 mL les plus proches. Pour obtenir une dose d'environ 75 mg/kg/jour, utiliser le nombre de millilitres suggéré dans le tableau suivant en fonction du poids corporel du patient.

**Tableau 5 : Tableau des posologies de la solution buvable de FERRIPROX à 100 mg/mL**

Poids corporel (kg)	Dose quotidienne totale (mg)	Dose (mg, trois fois par jour)	mL de solution buvable* (trois fois par jour)
20	1 500	500	5,0
30	2 250	750	7,5
40	3 000	1 000	10,0
50	3 750	1 250	12,5
60	4 500	1 500	15,0
70	5 250	1 750	17,5
80	6 000	2 000	20,0
90	6 750	2 250	22,5

\* arrondi aux 2,5 mL les plus proches

### Dose oubliée

Si le patient oublie de prendre une dose de ce médicament, il doit la prendre dès que possible. Cependant, si l'heure de la prochaine dose approche, la dose oubliée ne doit pas être prise et le patient doit reprendre le schéma posologique habituel. Il ne doit pas doubler ni augmenter la dose suivante pour se rattraper.

### SURDOSAGE

Il n'existe aucun antidote spécifique du FERRIPROX en cas de surdose.

Une surdose prolongée (environ deux fois et demie la dose maximale recommandée) est associée à des effets neurologiques indésirables, notamment des symptômes cérébelleux, une diplopie, un nystagmus latéral, un ralentissement psychomoteur, des mouvements anormaux des mains et une hypotonie axiale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Les troubles neurologiques se sont atténués après l'arrêt de la prise de FERRIPROX.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

### MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

#### Mode d'action

La déféripone est un chélateur du fer présentant une affinité pour les ions ferriques (fer III). Elle s'y lie en complexes neutres selon un rapport molaire de 3:1 (déféripone:fer). La déféripone a moins d'affinité pour les ions métalliques comme le cuivre, l'aluminium, le zinc et les ions ferreux (fer II) que pour les ions ferriques.

#### Pharmacodynamique

Le volume d'excrétion de fer induite par la déféripone dans l'organisme est lié à la dose de déféripone et est également influencé par la charge ferrique existante.



## Pharmacocinétique

**Absorption :** La déféripone est rapidement absorbée au niveau de la partie supérieure du tractus gastro-intestinal. Elle est présente dans le sang de cinq à dix minutes après son administration orale. Après l'administration d'une dose unique de déféripone à 1 500 mg (environ 21,6 mg/kg) à des sujets sains et à jeun, la déféripone a atteint en moyenne une concentration sérique maximale ( $C_{\max}$ ) de 20  $\mu\text{g/mL}$  alors que l'aire sous la courbe de concentration en fonction du temps (ASC) était de 53  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ . Les concentrations sériques maximales ont été atteintes environ une heure après l'administration d'une dose unique à des sujets à jeun et jusqu'à deux heures après l'administration chez les sujets ayant pris un repas. L'administration avec de la nourriture a entraîné une baisse de 38 % du  $C_{\max}$  de la déféripone et de 10 % de l'ASC. Après l'administration d'une dose unique de 33 mg/kg à des sujets sains et à jeun, en moyenne, le  $C_{\max}$  était de 35  $\mu\text{g/mL}$  et l'ASC<sub>0-t</sub> était de 93  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ . Les concentrations sériques maximales de déféripone ont été atteintes en moyenne à environ 0,8 heure, suivies d'une décroissance pluriexponentielle. L'exposition à la déféripone est proportionnelle à la dose dans une fourchette posologique de 22 à 50 mg/kg (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).

Il existe peu de données de pharmacocinétique sur les patients présentant une surcharge en fer. Chez quatre patients adultes présentant une surcharge en fer et une cirrhose confirmée par biopsie, le  $C_{\max}$  s'établissait en moyenne à 11  $\mu\text{g/mL}$  et l'ASC<sub>t</sub> à 33  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  après l'administration d'une dose de 25 mg/kg à l'équilibre (25 mg/kg trois fois par jour) à la suite d'un déjeuner normal. Après un retard initial de l'absorption, les concentrations sériques de déféripone ont augmenté de façon constante pour atteindre une concentration maximale environ deux heures après l'administration de la dose. Chez les patients présentant une surcharge en fer, les concentrations sériques de déféripone étaient inférieures à celles des sujets sains.

**Métabolisme :** La majorité d'une dose orale de déféripone est métabolisée en 3-*O*-glucuronide, un métabolite sans pouvoir de liaison avec le fer. Des données *in vitro* démontrent que la conjugaison est catalysée principalement par l'UGT1A6. Le 3-*O*-glucuronide atteint sa concentration sérique maximale environ trois à quatre heures après l'administration de déféripone chez les sujets sains et les patients présentant une surcharge en fer. L'exposition générale au métabolite 3-*O*-glucuronide était de 1,4 à 2 fois plus importante (sur une base molaire) que celle de la molécule mère chez les patients présentant une surcharge en fer.

**Distribution :** Le volume de distribution de la déféripone est d'environ 1 L/kg chez les sujets sains et de 1,6 L/kg chez les patients présentant une surcharge en fer. La liaison aux protéines plasmatiques *in vitro* de la déféripone est d'environ 14 % (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).

**Excrétion :** Au-delà de 90 % de la déféripone est éliminée du plasma dans les huit heures après son ingestion. Entre 75 à 90 % du médicament administré par voie orale est récupéré dans l'urine durant les 24 premières heures, principalement sous forme de glucuronide, et environ 5 % sous forme de déféripone libre. Chez les volontaires sains et à jeun, la demi-vie d'élimination est d'environ 1,8 heures pour la déféripone et de 2,5 heures pour le métabolite glucuronide (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique).

**Interactions médicament-médicament :** Les interactions médicament-médicament avec un inducteur ou un inhibiteur de l'UGT1A6 n'ont pas été étudiées *in vivo*. Une étude *in vitro* sur des incubations des supersomes exprimant l'UGT1A6 humaine a révélé que le degré d'inhibition de la production de déféripone glucuronidée dépend de la dose d'acétaminophène (jusqu'à 33 %). L'oméprazole a favorisé la formation de déféripone glucuronidée (augmentation allant jusqu'à 43 %) dans des cultures d'hépatocytes humains.

*In vitro*, la déféripone à 400 µM (56 µg/mL) n'a inhibé aucun des enzymes du CYP450 évalués, soit les enzymes CYP3A4, 2D6, 2C9, 1A2, 2E1 et 1A1. Il est peu probable que des interactions médicament-médicament se produisent entre la déféripone et les médicaments métabolisés par les enzymes du cytochrome P450.

L'influence de l'âge, de la race, du sexe ou de l'obésité sur la pharmacocinétique de la déféripone n'a pas été établie.

### ***Populations particulières et états pathologiques***

**Pédiatrie :** La pharmacocinétique de la déféripone a été étudiée chez 7 enfants âgés de 11 à 18 ans présentant une thalassémie et une surcharge en fer (âge moyen =  $15 \pm 2,7$  ans; médiane = 16 ans). Ces patients suivaient un traitement à long terme par la déféripone et leur état était considéré comme étant à l'équilibre. Les concentrations du médicament ont été mesurées à la suite de l'administration d'une dose de déféripone de 25 mg/kg, après l'ingestion d'un déjeuner normal. L'exposition à la déféripone chez les enfants était en phase avec celle des patients adultes lorsque le médicament était administré après un repas. La déféripone a atteint une concentration sérique maximale environ 2 heures après son administration pour ensuite décliner avec une demi-vie de 1,8 heures, les concentrations de déféripone glucuronidée ont atteint un maximum après environ 3 heures et ont décliné avec une demi-vie de 2,0 heures. La pharmacocinétique n'a pas été étudiée chez les patients âgés de moins de 11 ans.

**Insuffisance hépatique :** La pharmacocinétique de la déféripone n'a pas été étudiée chez les sujets présentant une insuffisance hépatique.

**Insuffisance rénale :** Une étude de pharmacocinétique de la déféripone et de son métabolite 3-*O*-glucuronide a comparé l'effet d'une dose unique orale de FERRIPROX de 33 mg/kg chez des sujets présentant une insuffisance rénale et chez des sujets sains. L'insuffisance rénale n'a pas modifié l'exposition générale à la déféripone, exprimée par le  $C_{max}$  et l'ASC, de façon notable. Inversement, l'exposition générale au métabolite 3-*O*-glucuronide a augmenté de 1,3, 2,7 et 5,6 fois ( $ASC_{\infty}$ ) respectivement chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou grave comparativement aux sujets ayant une fonction rénale normale. L'insuffisance rénale a nettement réduit la clairance rénale de la déféripone et du métabolite 3-*O*-glucuronide. La majorité de la dose de FERRIPROX a été éliminée dans l'urine durant les 24 premières heures sous forme de métabolite 3-*O*-glucuronide, peu importe le degré de gravité de l'insuffisance rénale. Le profil pharmacocinétique de la déféripone chez les patients dialysés présentant une insuffisance rénale terminale n'a pas été étudié.

### **Étude approfondie de l'intervalle QT/QTc**

Une étude a été menée chez des sujets sains afin d'évaluer l'effet de doses orales uniques thérapeutiques (33 mg/kg) et suprathérapeutiques (50 mg/kg) de déféripone sur la durée des intervalles QT et QTc. La limite supérieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 95 % de la différence moyenne des moindres carrés de l'intervalle QTcF entre le placebo et l'une ou l'autre des doses s'établissait à < 10 millisecondes (ms) lors de toutes les évaluations après l'administration de la dose. Les différences moyennes les plus marquées de l'intervalle QTcF par rapport au placebo ont été rapportées à l'heure 2 de l'évaluation et s'établissaient à 3,0 ms (limite supérieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 95 % : 5,0 ms) pour la dose de 33 mg/kg et à 5,2 ms (limite supérieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 95 % : 7,2 ms) pour la dose de 50 mg/kg. Il a été conclu que la déféripone n'allonge pas l'intervalle QTc de façon notable.

La dose de déféripone de 33 mg/kg a été associée à une différence positive moyenne statistiquement significative de la fréquence cardiaque par rapport au placebo, avec une différence moyenne maximale de 4,9 bpm (battements par minute) (IC à 90 % de 3,2 à 6,6) à l'heure 3. La dose de déféripone de 50 mg/kg a été associée à augmentation statistiquement significative de la fréquence cardiaque de l'heure 2 à l'heure 10 inclusivement après l'administration de la dose, et à une différence moyenne maximale de 12,9 bpm (IC à 90 % de 10,8 à 15,0) par rapport au placebo à l'heure 4.

La dose de déféripone de 33 mg/kg a été associée à une baisse statistiquement significative de la tension artérielle systolique à l'heure 0,6 et à l'heure 2, avec une différence moyenne maximale de -3,0 mm Hg par rapport au placebo (IC à 90 % de -5,1 à -0,9). La dose de déféripone de 50 mg/kg a été associée à une baisse statistiquement significative de la tension artérielle systolique aux heures 1 à 6 inclusivement, avec une différence moyenne maximale de -4,4 mm Hg (IC à 90 % de -6,6 à -2,1) par rapport au placebo une heure après l'administration.

La dose de déféripone de 33 mg/kg a été associée à une baisse statistiquement significative de la tension artérielle diastolique aux heures 1, 2 et 6 après l'administration de la dose, avec une différence moyenne maximale de -3,2 mm Hg (IC à 90 % de -5,0 à -1,4) à l'heure 6 par rapport au placebo. La dose de déféripone de 50 mg/kg a été associée à une baisse statistiquement significative de la tension artérielle diastolique aux heures 1, 2 et 4 après l'administration de la dose, avec une différence moyenne maximale de -4,5 mm Hg (IC à 90 % de -6,4 à -2,7) à l'heure 4 par rapport au placebo.

### **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Entreposer à la température ambiante (de 15 à 30 °C).

Conserver en lieu sûr et hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour la solution buvable : À utiliser dans les 35 jours suivant l'ouverture.

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

### **Comprimés de FERRIPROX à 500 mg**

Les comprimés en forme de capsule sont blancs à blanc cassé et portent une rainure avec l'inscription « APO » et « 500 » d'un côté et sont lisses de l'autre. Les comprimés sont sécables en deux le long de la rainure. Chaque comprimé de 500 mg contient 500 mg de déféripone ainsi que les ingrédients inactifs suivants : noyau du comprimé : dioxyde de silicium colloïdal, stéarate de magnésium et cellulose microcristalline (M102); enrobage : cellulose d'hydroxypropylméthyl (2910), polyéthylène de glycol (3350) et dioxyde de titane. Le produit est offert en bouteilles de 100 comprimés.

### **Comprimés de FERRIPROX à 1000 mg**

Les comprimés en forme de capsule sont blancs à blanc cassé et portent une rainure avec l'inscription « APO » et « 1000 » d'un côté et sont lisses de l'autre. Les comprimés sont sécables en deux le long de la rainure. Chaque comprimé de 1000 mg contient 1000 mg de déféripone ainsi que les ingrédients inactifs suivants : noyau du comprimé : crospovidone, stéarate de magnésium et cellulose de méthyl (A15LV); enrobage : cellulose d'hydroxypropyl (LF), cellulose d'hydroxypropylméthyl (2910 E5), polyéthylène de glycol (8000) et dioxyde de titane. Le produit est offert en bouteilles de 50 comprimés.

### **Solution buvable FERRIPROX à 100 mg/mL**

Liquide transparent rouge orangé offert en bouteilles de 500 mL. Chaque mL de solution contient 100 mg de déféripone ainsi que les ingrédients inactifs suivants : arôme artificiel de cerise, glycérol, jaune soleil FCF, acide chlorhydrique, cellulose d'hydroxyéthyl (Type H Pharm), huile de menthe poivrée, eau purifiée et sucralose.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

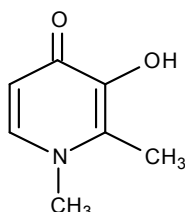
#### Substance pharmaceutique

Nom propre : déféripone

Nom chimique : 3-hydroxy-1,2-diméthylpyridine-4-one

Formule moléculaire et masse moléculaire : C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>; 139,15

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Solubilité : la déféripone est légèrement soluble dans le méthanol et l'éthanol, et très légèrement soluble dans l'acétone.

La solubilité aqueuse de la déféripone dans l'intervalle de pH de 1 à 7,5 est présentée au Tableau 6.

**Tableau 6 : Déféripone – Profil de solubilité aqueuse selon le pH**

Milieu	Valeur finale du pH	Solubilité [mg/mL]
Eau	5,7	14,3
HCl à 0,01N	2,0	16,0
HCl à 0,1 N	1,1	32,7
Liquide gastrique simulé (sans enzymes)	1,2	28,9
Solution tampon de phosphate à 0,05 M	2,5	17,1
Solution tampon de phosphate à 0,05 M	4,5	14,6
Solution tampon de phosphate à 0,05 M	6,0	13,9
Solution tampon de phosphate à 0,05 M	6,8	13,4
Solution tampon de phosphate à 0,05 M	7,2	13,8
Solution tampon de phosphate à 0,05 M	7,5	13,3

## ESSAIS CLINIQUES

L'efficacité de FERRIPROX a été évaluée dans le cadre de douze études cliniques : huit essais cliniques dont un (LA16-0102) est considéré comme déterminant, trois études à titre humanitaire et une étude commanditée par un investigateur. L'essai prospectif LA36-0310 est une analyse des données regroupées issues de ces douze essais évaluant l'efficacité de FERRIPROX chez les patients dépendants aux transfusions présentant une surcharge en fer (presque tous atteints de thalassémie) et pour lesquels de précédents traitements par des chélateurs du fer (déféroxamine ou déférasirox; surtout la déféroxamine) ont échoué en raison d'une réponse inadéquate ou d'une faible tolérance.

Les aspects démographiques des études LA16-0102 et LA36-0310 sont présentés au Tableau 7.

**Tableau 7 : Résumé des données démographiques des études LA16-0102 et LA36-0310**

Numéro de l'étude	Méthodologie de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (tranche d'âge)	Sexe H/F
LA16-0102	Essai clinique ouvert, randomisé et comparatif contrôlé par traitement actif	FERRIPROX : Posologie de départ à 25 mg/kg trois fois par jour, à raison d'une dose quotidienne totale de 75 mg/kg de poids corporel. La posologie a été augmentée à 28,3 mg/kg trois fois par jour environ quatre semaines après le début du traitement, et augmentée à nouveau à la dose d'entretien de 33,3 mg/kg trois fois par jour, à raison d'une dose quotidienne totale de 100 mg/kg environ huit semaines après le début du traitement.  Déféroxamine : 50 mg/kg/jour par perfusion sous-cutanée 5 à 7 jours par semaine.  Durée : 12 mois	FERRIPROX = 29  Déféroxamine = 32	FERRIPROX = 25,1 (18-32)  Déféroxamine = 26,2 (18-35)	FERRIPROX = 15 (52 %)/14 (48 %)  Déféroxamine = 16 (50 %)/16 (50 %)

Numéro de l'étude	Méthodologie de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (tranche d'âge)	Sexe H/F
LA36-0310	Essai prospectif avec analyse des données regroupées existantes	FERRIPROX : dose de 35 à 100 mg/kg/jour, administrée par voie orale sous forme de comprimé ou de solution.  Durée : jusqu'à 12 mois	747	(patients suivant une monothérapie)  Ferritine sérique = 20 (2, 76)  CHF = 19 (6, 52)  Valeurs T2* d'IRM = 25 (15, 32)	(patients suivant une monothérapie)  Ferritine sérique (236 patients) Femmes : 128 (54 %) Hommes : 108 (46 %) CHF (87 patients) Femmes : 45 (52 %) Hommes : 42 (48 %) Valeurs T2* d'IRM (+31 patients) Femmes : 16 (52 %) Hommes : 15 (48 %)

+ 29 des 31 (93,5 %) patients étaient issus de l'étude LA16-0102

### **LA16-0102**

L'étude LA16-0102 était un essai multicentrique, ouvert, randomisé de 12 mois contrôlé par traitement actif mené auprès de patients âgés de 18 à 36 ans dépendants des transfusions sanguines présentant une  $\beta$ -thalassémie majeure. Les sujets recevaient un traitement continu de chélation par la déféroxamine depuis au moins cinq ans et présentaient une valeur cardiaque T2\* d'imagerie par résonance magnétique (IRM) anormale (< 20 millisecondes [ms]), sans être gravement anormale (> 8 ms), ainsi qu'une fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) supérieure à 56 % (mesurée par imagerie par résonance magnétique cardiovasculaire) et une fraction de raccourcissement ventriculaire gauche supérieure à 30 % (mesurée par échocardiogramme). Les patients ont été stratifiés dans le groupe de surcharge ferrique cardiaque modérée ( $\geq 8$  ms à < 14 ms) ou légère ( $\geq 14$  ms à < 20 ms) en fonction de leur valeur cardiaque initiale T2\* d'IRM et ont été randomisés dans deux groupes de traitement selon un rapport de 1:1. Le groupe de traitement par FERRIPROX a reçu une dose orale administrée trois fois par jour selon une posologie de 25 mg/kg pendant les quatre premières semaines, de 28,3 mg/kg pendant les quatre semaines suivantes et une dose d'entretien de 33,3 mg/kg pendant le reste de l'essai. Le deuxième groupe de traitement a continué le traitement par la déféroxamine à la dose de 50 mg/kg/jour administrée par perfusion sous-cutanée 5 à 7 jours par semaine. En tout, 61 patients ont été randomisés et traités par FERRIPROX (N = 29) selon une dose moyenne de 92 mg/kg/jour ou par la déféroxamine (N = 32) selon une dose moyenne de 43 mg/kg/jour pendant 5,7 jours par semaine.

La répartition démographique de départ selon l'âge, le sexe, la valeur cardiaque T2\* d'IRM et la concentration hépatique ferrique (CHF) était semblable d'un groupe à l'autre. Cependant, les taux initiaux de ferritine sérique étaient plus élevés au sein du groupe de patients traités par la déféroxamine (ferritine sérique = 2 795  $\mu$ g/L) par rapport aux patients traités par FERRIPROX (ferritine sérique = 1 790  $\mu$ g/L). Les patients sous FERRIPROX présentaient une valeur cardiaque T2\* d'IRM moyenne de départ de 13,6 ms et une CHF de 6,16 mg Fe/g de poids sec

(mg/g de poids sec), comparativement à 13,9 ms et 6,32 mg Fe/g de poids sec au sein du groupe de patients traités par la déféroxamine.

Le paramètre d'efficacité principal était la charge cardiaque en fer des sujets mesurée par la valeur cardiaque T2\* d'IRM. Une hausse des concentrations cardiaques en fer entraîne une baisse de la valeur cardiaque T2\* d'IRM. Une valeur cardiaque T2\* d'IRM inférieure à 20 ms signale une surcharge cardiaque en fer et des valeurs cardiaques T2\* inférieures sont associées à une aggravation de la surcharge en fer. Les paramètres d'efficacité secondaires étaient les taux de ferritine sérique et la CHF. La CHF a été mesurée à l'aide d'un biosusceptomètre à SQUID (interféromètre quantique supraconducteur). Le paramètre d'efficacité tertiaire était la FEVG mesurée par imagerie par résonance magnétique cardiovasculaire.

Une évaluation au 12<sup>e</sup> mois a révélé une amélioration de 3,5 ms (de 13,0 ms à 16,5 ms) de la valeur cardiaque T2\* d'IRM chez les patients traités par FERRIPROX, comparativement à une variation de 1,7 ms (de 13,3 ms à 15,0 ms) chez les patients traités par la déféroxamine, ce qui correspond à une augmentation de 27 % et de 13 % respectivement pour FERRIPROX et la déféroxamine. FERRIPROX a produit une amélioration de la valeur cardiaque T2\* d'IRM beaucoup plus importante que la déféroxamine ( $p = 0,02$ ).

Aucun écart important n'a été observé ( $p = 0,16$ ) entre les deux groupes de traitement en ce qui concerne la variation moyenne de la ferritine sérique au mois 12 par rapport aux valeurs de départ. De plus, la variation de la baisse moyenne de la CHF au mois 12 (0,61 mg/g de poids sec) entre les deux groupes n'était pas significative sur le plan statistique ( $p = 0,40$ ). Pour cette même période de 12 mois, la FEVG a augmenté par rapport à la valeur initiale de  $3,1 \pm 3,6$  en unités absolues (%) dans le groupe sous FERRIPROX, et de  $0,3 \pm 3,4$  en unités absolues (%) dans le groupe sous déféroxamine (différence entre les groupes;  $p$  nominal = 0,003). Les résultats du paramètre d'efficacité basé sur la valeur T2\* d'IRM sont présentés au Tableau 8. Les résultats du paramètre d'efficacité basé sur les taux de ferritine sérique, la CHF et la FEVG sont présentés au Tableau 9.



**Tableau 8 : LA16-0102 : Variation relative de la valeur T2\* d'IRM au mois 12 par rapport à la valeur de départ au sein des groupes de traitement par FERRIPROX et par la déféroxamine – population en intention de traiter**

T2* d'IRM	Début		12 mois	
	FERRIPROX [n = 29]	Déféroxamine [n = 32]	FERRIPROX [n = 29]	Déféroxamine [n = 31]
Moyenne géométrique (millisecondes) <sup>†</sup>	13,0	13,3	16,5	15,0
Coefficient de variation (%) <sup>§</sup>	32	30	38	39
Pourcentage par rapport au départ			127	113
Rapport des moyennes (%) <sup>  </sup>	98		112	
valeur p <sup>¶</sup>	0,77		0,02	

† La moyenne géométrique se définit comme étant l'antilogarithme de la moyenne des données logarithmiques.

§ Le coefficient de variation se définit comme étant  $\sqrt{[e^{\text{variance}}-1]}$ , la variance étant la moyenne de la variance sur une échelle logarithmique.

|| Le rapport des moyennes se définit comme étant la moyenne de FERRIPROX/moyenne de la déféroxamine. Au mois 12, le rapport est corrigé en fonction de la variation par rapport aux valeurs initiales entre les deux groupes de traitement en le divisant par 0,98.

¶ Le logarithme (T2\* d'IRM) entre les groupes de traitement par FERRIPROX et par la déféroxamine a été comparé en utilisant un test de T à deux échantillons.

**Tableau 9 : LA16-0102 : Variation des autres paramètres d'efficacité au mois 12 par rapport à la valeur de départ au sein des groupes de traitement par FERRIPROX et par la déféroxamine – population en intention de traiter**

Paramètre	Variation au mois 12 par rapport aux valeurs de départ		Différence entre les deux groupes de traitement (intervalle de confiance à 95 %)	Valeur p de la différence
	FERRIPROX	Déféroxamine		
Ferritine sérique moyenne (± écart-type) (µg/L) [N = nombre de sujets de l'étude]	-181 ± 826 (N = 29)	-466 ± 739 (N = 32)	285 (-116, 686)	0,16
CHF moyenne (± écart-type) (mg/g poids sec) [N = nombre de sujets de l'étude]	-0,93 ± 2,93 (N = 27)	-1,54 ± 2,49 (N = 30)	0,61 (-0,83, 2,05)	0,40
FEVG moyenne (écart-type) (%) [N = nombre de sujets de l'étude]	3,07 ± 3,58 (N = 29)	0,32 ± 3,38 (N = 31)	2,75 (0,95, 4,55)	0,003

## **LA36-0310**

Dans le cadre de l'étude LA36-0310, les données obtenues chez 747 patients ayant reçu un traitement par FERRIPROX ont été analysées aux fins de détermination de l'admissibilité. Les critères d'échec du traitement de chélation étaient basés sur une ou plusieurs mesures d'accumulation du fer au-delà d'une limite associée à un risque accru d'atteinte organique, notamment : un taux de ferritine sérique > 2 500 µg/L avant le début du traitement par FERRIPROX (critère principal); ou une concentration hépatique en fer (CHF) > 7 mg/g de poids sec; ou une surcharge cardiaque en fer mesurée par une valeur cardiaque T2\* d'IRM < 20 ms. Les résultats liés aux patients ayant reçu un traitement par FERRIPROX en association avec d'autres médicaments ont été exclus de cette analyse. Les critères d'analyse relatifs à la ferritine sérique, la CHF et la valeur cardiaque T2\* d'IRM ont été satisfaits par 236 patients, 87 patients et 31 patients respectivement. La plupart (29/31 [93,5 %]) des patients évalués en regard de la valeur cardiaque T2\* d'IRM étaient issus de l'étude LA16-0102.

Le traitement par FERRIPROX a été considéré comme un succès chez les patients qui ont présenté une baisse de  $\geq 20\%$  de la ferritine sérique après un an de traitement par rapport à la valeur initiale (paramètre d'efficacité principal). Les autres critères de succès (paramètres d'efficacité secondaires) étaient une diminution de  $\geq 20\%$  de la CHF après un an de traitement par rapport aux valeurs initiales ou une baisse de  $\geq 20\%$  de la valeur cardiaque T2\* d'IRM après un an de traitement par rapport aux valeurs initiales. Les taux de succès globaux ont été calculés en fonction de la proportion des patients chez qui le traitement a réussi. Pour qu'un traitement par FERRIPROX soit considéré comme un succès à l'égard d'un paramètre particulier, la limite inférieure de l'intervalle de confiance (IC) à 95 % du paramètre en question devait être supérieure à 20 %.

La dose de FERRIPROX administrée par voie orale sous forme de comprimé ou de solution variait de 35 à 100 mg/kg/jour. La majorité (77 %) des patients admissibles à une évaluation du paramètre d'efficacité principal ont reçu une dose de 75 mg/kg/jour; 18 % ont reçu une dose de 100 mg/kg/jour et 5 % ont reçu une dose  $\leq 50$  mg/kg/jour.

Le taux de succès lié à la ferritine sérique chez les patients traités par FERRIPROX en monothérapie s'établissait à 50 % (IC à 95 % de 43 % à 57 %). Les taux moyens de ferritine sérique ont diminué de 940 µg/L pendant l'année de traitement ( $p = 0,0001$ ), passant de 4 444 µg/L au départ à 3 503 µg/L à la dernière évaluation. Le taux de succès global relatif à la CHF était de 38 % (IC à 95 % de 28 % à 49 %). En regard de la CHF, la moyenne a baissé de 1,4 mg/g de poids sec pendant l'année de traitement ( $p = 0,09$ ), passant de 16,4 mg/g de poids sec au départ à 15,0 mg/g de poids sec à la dernière évaluation. Le taux de succès global relatif à la valeur cardiaque T2\* d'IRM était de 65 % (IC à 95 % de 45 % à 81 %). En ce qui a trait à la valeur cardiaque T2\* d'IRM, la moyenne a augmenté de 3,9 ms pendant l'année de traitement ( $p = 0,0001$ ), passant de 13,3 ms au départ à 17,2 ms à la dernière évaluation.

Les résultats d'analyse des sous-groupes étaient en phase avec l'analyse principale, c'est-à-dire, la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % était supérieure à 20 % pour tous les sous-groupes analysés en regard de l'âge, du sexe et de la région.

## **Études d'histoire naturelle**

Les données issues de deux études d'histoire naturelle (Piga A, 2003; Borgna-Pignatti C, 2006) corroborent l'efficacité clinique de FERRIPROX comme traitement d'une surcharge en fer causée par les transfusions associées au traitement de la thalassémie.

## **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**

### **Pharmacologie**

La déféripone est un chélateur du fer bidentate (III) actif par voie orale.

### **Pharmacodynamique**

#### *Pharmacodynamique primaire*

La déféripone présente une forte affinité pour le fer (III) ( $pFe^{+3} = 19,4$ ), et plus fortement pour les cations trivalents que pour les cations divalents selon l'ordre d'affinité suivant :  $Fe(III) > Al(III) > Cu(II) > Zn(II) > Fe(II)$ . Sa petite taille moléculaire, son absence d'ionisation à un pH physiologique et son coefficient de distribution octanol:eau ( $D_{7,4} = 0,19$ ) favorisent une absorption rapide dans l'intestin et la perméabilité cellulaire. Le chélateur de fer neutre présente une perméabilité cellulaire moindre ( $D_{7,4} = 0,001$ ), et l'augmentation de la captation du fer dans l'intestin par le complexe fer-déféripone ne s'est pas manifestée de façon marquée chez l'humain ni chez plusieurs autres espèces animales.

La déféripone inhibe l'absorption du fer et l'immobilise dans des cultures de cellules primaires, notamment des cultures de cardiomyocytes de rat, d'hépatocytes de rats et humains et de macrophages murins. La chélation du fer réduit les lésions provoquées par les radicaux libres induits par le fer mesurés par la dégradation oxydative du désoxyribose et de la peroxydation des lipides. De plus, elle offre une protection contre l'altération des complexes enzymatiques I-III de la chaîne respiratoire mitochondriale.

La déféripone accroît l'excrétion du fer chez plusieurs espèces, notamment la souris, le rat, la gerbille, le cobaye et le singe. De plus, elle retire le fer des reins, du pancréas et du foie chez les animaux présentant une surcharge en fer. Certains essais ont révélé une diminution de la surcharge ferrique cardiaque.

Une étude clinique menée chez des patients présentant une thalassémie et une surcharge en fer a révélé une relation dose-effet de la déféripone sur l'excrétion de fer dans l'urine sur 24 heures à des doses quotidiennes de 25 à 100 mg/kg. Des études sur la balance martiale chez des patients présentant une thalassémie et une surcharge en fer ont révélé une relation dose-effet de la déféripone sur l'excrétion de fer à des doses quotidiennes de 17 à 33 mg/kg trois fois par jour. La déféripone à la dose de 25 mg/kg administrée trois fois par jour a produit une élimination du fer suffisante pour atteindre un bilan de fer négatif ou pour neutraliser la surcharge en fer transfusionnelle continue chez la majorité des patients dépendants des transfusions sanguines.

### Pharmacodynamique secondaire

La déféripone peut produire des effets pharmacodynamiques secondaires parce qu'elle se lie au fer labile ou aux autres cations biologiquement importants (par exemple :  $Zn^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ), ce qui peut entraîner une déplétion des réserves de cations nécessaires à la fonction des métalloenzymes. Des études *in vivo* et *in vitro* ont révélé que la déféripone peut inhiber l'activité des enzymes suivants à des doses associées à l'exposition clinique : tyrosine hydroxylase, tryptophane hydroxylase, prolyle hydroxylase inductible en hypoxie, ribonucléotide réductase, déoxyhypusine hydroxylase, catéchol-*O*-méthyltransférase, LOX-1 du soja (un modèle humain de la 5-lipoxygénase) et hème cyclooxygénase dépendant du fer. L'inhibition de la ribonucléotide réductase des métalloenzymes ferriques sans hème est en phase avec les données de clastogénicité, de tératogénicité et d'atrophie des tissus proliférants. On a établi que la déféripone réduit les concentrations de zinc et déclenche l'apoptose dans les thymocytes murins.

### **Pharmacologie de l'innocuité**

L'administration de doses orales uniques allant jusqu'à 100 mg/kg de déféripone à des souris et à des rats a entraîné un ptialisme passager, alors que des doses plus élevées (300 à 600 mg/kg) ont altéré le comportement, la performance au test de la tige tournante, la température corporelle ainsi que l'évitement passif et la motilité. À des doses inférieures à la posologie clinique, la déféripone a pénétré la barrière hémato-encéphalique chez les rats et a interféré avec le métabolisme de la dopamine et de la sérotonine en produisant un effet inhibiteur sur la catéchol-*O*-méthyltransférase, la tyrosine hydroxylase et le tryptophane hydroxylase.

Chez les rats, des doses orales uniques allant jusqu'à 100 mg/kg de déféripone ont produit une augmentation du volume urinaire et de l'excrétion de sodium, de potassium et de chlore. Les taux des électrolytes sériques et la fonction rénale n'ont pas été étudiés.

La déféripone n'a eu aucun effet sur le courant dans les canaux potassiques hERG de cellules humaines, ni sur la fréquence cardiaque, la tension artérielle ou les formes d'ondes à l'ECG à des doses suprathérapeutiques lors d'une étude de toxicité orale de trois mois ou dans une étude d'innocuité pharmacologique à dose unique intraveineuse chez des singes cynomolgus.

Des doses orales uniques de 30 mg/kg et plus ont entraîné une augmentation proportionnelle à la dose des taux plasmatiques de corticostérone et d'aldostérone chez les rats. L'accroissement de la sécrétion d'ACTH était détectable à 300 mg/kg. Des études de durées variables ont démontré que l'administration prolongée de déféripone chez les rats entraîne une augmentation du poids des glandes surrénales et de l'hypophyse.

### **Pharmacocinétique**

Après l'administration de comprimés de FERRIPROX à 500 mg à la dose de 33 mg/kg et de 50 mg/kg à des volontaires sains, les concentrations sériques maximales moyennes ont été atteintes après environ 0,8 heure, suivie d'une décroissance pluriexponentielle. La demi-vie moyenne apparente d'élimination terminale était d'environ 1,8 heures et les valeurs d' $ASC_{0-t}$  se sont établies à 93 et à 148  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  pour les doses de 33 mg/kg et de 50 mg/kg, respectivement (voir le Tableau 10 ci-dessous).

L'exposition à la déféripone et à son métabolite 3-*O*-glucuronide était proportionnelle à la dose, c'est-à-dire qu'elle était 60 % plus élevée après l'administration d'une dose de déféripone de 50 mg/kg par rapport à la dose de 33 mg/kg. Les paramètres pharmacocinétiques relatifs à la  $T_{max}$ , à la demi-vie, à la clairance après l'administration orale (CL/F), et au volume de distribution apparent ( $V_z/F$ ) étaient semblables pour les deux groupes et les deux doses.

**Tableau 10 : Paramètres pharmacocinétiques moyens (écart-type) relatifs aux taux sériques de déféripone et de glucuronide chez les volontaires ayant reçu une dose unique à jeun**

Paramètres pharmacocinétiques	33 mg/kg (N = 46)	50 mg/kg (N = 48)
<b>Déféripone</b>		
$C_{max}$ (µg/mL)	34 (8,85)	54 (16,4)
$T_{max}$ (h) <sup>a</sup>	0,82 (0,32, 2,13)	0,82 (0,57, 4,07)
ASC <sub>0-t</sub> (µg·h/mL)	93 (17,4)	148 (22,1)
$t_{1/2}$ (h)	1,85 (0,31)	1,84 (0,25)
CL/F (L/h)	25 (5,58)	23 (4,57)
$V_z/F$ (L)	66 (15,4)	62 (14,9)
<b>Déféripone glucuronidée</b>		
$C_{max}$ (µg/mL)	35 (8,54)	51 (13,4)
$T_{max}$ (h) <sup>a</sup>	3,07 (1,39, 4,07)	3,07 (2,07, 6,07)
ASC <sub>0-t</sub> (µg·h/mL)	203 (44)	330 (75,2)
$t_{1/2}$ (h)	2,51 (0,52)	2,59 (0,24)

a. La  $T_{max}$  est exprimée par la médiane (minimum, maximum)

La déféripone est absorbée rapidement ( $T_{max} = 0,5-1,0$  h) et abondamment ( $F > 60$  %) dans le tractus gastro-intestinal supérieur après l'administration orale et elle est éliminée en fonction d'une demi-vie sérique d'environ 2,5 à 3 heures chez les rats et de 0,6 à 1,2 heures chez les singes. La liaison *in vitro* aux protéines plasmatiques est semblable chez l'humain, le rat et la souris, soit de  $14,6 \pm 2,6$  % dans la fourchette de taux de 10 à 400 µM (1,4 à 56 µg/mL) de déféripone.

Une étude de bilan massique chez les rats ayant reçu une dose orale de déféripone radiomarquée de 50 mg/kg a révélé une distribution large et rapide dans les tissus, notamment une accumulation dans l'urine, le foie, les reins, le cæcum, la thyroïde et les cornets nasaux. L'exposition était généralement plus élevée chez les femelles que chez les mâles. La clairance tissulaire était presque complète 72 heures plus tard, mais la radioactivité était encore détectable dans la thyroïde, l'urine, les cornets nasaux, le foie, l'épididyme (chez les mâles), les glandes préputiales (chez les femelles et ci-après), les glandes lacrymales intraorbitales, les glandes surrénales et la rate 168 heures après l'administration de la dose. La radioactivité a disparu presque entièrement après 72 heures, surtout par excrétion urinaire (> 60 %) et, en quantité minimale, dans la bile et dans les fèces ( $\leq 10$  %). La majorité de la radioactivité a été excrétée sous forme de métabolite 3-*O*-glucuronide pharmacologiquement inactif, soit le métabolite le plus abondant de la déféripone. Dans une moindre mesure, on a observé une excrétion de la molécule mère et du complexe déféripone-fer, ainsi que d'autres métabolites mineurs à raison de < 1 à 2 % de la dose administrée.

Le sexe ne semble pas influencer l'exposition, l'accumulation de déféripone ou du métabolite 3-O-glucuronide, ou la réduction de l'exposition de façon constante ou importante après une administration orale prolongée chez les rats et les singes cynomolgus. Cependant, l'exposition systémique était plus faible chez les rats et les singes présentant une surcharge en fer par rapport à ceux qui n'en présentaient pas.

## **TOXICOLOGIE**

### **Toxicité à court terme**

La dose létale médiane (DL<sub>50</sub>) de déféripone administrée par injection intrapéritonéale à des souris et des rats ne présentant pas de surcharge en fer s'est établie à 983 et 650 mg/kg, respectivement. Des convulsions ont précédé le décès chez les souris. La DL<sub>50</sub> orale était de 2 000 à 3 000 mg/kg chez les rats.

### **Toxicité subchronique et à long terme**

Dans le cadre d'une étude toxicologique de trois mois chez des rongeurs, une minorité de rats ayant reçu des suppléments de fer et 125 mg/kg de déféripone par voie orale deux fois par jour ont fait l'objet d'une euthanasie imprévue pendant le dernier deux-tiers de l'étude en raison d'une dégradation de leur état clinique et d'une baisse du nombre des globules rouges, de plaquettes et de globules blancs en circulation. L'examen au microscope a révélé une hypocellularité de la moelle osseuse, une dégénérescence et une nécrose centrolobulaires du foie ainsi qu'une déplétion lymphocytaire dans le cortex thymique. On a établi que la cause de décès était l'aplasie médullaire et une anémie non régénérative. La dose de 75 mg/kg deux fois par jour a été associée à des effets moins graves, alors que celle de 37,5 mg/kg deux fois par jour n'a présenté aucun effet de toxicité pertinent.

Dans le cadre d'une étude toxicologique de trois mois chez des primates, des singes ne présentant pas de surcharge en fer ont été euthanasiés en raison d'une détérioration de leur état physique après avoir reçu de la déféripone par voie orale pendant 42 à 50 jours, à raison de 125 mg/kg deux fois par jour et de 150 mg/kg deux fois par jour par la suite; les animaux ayant reçu une dose de 50 ou 100 mg/kg deux fois par jour (100 ou 200 mg/kg/jour) ont survécu au traitement comme prévu. On a observé une diminution modérée à grave du nombre de plaquettes, de réticulocytes et de globules blancs (de tout type) en circulation. Les taux de fer sérique ont également diminué. On a déterminé que la dégénérescence et la nécrose intestinales étaient la cause de morbidité, mais l'hypocellularité de la moelle osseuse, la déplétion cellulaire et la nécrose du thymus, de la rate et des ganglions lymphatiques, ainsi que la pathologie du foie étaient également importantes. La dose de 50 mg/kg deux fois par jour n'a produit aucun effet toxicologique pertinent.

Dans le cadre d'une étude toxicologique de 12 mois chez des rongeurs, après l'administration de déféripone à 150 ou 200 mg/kg/jour en deux doses fractionnées (75 ou 100 mg/kg deux fois par jour) à des rats avec et sans surcharge en fer, respectivement, 7 des 50 rats sans surcharge et 3 des 50 rats avec surcharge ont été retrouvés morts ou ont été sacrifiés à l'état moribond; ils

étaient gravement anémiques et présentaient une dégénérescence et une nécrose centrolobulaires légères à modérées. Les animaux chez lesquels un prélèvement sanguin a pu être effectué avant leur décès imprévu présentaient des taux élevés de bilirubine totale, d'aspartate aminotransférase ou d'alanine aminotransférase atteignant des niveaux jusqu'à 8, 4 et 14 fois supérieurs aux valeurs moyennes de leur groupe témoin respectif. Ces résultats pourraient être attribués à une hypoxie causée par une anémie grave (taux d'hémoglobine < 2,5 g/dl). Aucune anémie grave, avec ou sans dégénérescence ni nécrose centrolobulaire n'a été observée chez les survivants présentant ou non une surcharge en fer, ni de manifestation isolée de dégénérescence et de nécrose centrolobulaire. On a observé un renversement partiel de la baisse relativement faible du nombre de globules rouges et blancs chez les rats survivants pendant la période d'interruption du traitement de quatre semaines, et ce, après 12 mois de traitement; l'hypocellularité de la moelle osseuse s'est résorbée entièrement chez les rats présentant une surcharge en fer, mais partiellement chez les animaux ne présentant pas de surcharge en fer. Le poids moyen relatif des glandes surrénales et de l'hypophyse était significativement plus élevé chez les rats ne présentant pas de surcharge en fer et ayant reçu de la déféripone à 75 mg/kg deux fois par jour par rapport aux rats non traités ne présentant pas de surcharge en fer.

Dans le cadre d'une étude toxicologique de 12 mois chez des primates, on n'a observé aucun changement lié au traitement chez les singes ne présentant pas de surcharge en fer et ayant reçu une dose orale de déféripone à 75 mg/kg deux fois par jour. Une surcharge en fer entraîne une augmentation de l'activité sérique de l'ALT, ce que la déféripone pourrait avoir exacerbé.

### **Fécondité et reproduction**

La déféripone n'a produit aucun effet notable sur la fécondité ou la reproductivité des rats mâles et femelles ne présentant pas de surcharge en fer et ayant reçu une dose orale  $\leq 75$  mg/kg deux fois par jour avant et pendant l'accouplement (mâles) ou pendant le début de la gestation (femelles). À toutes les doses, on a observé un prolongement du cycle œstral des femelles (manifesté par le temps écoulé avant la confirmation de l'accouplement).

Des malformations des os et des tissus mous ont été observés chez des ratons et des lapereaux ayant reçu de la déféripone par voie orale pendant l'organogenèse à la dose évaluée la plus faible (25 mg/kg/jour chez les rattes; 10 mg/kg/jour chez les lapines). Ces doses correspondaient à 3 à 4 % de la dose maximale recommandée chez l'être humain (DMRH) en fonction de la surface corporelle. On n'a observé aucune toxicité maternelle à ces doses.

On a observé une augmentation de la létalité chez l'embryon et de la toxicité maternelle chez les lapines gravides ayant reçu 100 mg/kg/jour de déféripone par voie orale pendant l'organogenèse. Cette dose correspond à 32 % de la DMRH en fonction de la surface corporelle.

### **Génotoxicité**

La déféripone n'était pas mutagène dans les épreuves bactériennes de mutation réverse. Elle s'est avérée positive dans un test *in vitro* de mutagénicité sur des cellules de lymphome de souris L5178Y/TK+/-, en l'absence ou en présence d'activation métabolique. Un effet clastogène a été observé avec un test du micronoyau de moelle osseuse chez les souris sans surcharge en fer et après leur surcharge en fer. La fréquence des aberrations chromosomiques des lymphocytes

n'a pas été modifiée chez les patients présentant une thalassémie qui ont reçu un traitement par la déféripone ou la déféroxamine pendant les essais cliniques croisés.

### **Carcinogénicité**

La déféripone n'a pas fait l'objet d'études de cancérogénicité chez des rongeurs. Une étude toxicologique de 12 mois chez des rats a révélé une hyperplasie des glandes mammaires réversible chez les femelles de tous les groupes de traitements par la déféripone, en présence ou non de surcharge en fer. La fréquence des tumeurs mammaires (1 des 65 mâles, 1 des 65 femelles) chez les animaux traités par la déféripone n'était pas statistiquement différente de celle des groupes témoins.

### **RÉFÉRENCES**

1. Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, De Stefano P, Del Vecchio GC, Forni GL, Gamberini MR, *et al.* Cardiac morbidity and mortality in deferoxamine- or deferiprone-treated patients with thalassemia major. *Blood*. 2006;107(9):3733-7.
2. Galanello R. Deferiprone in the treatment of transfusion dependent thalassemia: a review and perspective. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2007;3(5):795-805.
3. Kontoghiorghe GJ. Design, properties, and effective use of the oral chelator L1 and other alpha-ketohydroxypyridines in the treatment of transfusional iron overload in thalassemia. *Ann N Y Acad Sci*. 1990;612:339-50.
4. Marshall R, Tricta F, Galanello R, Leoni G, Kirkland D, Minto S, *et al.* Chromosomal aberration frequencies in patients with thalassaemia major undergoing therapy with deferiprone and deferoxamine in a comparative crossover study. *Mutagenesis*. 2003;18(5):457-63.
5. Piga A, Gaglioti C, Fogliacco E, Tricta F. Comparative effects of deferiprone and deferoxamine on survival and cardiac disease in patients with thalassemia major: a retrospective analysis. *Haematologica*. 2003;88(5):489-96.
6. Porter JB, Morgan J, Hoyes KP, Burke LC, Huehns ER, Hider RC. Relative oral efficacy and acute toxicity of hydroxypyridin-4-one iron chelators in mice. *Blood*. 1990;76(11):2389-96.



## LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

### RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

#### PrFERRIPROX

Comprimés de défériprone, Ph.Eur.  
Solution buvable de défériprone, Ph.Eur.

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre FERRIPROX et à chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de FERRIPROX.

#### Mises en garde et précautions importantes

FERRIPROX peut provoquer une diminution importante et soudaine du nombre de neutrophiles. Certains patients prenant du FERRIPROX ont développé un nombre très faible de neutrophiles, un type de globules blancs qui aident à combattre les infections. Ce faible nombre se nomme neutropénie sévère ou agranulocytose. Elle peut mener à une infection grave pouvant être mortelle si elle n'est pas traitée.

Avant de commencer la prise de FERRIPROX, votre médecin vous prescrira une analyse sanguine pour vérifier votre nombre de neutrophiles. Vous subirez ce test chaque semaine pendant la durée de la prise de FERRIPROX. Si votre résultat est trop faible, vous devrez probablement subir ce test tous les jours jusqu'à votre récupération.

Si vous développez des signes d'infection, tels que de la fièvre, des frissons, des maux de gorge, des ulcères buccaux ou des symptômes pseudo-grippaux, arrêtez de prendre FERRIPROX et recherchez immédiatement une aide médicale. Présentez votre carte portefeuille au professionnel de la santé vous fournissant l'aide médicale. La carte contient des renseignements importants sur le médicament que vous prenez.

#### Pourquoi FERRIPROX est-il utilisé?

- FERRIPROX est utilisé pour traiter les patients atteints de syndromes de thalassémie et de surcharge ferrique dans leur organisme provenant des transfusions sanguines. Il est utilisé lorsque d'autres médicaments servant à traiter la surcharge ferrique (chélateurs) ne fonctionnent pas assez bien.

#### Comment FERRIPROX agit-il?

FERRIPROX élimine la surcharge ferrique dans l'organisme. Ce faisant, il protège votre corps contre les effets toxiques reliés au fer.

## **Quels sont les ingrédients de FERRIPROX?**

Ingrédient médicamenteux : déféripone

Ingrédients non médicamenteux :

Comprimés de FERRIPROX à 500 mg : cellulose d'hydroxypropylméthyl, cellulose microcristalline, dioxyde de silicium colloïdal, dioxyde de titane, polyéthylène de glycol, stéarate de magnésium.

Comprimés de FERRIPROX à 1000 mg : cellulose d'hydroxypropyl, cellulose d'hydroxypropylméthyl, cellulose de méthyl, crospovidone, dioxyde de titane, polyéthylène de glycol, stéarate de magnésium.

Solution buvable de FERRIPROX à 100 mg/mL : acide chlorhydrique, arôme artificiel de cerise, cellulose d'hydroxyéthyl, eau purifiée, glycérol, huile de menthe poivrée, jaune soleil FCF, sucralose.

## **FERRIPROX est offert sous les formes posologiques qui suivent :**

Comprimés : 500 mg ou 1000 mg

Solution buvable : 100 mg/mL

## **Ne prenez pas FERRIPROX si :**

- vous êtes allergique à la déféripone ou à l'un des ingrédients
- vous êtes enceinte ou allaitez
- votre nombre de neutrophiles est très faible. Votre médecin ne vous prescrira pas de FERRIPROX si votre quantité de neutrophiles est insuffisante.

## **Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre FERRIPROX, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.**

### **Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :**

- problèmes de foie
- hépatite C
- système immunitaire faible
- faible taux de zinc dans votre sang.

### **Autres mises en garde à connaître :**

- Si vous souffrez de neutropénie, évitez tout contact avec d'autres personnes. Cela peut aider à diminuer le risque d'infection.
- Si votre nombre de neutrophiles est très faible, il se peut que vous soyez traité à l'hôpital.
- Si vous souffrez d'anémie de Blackfan-Diamond, prendre FERRIPROX pourrait être dangereux. La prise de FERRIPROX n'est pas recommandée pour ces patients.
- FERRIPROX peut causer un cancer chez les rongeurs. Discutez avec votre médecin pour en savoir plus à ce sujet.

### **Mises en garde sur la grossesse, la contraception et l'allaitement**

- Si vous désirez tomber enceinte, discutez avec votre médecin de la meilleure façon de le faire.
- FERRIPROX peut nuire au bébé à naître. Si vous tombez enceinte en prenant du

FERRIPROX, informez immédiatement votre médecin.

**Les femmes prenant du FERRIPROX pouvant porter des enfants :**

- devraient utiliser un moyen de contraception hautement efficace;
- devraient éviter toute grossesse;
- devraient discuter avec leur médecin pour être avisées des meilleurs moyens pour éviter de tomber enceinte.

**Allaitement :**

- Il se peut que FERRIPROX passe dans le lait maternel. Décidez avec votre médecin si vous prendrez du FERRIPROX ou allaiterez. Vous ne devez pas faire les deux.

**Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez : médicaments; vitamines; minéraux; suppléments naturels; médicaments sans ordonnance ou produits alternatifs.**

**Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec FERRIPROX :**

- autres médicaments pouvant diminuer votre nombre de neutrophiles
- antiacides ou suppléments minéraux contenant du fer, de l'aluminium ou du zinc.  
Attendez au moins 4 heures avant de prendre ces derniers après avoir pris FERRIPROX.

FERRIPROX est prescrit par un médecin expérimenté pour traiter les patients atteints de thalassémie et qui ont une surcharge ferrique dans leur organisme. Prenez FERRIPROX selon les indications d'un médecin qualifié.

**Comment prendre FERRIPROX :**

- exactement comme votre médecin vous l'a prescrit
- ne changez pas votre dose, sauf si votre médecin vous le dit
- par la bouche
- avec ou sans nourriture.

Prendre FERRIPROX aux repas peut aider à réduire les nausées. Si vous souffrez de nausées, de vomissements ou de douleurs abdominales, le médecin pourrait diminuer votre dose pendant une à deux semaines.

**Comprimés :** La dose de FERRIPROX se calcule en arrondissant au demi-comprimé près. Coupez ou cassez les comprimés le long de la ligne de sécabilité.

**Solution buvable :** La dose de FERRIPROX se calcule en arrondissant au 2,5 mL près. Veuillez vous servir du gobelet-doseur inclus dans la boîte pour mesurer le volume prescrit. Lavez le gobelet-doseur après chaque utilisation.

**Dose recommandée :** de 25 à 33 mg/kg de poids corporel, trois fois par jour.

**Dose quotidienne totale :** de 75 à 100 mg/kg de poids corporel.

**Surdosage :**

Si vous croyez avoir pris trop de FERRIPROX, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

**Dose oubliée :**

Si vous oubliez une dose, prenez-la dès que vous vous en souvenez. S'il est presque temps de prendre votre prochaine dose, ne prenez pas la dose oubliée et continuez avec votre horaire régulier. N'essayez pas de rattraper ou de prendre deux doses en même temps pour compenser celle oubliée.

**Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à FERRIPROX?**

En prenant FERRIPROX, vous pourriez ressentir d'autres effets secondaires que ceux qui figurent sur cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé. Consultez également la rubrique « Mises en garde et précautions ».

Les effets secondaires les plus courants associés au FERRIPROX comprennent :

- nausées, douleurs abdominales, vomissements, maux d'estomac
- augmentation ou diminution de l'appétit, prise de poids
- maux de tête
- douleur aux articulations, aux bras, aux jambes, ou maux de dos.

FERRIPROX peut provoquer des résultats de tests sanguins anormaux. Votre médecin décidera du moment auquel il faudrait que vous effectuiez des analyses sanguines et interprétera ces résultats.

Votre urine peut devenir de couleur brun-rougeâtre; ce qui est dû au fer excrété par le corps et qui n'est pas nuisible.

Informez votre médecin si vous souffrez d'un effet secondaire qui vous tracasse et qui ne disparaît pas.

**Carte portefeuille**

Chaque fois que vous recevez un chargement de FERRIPROX, vous recevrez une carte portefeuille. Cette carte contient des renseignements de sécurité importants sur FERRIPROX.

- emportez cette carte avec vous

Si vous tombez malade ou consultez un professionnel de la santé :

- présentez la carte au professionnel de la santé vous fournissant l'aide médicale
- expliquez que la carte contient des renseignements importants sur le médicament que vous prenez.

<b>Effets secondaires graves et mesure à prendre</b>			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Si l'effet est sévère uniquement	Dans tous les cas	
<b>COURANT</b> <b>Faible nombre de neutrophiles, signes d'infection :</b> Fièvre, frissons, maux de gorge, ulcères buccaux, symptômes pseudo-grippaux			✓
<b>Effets secondaires neurologiques :</b> Tremblements, difficultés à marcher, vision double, contractions musculaires involontaires, problèmes de coordination des mouvements.		✓	

En cas de symptôme ou de malaise pénible non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

### **Signalement des effets secondaires**

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

#### **3 façons de signaler :**

- Faire une déclaration en ligne au MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>);
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345; ou
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :
  - Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789
  - Adresse postale : Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice de l'adresse : 0701E  
Ottawa (Ontario)  
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>).

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

### **Conservation :**

Entreposer à la température ambiante (de 15 à 30 °C).

N'utilisez pas FERRIPROX après la date de péremption indiquée sur l'étiquette après EXP.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour la solution buvable : À utiliser dans les 35 jours suivant l'ouverture. Gardez le gobelet-doseur avec la bouteille de solution buvable.

### **FERRIPROX Assist**

FERRIPROX est disponible uniquement par le programme **FERRIPROX Assist**. Le programme aidera à gérer le risque d'un faible nombre de globules blancs dans le sang chez les patients prenant du FERRIPROX.

#### **MÉDECIN**

Seuls les médecins inscrits au programme peuvent prescrire FERRIPROX.

#### **PHARMACIEN**

Seuls les pharmaciens inscrits au programme peuvent prescrire FERRIPROX.

Ils le font en vous envoyant le médicament. Dans chaque envoi, vous recevrez :

- une carte portefeuille
- un approvisionnement d'un mois de FERRIPROX. La solution buvable/les

- comprimés peuvent vous être envoyés :
- dans la bouteille produite par le fabricant
  - dans une bouteille préparée par le pharmacien
  - dans une combinaison des deux.
- Renseignements sur le médicament du patient
- peuvent venir sur des papiers imprimés séparés
  - peuvent être apposés à la bouteille du fabricant
  - s'il y a des changements à ces renseignements, vous recevrez les renseignements sur une feuille séparée. La feuille sera d'une couleur différente.

Si vous avez besoin de parler au pharmacien, composez le 1-844-347-7200 ou connectez-vous sur [ferriproxassist.ca](http://ferriproxassist.ca). Vous ne pouvez recevoir de conseils sur les médicaments que par téléphone.

#### PATIENT

FERRIPROX peut être prescrit uniquement aux patients inscrits au programme **FERRIPROX Assist**. Si vous avez besoin de plus de FERRIPROX pour une raison quelconque, comme un voyage, un déversement ou la perte de comprimés, composez le 1-844-347-7200 ou connectez-vous sur [ferriproxassist.ca](http://ferriproxassist.ca). L'approvisionnement se fait au cas par cas.

Pour obtenir plus de renseignements sur le programme **FERRIPROX Assist**, veuillez composer le 1-844-347-7200 ou connectez-vous sur [ferriproxassist.ca](http://ferriproxassist.ca).

#### Pour en savoir davantage au sujet de FERRIPROX :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php>) et le site Web du fabricant ([ChiesiCanada.ca](http://ChiesiCanada.ca)); ou vous pouvez l'obtenir en téléphonant au 1-866-949-0995.

Le présent dépliant a été rédigé par :  
Chiesi Canada Corp.  
200 Barnac Drive  
Toronto, Ontario  
M9L 2Z7

Dernière révision : 11 mars 2020