

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **pms-DEFEROXAMINE**

(mésylate de déféroxamine pour injection)

Poudre lyophilisée
Flacons de 500 mg et de 2 g

Chélateur du fer et de l'aluminium

PHARMASCIENCE INC.

6111 Avenue Royalmount., Suite 100

Montréal, Québec

H4P 2T4

Date de révision :

27 avril 2012

www.pharmascience.com

Numéro de contrôle de la présentation: 154696

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
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	12
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	13
SURDOSAGE.....	18
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	19
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	21
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	22
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	Error! Bookmark not defined.
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	Error! Bookmark not defined.
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	Error! Bookmark not defined.
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	24
TOXICOLOGIE	24
RÉFÉRENCES	25
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR..	Error! Bookmark not defined.

Pr pms-DEFEROXAMINE

(mésylate de déféroxamine pour injection)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Parentérale	Flacons de 500 mg et de 2 g de poudre lyophilisée	Aucun. <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur les Formes posologiques, la Composition et le Conditionnement.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

pms-DEFEROXAMINE (mésylate de déféroxamine) est indiqué pour :

- Intoxication ferrique aiguë.
- Surcharge chronique en fer secondaire au traitement de l'anémie par des transfusions sanguines répétées.
- Surcharge en aluminium diagnostiquée par le test à la déféroxamine (DFO).
- Surcharge chronique en aluminium chez les insuffisants rénaux traités par dialyse, en phase terminale de la maladie.

Dans les cas d'intoxication ferrique aiguë, le traitement par pms-DEFEROXAMINE est un traitement d'appoint, non de substitution. Il vient de compléter les mesures thérapeutiques standards suivantes :

- induction des vomissements
- lavage gastrique
- dégagement des voies respiratoires
- maîtrise de l'insuffisance vasculaire périphérique
- correction de l'acidose

Gériatrie (> 65 ans) :

Les études cliniques sur mésylate de déféroxamine ne comptaient pas suffisamment de sujets âgés de 65 ans ou plus pour qu'on puisse déterminer si ces derniers répondent au médicament différemment des sujets plus jeunes. Les rapports de pharmacovigilance laissent croire à une éventuelle tendance vers un risque accru de troubles oculaires chez les personnes âgées, et plus

précisément la survenue d'achromatopsie, de maculopathie et de scotome. Toutefois, le lien entre ces troubles oculaires et la dose demeure indéterminé. Malgré le très petit nombre de rapports reçus à cet effet, il se pourrait que certains patients âgés soient prédisposés aux troubles oculaires lorsqu'ils prennent mésylate de déféroxamine. Les rapports de pharmacovigilance évoquent aussi la possibilité d'un risque accru de surdité et de perte d'audition chez les personnes âgées (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). De façon générale, il faut être prudent au moment d'établir la posologie chez un patient âgé et entreprendre le traitement aux doses les plus faibles de l'éventail posologique, vu la fréquence plus élevée d'insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque, de maladie concomitante ou d'autre traitement médicamenteux dans cette population.

Pédiatrie (< 16 ans) :

On a établi que le traitement de la surcharge chronique en fer par mésylate de déféroxamine et la présence concomitante d'un faible taux de ferritine entraînent un retard de croissance chez l'enfant. En réduisant la dose de mésylate de déféroxamine administrée, la vitesse de croissance redevient, chez certains patients, ce qu'elle était avant l'institution du traitement.

En pédiatrie, le poids et la taille des enfants qui prennent pms-DEFEROXAMINE doivent être mesurés tous les trois mois (voir **MISES EN GARDE**).

CONTRE-INDICATIONS

Les patients qui présentent une hypersensibilité au mésylate de déféroxamine ou à l'un des ingrédients des composants du récipient, sauf si une désensibilisation est possible. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur les **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la monographie de produit.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Le traitement par mésylate de déféroxamine doit être entrepris et poursuivi par un médecin expérimenté dans le traitement de la surcharge en fer chronique causée par des transfusions sanguines.

Il faut toutefois noter que parfois, les signes et symptômes que l'on interprète comme étant des réactions indésirables sont, en fait, la manifestation d'une maladie sous-jacente (surcharge en fer ou en aluminium).

Comme c'est le cas pour tous les médicaments, mésylate de déféroxamine doit être conservé hors de la portée des enfants.

L'administration rapide de mésylate de déféroxamine par voie intraveineuse à une dose dépassant 15 mg/kg/h a entraîné des rougeurs cutanées, de l'urticaire, de l'hypotension et un état de choc (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Il ne faut pas donner de suppléments de vitamine C aux patients atteints d'insuffisance cardiaque parce que des anomalies de la fonction cardiaque peuvent se produire chez les patients qui ont une grave surcharge chronique en fer et qui sont traités par une association de mésylate de déféroxamine et de fortes doses de vitamine C (plus de 500 mg par jour) (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Oreille/nez/gorge

On a signalé des cas de surdité et des anomalies audiométriques chez des patients traités par du mésylate de déféroxamine, surtout lorsque les doses administrées étaient supérieures à celles qui sont recommandées ou **lorsque** le taux de ferritine sérique était faible. Dans plusieurs cas, les troubles de surdité ont disparu à l'arrêt du traitement, mais certains patients en ont gardé des séquelles. Les insuffisants rénaux chroniques traités par dialyse, dont le taux de ferritine sérique est bas, sont parfois plus sensibles aux effets indésirables.

Le risque de réactions indésirables est moindre lorsque le médicament est administré à de faibles doses. En cas de troubles de l'ouïe, arrêter momentanément le traitement par du mésylate de déféroxamine pour voir si les symptômes disparaissent. Si le traitement est ensuite repris à une dose réduite, augmenter la fréquence des examens audiologiques. Il faut toujours, après la manifestation d'une réaction indésirable, tenir compte du rapport avantages/risques lorsqu'on reprend le traitement par le mésylate de déféroxamine.

Endocrinien/métabolisme

Le mésylate de déféroxamine peut entraîner une baisse de la glycémie, ainsi que des taux de calcium et de sodium sériques. Le médicament peut également faire augmenter la coagulation sanguine. On recommande donc, dans la mesure du possible, de surveiller ces paramètres tout au long du traitement.

En outre, le traitement de la surcharge en aluminium peut entraîner une baisse du taux de calcium sérique et une aggravation de l'hyperparathyroïdie.

Infections et Infestations

On a signalé que l'administration du mésylate de déféroxamine peut entraîner un risque accru d'infections (y compris la septicémie) à *Yersinia enterocolitica* et à *Yersinia pseudotuberculosis* chez les patients atteints d'une surcharge en fer. Si un patient traité par du mésylate de déféroxamine présente de la fièvre accompagnée d'une entérite ou d'une entérocolite aiguë, de douleurs abdominales diffuses ou d'une pharyngite, il faudra interrompre momentanément le traitement, procéder aux épreuves bactériologiques nécessaires et amorcer l'antibiothérapie appropriée. LE TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE DEVRA PARTICULIÈREMENT VISER À COMBATTRE LES ORGANISMES DE SOUCHE *YERSINIA*. On pourra reprendre le traitement par le mésylate de déféroxamine une fois l'infection éliminée.

De rares cas de mucormycose, dont certains ont connu une issue mortelle, ont été signalés chez des patients traités par hémodialyse (traitement d'entretien) auxquels on a administré du mésylate de déféroxamine pour combattre une surcharge en fer ou en aluminium. Le mésylate de déféroxamine

inhibe l'effet fongistatique du sérum et amplifie la croissance *in vitro* du champignon en potentialisant le captage du fer par ce dernier. Si l'on remarque le moindre signe ou symptôme qui paraît suspect, il faut cesser d'administrer le mésylate de déféroxamine, effectuer les tests de mycose et amorcer immédiatement le traitement approprié. La mucormycose peut également se développer chez des patients traités par dialyse et sans mésylate de déféroxamine, ce qui indique la présence d'autres facteurs causaux (comme un mauvais fonctionnement du système immunitaire).

Neurologique

Chez les patients atteints d'une encéphalopathie liée à l'aluminium, le mésylate de déféroxamine peut aggraver les troubles neurologiques (crises convulsives), probablement en raison de la quantité accrue d'aluminium circulant. Le mésylate de déféroxamine peut également favoriser le déclenchement de la démence dialysaire. On a signalé qu'un traitement préalable par le clonazépam avait un effet protecteur contre cette détérioration neurologique.

Ophtalmologique

On a signalé des troubles visuels chez des patients traités par du mésylate de déféroxamine, surtout lorsque les doses administrées étaient supérieures à celles qui sont recommandées ou lorsque le taux de ferritine sérique était faible. Dans plusieurs cas, les troubles visuels ont disparu à l'arrêt du traitement, mais certains patients en ont gardé des séquelles. Les insuffisants rénaux chroniques traités par dialyse, dont le taux de ferritine sérique est bas, sont parfois plus sensibles aux effets indésirables.

On a signalé des troubles de la vue après l'administration de doses uniques de mésylate de déféroxamine.

Au cours des épreuves de toxicité chronique chez le chien, l'administration de fortes doses de mésylate de déféroxamine (>200 mg/kg par jour) a été liée à l'apparition de cataractes. Chez l'humain, de rares cas de cataractes ont été observés lorsque du mésylate de déféroxamine était administré pendant de longues périodes.

Le risque de réactions indésirables est moindre lorsque le médicament est administré à de faibles doses. En cas de troubles de la vue, arrêter momentanément le traitement par le mésylate de déféroxamine pour voir si les symptômes disparaissent. Si le traitement est ensuite repris à une dose réduite, augmenter la fréquence des examens ophtalmologiques. Il faut toujours, après la manifestation d'une réaction indésirable, tenir compte du rapport avantages/risques lorsqu'on reprend le traitement par le mésylate de déféroxamine.

Rénal

Les complexes «mésylate de déféroxamine-métal» étant principalement éliminés par les reins, la prudence s'impose en présence d'insuffisance rénale grave. Par ailleurs, la dialyse peut faire accroître l'élimination du fer et de l'aluminium chélatés.

Des cas d'insuffisance rénale aiguë, de maladie tubulaire rénale et de hausse du taux de créatinine sérique ont été signalés (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). Il faut envisager d'assurer

un suivi pour détecter les changements dans la fonction rénale (p. ex., une hausse de la créatininémie).

Respiratoire

On a observé un syndrome de détresse respiratoire aiguë chez des patients présentant une intoxication ferrique aiguë ou atteints de thalassémie, auxquels on a administré de très fortes doses de mésylate de déféroxamine par voie intraveineuse pendant plus de 24 heures. La dose quotidienne ne devrait pas dépasser 80 mg/kg, la dose maximale étant de 6 g par jour. Mettre fin au traitement dès que les premiers signes de complication respiratoire se manifestent (voir également **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**).

Sensibilité/résistance

Certains patients peuvent présenter des réactions d'hypersensibilité (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Peau

Chez quelques patients, l'administration i.v. rapide de mésylate de déféroxamine a entraîné des rougeurs cutanées, de l'urticaire, de l'hypotension et une réaction de choc. L'administration par voie intraveineuse ne doit donc pas dépasser 15 mg/kg/h.

Populations particulières

Femmes enceintes :

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez la femme enceinte. Des études sur la reproduction chez l'animal (le lapin) ont mis en évidence des effets toxiques et tératogènes (voir **TOXICOLOGIE**). On ne connaît pas le risque pour la mère ni le fœtus. On ne devra donc pas administrer le mésylate de déféroxamine aux femmes aptes à procréer qui sont atteintes d'une surcharge chronique en fer ou en aluminium, à moins qu'une méthode contraceptive efficace ne soit adoptée avant le début du traitement, et poursuivie pendant toute la durée du traitement et au moins un mois après la cessation de ce dernier. Il ne faut cependant administrer du mésylate de déféroxamine aux femmes enceintes - surtout durant le premier trimestre de la grossesse - que si le risque lié à l'intoxication ferrique aiguë est jugé plus grand que celui lié à l'effet tératogène du médicament.

Femmes qui allaitent :

On ignore si le mésylate de déféroxamine passe dans le lait maternel. Étant donné que de nombreux médicaments passent dans le lait maternel et qu'il existe une possibilité de réaction indésirable grave au médicament chez le nourrisson allaité et le nouveau-né, il faut décider si la mère devrait s'abstenir d'allaiter ou si elle devrait s'abstenir de prendre le médicament pendant l'allaitement, en tenant compte de l'importance du médicament pour la santé de la mère.

Pédiatrie (< 16 ans) :

En pédiatrie, le poids et la taille des enfants qui prennent le mésylate de déféroxamine doivent être mesurés tous les trois mois.

On a établi que le traitement de la surcharge chronique en fer par mésylate de déféroxamine et la présence concomitante d'un faible taux de ferritine entraînent un retard de croissance chez l'enfant. En réduisant la dose de mésylate de déféroxamine administrée, la vitesse de croissance redevient, chez certains patients, ce qu'elle était avant l'institution du traitement.

Gériatrie (> 65 ans) :

Les études cliniques sur le mésylate de déféroxamine ne comptaient pas suffisamment de sujets âgés de 65 ans ou plus pour qu'on puisse déterminer si ces derniers répondent au médicament différemment des sujets plus jeunes. Les rapports de pharmacovigilance laissent croire à une éventuelle tendance vers un risque accru de troubles oculaires chez les personnes âgées, et plus précisément la survenue d'achromatopsie, de maculopathie et de scotome. Toutefois, le lien entre ces troubles oculaires et la dose demeure indéterminé. Malgré le très petit nombre de rapports reçus à cet effet, il se pourrait que certains patients âgés soient prédisposés aux troubles oculaires lorsqu'ils prennent du mésylate de déféroxamine. Les rapports de pharmacovigilance évoquent aussi la possibilité d'un risque accru de surdité et de perte d'audition chez les personnes âgées (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). De façon générale, il faut être prudent au moment d'établir la posologie chez un patient âgé et entreprendre le traitement aux doses les plus faibles de l'éventail posologique, vu la fréquence plus élevée d'insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque, de maladie concomitante ou d'autre traitement médicamenteux dans cette population.

Insuffisance hépatique

Aucune étude n'a été réalisée auprès de patients ayant une insuffisance hépatique.

Surveillance et essais de laboratoire

Il faut donc effectuer des examens complets de la vue, des épreuves audiologiques et des études des potentiels évoqués visuels avant d'amorcer un traitement de longue durée par le mésylate de déféroxamine. Répéter ces examens régulièrement, préférablement tous les 3 mois, pendant toute la durée du traitement.

Les paramètres suivants (glycémie, calcémie, natrémie et coagulabilité sanguine accrue) doivent faire l'objet d'une surveillance durant le traitement, si cela s'avère possible.

En pédiatrie, le poids et la taille des enfants qui prennent du mésylate de déféroxamine doivent être mesurés tous les trois mois.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables au médicament

Certains des signes et symptômes signalés à titre de réactions indésirables pourraient aussi être attribuables à la maladie sous-jacente (surcharge en fer ou en aluminium).

Effets indésirables à un 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 à 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.

Les réactions indésirables (Tableau 1) et la section Effets indésirables peu courants du médicament observés au cours des essais cliniques (< 1%) sont classées par ordre décroissant de fréquence estimée : très fréquente ($\geq 1/10$); fréquente (de $\geq 1/100$ à $< 1/10$); peu fréquente (de $\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$); rare (de $\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$); très rare ($< 1/10\ 000$), y compris les cas isolés signalés. Au sein de chaque catégorie de fréquence, les réactions indésirables sont classées par ordre décroissant de gravité.

Les réactions indésirables suivantes ont été observées :

Tableau 1 :

<u>Troubles du système nerveux</u>	
Fréquente :	Céphalées
<u>Troubles gastro-intestinaux</u>	
Fréquente :	Nausées
<u>Troubles de la peau et des tissus cutanés</u>	
Fréquente :	Urticaire
<u>Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs</u>	
Très fréquente :	Arthralgie, myalgie
Fréquente :	Retard de croissance et troubles osseux (p. ex., ostéodysplasie métaphysaire) lors fortes doses chez de jeunes enfants (voir MISES EN GARDE et Remarques particulières, ci-dessous)
<u>Troubles généraux et manifestations au point d'injection</u>	
Très fréquente :	Réaction au point d'injection, notamment : douleur, enflure, infiltration, érythème, prurit, escarre, croûte (voir Remarques particulières, ci-dessous)
Fréquente :	Fièvre

Remarques particulières**Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs**

Le retard de croissance et les troubles osseux (p. ex., ostéodysplasie métaphysaire) sont fréquents à des doses supérieures à 60 mg/kg, particulièrement chez les enfants qui subissent une chélation du fer au cours de leurs 3 premières années de vie. À des doses de 40 mg/kg ou moins, ce risque est considérablement réduit.

Troubles généraux et manifestations au point d'injection

Au point d'injection, les réactions, telles que la douleur, l'enflure, l'infiltration, l'érythème, le prurit et l'escarre/croûte sont très fréquemment observées les réactions peu fréquentes sont des vésicules, de l'œdème localisé et une sensation de brûlure. Les manifestations locales peuvent être accompagnées de réactions généralisées comme l'arthralgie ou la myalgie (très fréquentes, les céphalées (fréquentes), l'urticaire (fréquent), les nausées (fréquentes), la fièvre (fréquent), les vomissements (peu fréquents), les douleurs abdominales (peu fréquentes) et l'asthme (peu fréquent).

Troubles rénaux et urinaires

L'élimination du complexe ferrique peut causer une décoloration rougeâtre ou brunâtre de l'urine.

Effets indésirables peu courants du médicament observés au cours des essais cliniques (< 1 %)

Troubles du sang et du système lymphatique

Très rare : Troubles sanguins ou anomalies sanguines (y compris la thrombocytopénie, leucopénie)

Troubles de l'ouïe et de l'oreille interne

Peu fréquente : Surdité neurosensorielle, acouphène (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et Remarques particulières ci-dessous)

Troubles oculaires

Rare : Perte de vision, scotome, dégénérescence de la rétine, névrite optique, cataracte, réduction de l'acuité visuelle, vision trouble, perte de la vision nocturne, pertes du champ visuel, chromatopsie (altération de la vision des couleurs), opacité cornéenne (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et Remarques particulières, ci-dessous)

Troubles gastro-intestinaux

Peu fréquente : Vomissements, douleurs abdominales

Très rare : Diarrhée

Troubles généraux et manifestations au point d'injection

Peu fréquente : Réaction au point d'injection, notamment : vésicules, œdème et sensation de brûlure

Troubles du système immunitaire

Très rare : Réaction anaphylactique, choc anaphylactique, œdème angioneurotique

Infections et infestations

Rare : Mucormycose (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**)

Très rare : Gastroentérite   *Yersinia* (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**)

Troubles de la peau et des tissus cutanés

Très rare : Douleur osseuse

Inconnue: Spasmes musculaires

Troubles du système nerveux

Très rare : Troubles neurologiques incluant étourdissements, précipitation ou exacerbation d'une encéphalopathie de dialyse due à l'aluminium ou encéphalopathie aluminique des dialysés, neuropathie périphérique, paresthésie (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**)

Inconnue: Convulsion

Troubles rénaux et urinaires

Inconnue: Insuffisance rénale aiguë, maladie tubulaire rénale, hausse de la créatininémie

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Peu fréquente : Asthme

Très rare : Détresse respiratoire aiguë, infiltration pulmonaire (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**)

Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs

Très rare : Éruption cutanée généralisée

Troubles vasculaires

Rare : Hypotension, tachycardie et choc (si les précautions d'emploi recommandées n'ont pas été suivies)

Remarques particulières

Troubles de l'ouïe et de l'oreille interne

La surdité sensorielle et l'acouphène sont peu fréquents si la dose reste dans les limites établies dans les lignes directrices, et si la dose est réduite à la suite d'une chute du taux de ferritine (le rapport de la dose quotidienne moyenne de mésylate de déféroxamine divisée par le taux sérique de ferritine doit être inférieur à 0,025).

Troubles oculaires

Les divers troubles oculaires sont rares, sauf en cas d'administration de fortes doses (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Troubles hépatiques

De rares cas d'insuffisance hépatique ont été signalés chez des patients traités par du mésylate de déféroxamine, bien qu'aucun lien de causalité n'ait été établi entre ces cas et l'administration du médicament.

De rares cas d'élévation des transaminases ont été signalés chez des patients traités par du mésylate de déféroxamine, mais aucun lien causal avec le médicament n'a été établi.

Troubles du système nerveux

Les convulsions ont surtout été signalées chez des patients dialysés présentant une surcharge en aluminium.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

L'utilisation concomitante de prochlorpérazine

L'administration concomitante de mésylate de déféroxamine et de prochlorpérazine, dérivé de la phénothiazine, peut entraîner un trouble temporaire de la conscience.

L'utilisation concomitante de vitamine C

Lorsque la surcharge en fer s'accompagne d'un déficit en acide ascorbique, l'administration d'une dose habituelle (150 à 250 mg par jour) de vitamine C par voie orale peut faire augmenter l'excrétion du complexe ferrique sous l'effet du mésylate de déféroxamine. Par contre, l'administration de plus fortes doses de vitamine C ne fait pas augmenter cet effet.

On a observé, chez des patients atteints d'une grave surcharge chronique en fer traités par une association de mésylate de déféroxamine et de fortes doses de vitamine C (plus de 500 mg par jour), des anomalies de la fonction cardiaque qui étaient réversibles lorsqu'on cessait d'administrer la vitamine C. Ces anomalies étaient provoquées par l'augmentation de la quantité de fer labile dans l'organisme, cette quantité ayant atteint un taux toxique dans les tissus sous l'effet de fortes doses de vitamine C.

Précautions à prendre quand il faut administrer du mésylate de déféroxamine et de la vitamine C en concomitance :

- Ne pas donner des suppléments de vitamine C aux patients atteints d'insuffisance cardiaque.
- Surveiller la fonction cardiaque avant d'amorcer le traitement concomitant, et à nouveau pendant le traitement.
- Attendre qu'un mois complet de traitement par le mésylate de déféroxamine se soit écoulé avant de commencer à donner de la vitamine C.
- Ne donner de la vitamine C que si le patient prend du mésylate de déféroxamine régulièrement (de façon idéale, peu après l'installation de la pompe).
- Ne pas dépasser les doses quotidiennes approximatives de vitamine C suivantes : 200 mg chez l'adulte, 100 mg chez l'enfant de 10 ans et plus, 50 mg chez l'enfant de moins de 10 ans.

L'utilisation concomitante de l'érythropoïétine

Certaines données confirment que l'intoxication aluminique entraîne une diminution de l'érythropoïèse. Chez les patients dialysés atteints d'une surcharge en fer ou en aluminium et recevant du mésylate de déféroxamine et de l'érythropoïétine, il est important d'ajuster la posologie de cette dernière quand cela s'avère nécessaire. En outre, une surveillance régulière des réserves en fer s'impose. Il se peut que les résultats de la scintigraphie au gallium-67 soient faussés en raison de l'excrétion urinaire rapide de la quantité de mésylate de déféroxamine qui se lie au gallium-67. Il est recommandé d'arrêter le traitement par le mésylate de déféroxamine 48 heures avant de procéder à la scintigraphie.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

pms-DEFEROXAMINE (mésylate de déféroxamine) DOIT ÊTRE ADMINISTRÉ PAR VOIE PARENTÉRALE SEULEMENT. LA POSOLOGIE NE DOIT PAS DÉPASSER 6 GRAMMES PAR 24 HEURES. On peut administrer pms-DEFEROXAMINE en injection intramusculaire, mais ses effets sont en général nettement supérieurs quand il est administré en perfusion intraveineuse continue (surtout dans les cas d'intoxication ferrique aiguë) ou sous-cutanée (surtout dans les cas de surcharge chronique en fer).

L'administration rapide de mésylate de déféroxamine par voie intraveineuse à une dose dépassant 15 mg/kg/h a entraîné des rougeurs cutanées, de l'urticaire, de l'hypotension et un état de choc (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Insuffisance hépatique

Aucune étude n'a été réalisée auprès de patients ayant une insuffisance hépatique.

Posologie recommandée et modification posologique

Intoxication ferrique aiguë

pms-DEFEROXAMINE constitue un traitement d'appoint. Il vient s'ajouter aux mesures thérapeutiques habituelles auxquelles on a généralement recours pour combattre l'intoxication ferrique aiguë et qui, selon le cas, sont les suivantes : induction des vomissements, lavage gastrique, dégagement des voies aériennes supérieures, maîtrise de l'insuffisance vasculaire périphérique et correction de l'acidose.

Le traitement doit être adapté à la gravité de l'intoxication, en tenant compte du taux de fer sérique (FS) et de la capacité totale de fixation du fer (CTFF). Ces valeurs sont à surveiller régulièrement. En outre, il faudra tenir compte de la dose totale de fer ingérée et de la quantité de fer encore présente dans le tractus gastro-intestinal.

Amorcer le traitement intraveineux ou intramusculaire par pms-DEFEROXAMINE dans les cas suivants :

- a) Taux de FS > CTFF (> 500 µg/dL ou 89,5 µmol/L)
- b) Taux de FS > 350 µg/dL ou 62,6 µmol/L (si la CTFF n'est pas connue) et présence de fer libre, ou
- c) Taux de FS encore inconnu, mais patient symptomatique (signes et symptômes d'une intoxication ferrique).

N.B. La leucocytose (leucocytes > 15 000/mm³), l'hyperglycémie (taux de sucre dans le sang > 150 mg/dL) ou la diarrhée sont de nets indices que le taux de FS est d'ordre toxique.

PERFUSION INTRA VEINEUSE : On choisit d'office la perfusion intraveineuse quand le patient est hypotendu, en état de choc, ou quand on est en présence de symptômes cliniques graves. En général, la perfusion intraveineuse est la voie d'administration préférée pour autant que l'on puisse facilement mettre en place et maintenir le goutte-à-goutte, et que l'on puisse surveiller le taux de fer sérique et la capacité totale de fixation du fer. Le taux de perfusion variera selon la gravité de l'intoxication; il ne devra pas dépasser 15 mg/kg/h et il faudra le réduire dès que la situation le permettra (habituellement, 4 à 6 heures plus tard). La dose intraveineuse totale ne devra pas dépasser 80 mg/kg, jusqu'à un maximum de 6 g en 24 heures. On a observé un syndrome de détresse respiratoire aiguë secondaire à l'administration de très fortes doses intraveineuses de mésylate de déféroxamine. Il faudra donc interrompre le traitement si des signes de toxicité se manifestent.

VOIE INTRAMUSCULAIRE : On peut choisir l'administration intramusculaire quand le patient est normotendu. Quand on administre pms-DEFEROXAMINE par voie intramusculaire à des enfants, la dose initiale est de 90 mg/kg. On peut poursuivre le traitement à raison de 45 mg/kg à

intervalles de 4 à 12 heures, au besoin, jusqu'à un maximum de 6 g par 24 heures. CHEZ L'ENFANT, NE PAS DÉPASSER LA DOSE MAXIMALE DE 1 GRAMME PAR INJECTION (2 GRAMMES CHEZ L'ADULTE). Surveiller de près le volume de la solution injectée. Il faudra peut-être, chez les jeunes enfants, faire l'injection à deux endroits différents.

La durée du traitement par pms-DEFEROXAMINE, par l'une ou l'autre voie d'administration, devra être établie en fonction de l'état du patient, du taux de fer sérique et de la capacité totale de fixation du fer.

Pour que le traitement soit efficace, le débit urinaire doit être suffisant pour assurer l'excrétion de la ferrioxamine. En présence d'oligurie ou d'anurie, il faudra peut-être avoir recours à une dialyse péritonéale ou à une hémodialyse pour pouvoir éliminer la ferrioxamine.

Surcharge en fer chronique

La dose quotidienne de pms-DEFEROXAMINE chez l'adulte et l'enfant devra être adaptée en fonction de l'accumulation de fer, celle-ci étant mesurée à partir du taux de ferritine sérique et de l'excrétion de fer urinaire sur 24 heures. Au début, ces valeurs seront mesurées tous les jours, puis à des intervalles plus espacés (au moins 1 fois toutes les 2 semaines).

La perfusion intraveineuse est généralement plus efficace que la perfusion sous-cutanée, mais cette dernière est plus appropriée dans le traitement ambulatoire.

Pour la perfusion sous-cutanée, une petite pompe à perfusion portative est un moyen pratique et efficace de favoriser une excrétion urinaire importante et soutenue du fer. On emploie habituellement une aiguille de type papillon, de calibre 25 ou 27, que l'on implante dans le tissu sous-cutané de la paroi abdominale antérieure.

Quand le médicament est administré par voie sous-cutanée, il ne faut pas dépasser la concentration de 95 mg/mL parce que cela augmenterait le risque de réaction locale par cette voie d'administration.

Dans le cas de la perfusion, la dose quotidienne moyenne varie entre 1 et 4 g (20 à 60 mg/kg selon la quantité de fer dans l'organisme). Elle est administrée par voie s.c. ou i.v. pendant 12 heures environ. Dans certains cas, il est possible d'obtenir une plus grande excrétion du fer en administrant la même dose quotidienne sur une période de 24 heures. Dans le cas de la perfusion s.c. à l'aide d'une pompe, on administre normalement pms-DEFEROXAMINE de 4 à 7 fois par semaine, selon la gravité de la surcharge en fer. Les patients dont le taux de ferritine est inférieur à 2000 ng/mL nécessitent une dose d'environ 25 mg/kg/jour. Des doses de 35 mg/kg/jour sont nécessaires lorsque le taux de ferritine sérique se situe entre 2000 et 3000 ng/mL. N'administrer des doses plus fortes que si les avantages l'emportent sur les risques liés à l'administration quotidienne de telles doses.

Quand la perfusion s.c. - quoique plus efficace - ne s'avère pas possible, on administre le médicament par injection intramusculaire. La dose d'attaque est alors de 0,5 à 1 g en moyenne par jour, en 1 ou 2 injections. La posologie d'entretien dépendra du taux individuel d'excrétion du fer.

Comme les taux d'excrétion du fer obtenus par les modes d'administration décrits ci-dessus varient d'un patient à l'autre, on déterminera au préalable la voie d'administration et la posologie susceptibles de donner les meilleurs résultats.

Diagnostic de la surcharge en aluminium

Usage chez les adultes en phase terminale d'insuffisance rénale : Le taux d'aluminium sérique doit être déterminé avant et après l'administration de pms-DEFEROXAMINE. Le test à la déféroxamine (DFO) est recommandé chez les patients dont le taux d'aluminium sérique dépasse 60 ng/mL (2,22 µmol/L) et dont le taux de ferritine sérique est supérieur à 100 ng/mL. On fait un prélèvement sanguin juste avant de commencer la séance d'hémodialyse pour déterminer l'aluminémie de base. On administre ensuite 5 mg/kg de pms-DEFEROXAMINE (de préférence après la dialyse pour éviter la perte de médicament à l'état libre) en dose unique et en perfusion i.v. lente à un taux ne dépassant pas 15 mg/kg/h. On peut aussi administrer le médicament durant les dernières 60 minutes de la séance d'hémodialyse. Une augmentation continue du taux sérique d'aluminium dans les 24 à 48 h qui suivent l'injection de pms-DEFEROXAMINE laisse entrevoir une surcharge en aluminium. On considère le test comme positif si le taux d'aluminium sérique dépasse la valeur de base de 150 ng/mL (5,55 µmol/L) lors du deuxième prélèvement sanguin, au début de la séance suivante d'hémodialyse.

La valeur diagnostique du test à la DFO est grandement accrue si le test est effectué en même temps qu'un examen histologique et biochimique d'une biopsie osseuse.

Usage chez les enfants en phase terminale d'insuffisance rénale : Il existe peu de données sur l'usage de pms-DEFEROXAMINE chez les enfants atteints de surcharge en aluminium parce que cette affection est rare chez les sujets en bas âge. Le médecin adaptera la dose (15 à 20 mg/kg) à partir de la dose pour adultes, selon son jugement et le poids corporel de l'enfant.

Surcharge chronique en aluminium chez les patients en phase terminale d'insuffisance rénale

La dose précise devra être déterminée pour chaque patient et être ajustée en cours de traitement.

Le traitement par pms-DEFEROXAMINE doit être administré aux patients qui présentent des signes ou des symptômes de dysfonctionnement organique en raison d'une surcharge en aluminium. Il devrait également être envisagé chez les patients symptomatiques dont le taux d'aluminium sérique est constamment supérieur à 60 ng/mL (2,22 µmol/L) et dont le test à la DFO est positif (voir plus haut), surtout si la biopsie osseuse a révélé une maladie osseuse liée à une présence excessive d'aluminium. Administrer une dose de 5 mg/kg de pms-DEFEROXAMINE (de préférence après la dialyse pour éviter la perte de médicament à l'état libre), une fois par semaine, en perfusion i.v. lente à un taux ne dépassant pas 15 mg/kg/h. On peut aussi administrer le médicament durant les dernières 60 minutes de la séance d'hémodialyse.

Après 3 mois de traitement par pms-DEFEROXAMINE et une période d'épuration de 4 semaines, on procède au test à la DFO. Si deux tests consécutifs, effectués à un mois d'intervalle, révèlent une augmentation du taux d'aluminium sérique inférieure à 75 ng/mL (2,78 µmol/L) au-dessus de la valeur de base, il n'est pas recommandé de poursuivre le traitement.

Patients sous dialyse péritonéale ambulatoire continue ou cyclique : Administrer une dose de 5 mg/kg une fois par semaine, avant le dernier échange quotidien. La voie intrapéritonéale est

recommandée chez ces patients, mais pms-DEFEROXAMINE est tout aussi efficace lorsqu'il est administré par voie i.m., en perfusion i.v. lente ou en perfusion s.c. Le mode d'administration sera déterminé sur une base individuelle et la dose sera ajustée en cours de traitement.

Administration

Reconstitution de la poudre lyophilisée

Avant de diluer la poudre lyophilisée stérile contenue dans chaque flacon, la reconstituer dans des conditions aseptiques en utilisant à cette fin que de l'eau stérile pour injection. À la concentration recommandée de 95 mg/mL, la solution de pms-DEFEROXAMINE est limpide et incolore ou légèrement jaune; à la concentration recommandée de 213 mg/mL, elle est d'un jaune plus foncé. Cette concentration peut donner une solution d'un jaune plus soutenu. Le médicament doit être complètement dissous avant que la solution ne soit retirée du flacon.

Le volume final (volume approximatif disponible) de la solution reconstituée est supérieur au volume d'eau stérile pour injection spécifié.

a) Reconstitution dans le flacon de la poudre lyophilisée pour injection sous-cutanée

Quantité par flacon	Volume d'eau stérile pour injection à ajouter dans le flacon	Volume approx. disponible	Concentration nominale
500 mg	5 mL	5,3 mL	95 mg/mL
2 g	20 mL	21,1 mL	95 mg/mL

b) Reconstitution dans le flacon de la poudre lyophilisée pour administration intraveineuse (peut être diluée davantage)

Quantité par flacon	Volume d'eau stérile pour injection à ajouter dans le flacon	Volume approx. disponible	Concentration nominale
500 mg	5 mL	5,3 mL	95 mg/mL
2 g	20 mL	21,1 mL	95 mg/mL

c) Reconstitution dans le flacon de la poudre lyophilisée pour injection intramusculaire

Quantité par flacon	Volume d'eau stérile pour injection à ajouter dans le flacon	Volume approx. disponible	Concentration nominale
500 mg	2 mL	2,3 mL	213 mg/mL
2 g	8 mL	9,4 mL	213 mg/mL

Dilution de la solution reconstituée pour perfusion i.v.

Avant de procéder à la perfusion, les solutions reconstituées à l'aide d'eau stérile pour injection peuvent être diluées dans un soluté physiologique salé (0,9 %), de l'eau glucosée ou une solution de Ringer pour perfusion. On recommande d'utiliser les solutions tout de suite après leur dilution. Les solutions reconstituées et les solutions diluées pour la perfusion devront être administrées ou jetées dans les 24 heures qui suivent la reconstitution (quand elles sont protégées contre la chaleur, c'est-à-dire conservées en dessous de 23 °C), en raison du risque de contamination microbienne lors de la préparation. Jeter toute solution qui présente une décoloration ou la moindre particule.

Incompatibilités

Ne pas reconstituer la poudre lyophilisée contenue dans les flacons à l'aide de solution injectable d'héparine ou de sérum physiologique (à 0,9 %).

SURDOSAGE

Étant donné que pms-DEFEROXAMINE (mésylate de déféroxamine) est uniquement destiné à l'administration parentérale, il est peu probable qu'une intoxication aiguë se produise.

À l'occasion, on a observé une tachycardie, une hypotension et des symptômes gastro-intestinaux chez des patients recevant des doses excessives de mésylate de déféroxamine.

L'administration accidentelle d'une dose excessive de pms-DEFEROXAMINE par voie i.v. peut être associée aux réactions suivantes : perte de la vue passagère, aphasie, agitation, céphalées, nausées, bradycardie, hypotension.

Un syndrome de détresse respiratoire aiguë (parfois mortel) a été signalé après l'administration intraveineuse de mésylate de déféroxamine à de très fortes doses (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Les fortes doses de mésylate de déféroxamine administrées pour traiter une surcharge chronique en fer ou en aluminium ont provoqué des troubles de la vue et de la surdité (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Traitement

Il n'existe pas d'antidote spécifique.

On peut éliminer les signes et les symptômes de surdosage en réduisant la posologie ou en interrompant le traitement.

pms-DEFEROXAMINE est dialysable.

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le mésylate de déféroxamine) est un chélateur qui forme principalement des complexes avec les ions trivalents de fer et d'aluminium. Il est utile dans le traitement de l'intoxication ferrique aiguë ou chronique, et de la surcharge en aluminium chez les insuffisants rénaux chroniques traités par dialyse, en phase terminale de la maladie.

Le mésylate de déféroxamine se lie au fer pour former la ferrioxamine, complexe stable qui ne peut participer à aucune autre réaction chimique. Il peut aussi mobiliser et chélater l'aluminium tissulaire pour former l'aluminoxamine. Ces deux complexes - la ferrioxamine et l'aluminoxamine - sont entièrement solubles dans l'eau et facilement éliminés par les reins. Lorsqu'elle est éliminée, la ferrioxamine donne à l'urine une teinte rouge caractéristique. Par ailleurs, certains complexes «mésylate de déféroxamine-métal» sont éliminés dans les selles.

En théorie, la chélation se fait sur une base molaire de 1:1, c'est-à-dire que 100 parties (en poids) de mésylate de déféroxamine peuvent se lier à environ 8,5 et 4,1 parties (en poids) d'ions trivalents de fer ou d'aluminium, respectivement.

Quoique l'action principale du mésylate de déféroxamine consiste à faire augmenter l'excrétion du fer et de l'aluminium, il peut aussi entraîner une légère augmentation de l'excrétion du sodium et du calcium.

Pharmacodynamie

Le mésylate de déféroxamine est un chélateur qui forme principalement des complexes avec les ions de fer et d'aluminium trivalents. Les constantes de cette formation sont respectivement de 10^{31} et de

10²⁵. Son affinité pour les ions bivalents, tels le fer, le cuivre, le zinc et le calcium est beaucoup plus faible (les constantes de formation des complexes étant $\leq 10^{14}$). L'influence du mésylate de déféroxamine sur l'excrétion des oligo-éléments est faible.

Après l'administration parentérale du mésylate de déféroxamine, le fer et l'aluminium fixés dans les tissus sont mobilisés, ce qui entraîne une élévation prononcée des taux sériques de ces métaux.

Le mésylate de déféroxamine chélate le fer sous forme libre ou le fer lié à la ferritine et à l'hémossidérine, pour former le complexe ferrioxamine. Il peut aussi mobiliser et chélater l'aluminium tissulaire pour former le complexe aluminoxamine. Comme la ferrioxamine et l'aluminoxamine sont entièrement éliminées de l'organisme, le mésylate de déféroxamine favorise l'excrétion urinaire et fécale du fer et de l'aluminium, ce qui réduit la formation de dépôts pathologiques dans les organes.

Des études cliniques ont démontré que l'ingestion d'acide ascorbique par voie orale trois jours au moins avant le début du traitement par le mésylate de déféroxamine stimule considérablement l'excrétion du fer (de 96 % en moyenne). Cet effet de l'acide ascorbique découle probablement de son pouvoir réducteur qui facilite la mobilisation du fer lié à la ferritine en créant un groupe d'ions ferreux dissociables qui peuvent ensuite aller se fixer à la transferrine ou à un chélateur comme la déféroxamine. Le mésylate de déféroxamine ne peut toutefois pas mobiliser le fer de la moelle osseuse ni celui fixé aux globules rouges.

Pharmacocinétique

Absorption : L'absorption de mésylate de déféroxamine est très faible lorsque le médicament est administré par voie orale. Par contre, il est bien absorbé quand on l'administre par voie intramusculaire ou sous-cutanée.

Distribution : Son taux de fixation aux protéines sériques est inférieur à 10 %. Il est diffusé dans tous les liquides de l'organisme.

Métabolisme : On a isolé et identifié ses métabolites à partir de l'urine de patients soignés pour une surcharge en fer. Les réactions métaboliques consistent en une transamination et une oxydation qui produisent un métabolite acide, et en une bêta-oxydation qui produit également un métabolite acide. La décarboxylation et la N-hydroxylation produisent des métabolites naturels.

Excrétion : Il est éliminé par les reins par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. Chez des sujets sains et des patients atteints de surcharge ferrique secondaire à des transfusions sanguines répétées, on a enregistré des concentrations plasmatiques variant entre 80 et 130 $\mu\text{mol/L}$, trois minutes après une injection intraveineuse de déféroxamine (10 mg/kg). Ces concentrations sont tombées de moitié en l'espace de 5 à 10 minutes, et plus lentement par la suite. Cette diminution rapide des concentrations plasmatiques s'explique non seulement par la diffusion et l'élimination de la substance active, mais également par la formation du complexe ferrioxamine (qui commence quelques minutes après l'administration du médicament et dont l'importance dépend du bilan en fer de chaque patient), et par la transformation métabolique.

Durant la perfusion sous-cutanée ou intraveineuse continue de déféroxamine (100 mg/kg dans 24 mL d'eau stérile, à raison de 1 mL/h) chez des sujets sains, les concentrations plasmatiques de déféroxamine et de ferrioxamine ont augmenté - selon le bilan en fer de chaque patient (concentration sérique de ferritine) - et ont atteint un plateau après 6 ou, le plus souvent, 12 heures d'administration. La déféroxamine a atteint un taux maximal de 20 µmol/L et la ferrioxamine, de 2,75 µmol/L. Les valeurs correspondantes chez les sujets malades étaient de 8,3 et de 12,9 µmol/L, respectivement. L'excrétion urinaire sur une période de 48 heures était en moyenne de 118 µmol chez les sujets sains et de 836 µmol chez les sujets malades. En présence d'hémochromatose, l'augmentation de l'excrétion du fer après l'administration de la déféroxamine était pratiquement aussi élevée dans les fèces que dans l'urine.

Dans les 12 heures suivant l'administration de déféroxamine à 20 volontaires, 33,1 % de la dose (dont la majeure partie a été éliminée dans les trois heures suivant l'administration) ont été excrétés dans l'urine sous forme de déféroxamine et de ferrioxamine, et le restant sous forme de métabolites. Chez un patient atteint d'hémochromatose, 60,5 % de la dose ont été éliminés dans les 12 heures suivant l'administration.

On a signalé des cas où la déféroxamine a été diluée dans de l'eau, puis administrée par voie buccale ou par sonde gastrique, après un lavage d'estomac, pour traiter une surcharge aiguë en fer. La solution aqueuse de déféroxamine a été laissée dans l'estomac pour entraîner la liaison du fer qui n'avait pas été absorbé dans les voies digestives et prévenir ainsi son absorption ultérieure. Il faut cependant noter que l'efficacité de la déféroxamine ainsi administrée n'a pas été clairement établie.

Chez les insuffisants rénaux traités par dialyse, en phase terminale de la maladie, ayant reçu une perfusion i.v. de 40 mg/kg de mésylate de déféroxamine durant une heure, les concentrations plasmatiques du médicament en fin de perfusion étaient de 152 µmol/L (85,2 µg/mL), quand la perfusion était administrée entre les séances de dialyse. Quand la perfusion était administrée durant la dialyse, les concentrations plasmatiques de mésylate de déféroxamine étaient de 13 à 27 % plus faibles. Dans tous les cas, les concentrations de ferrioxamine étaient de 7 µmol/L environ (4,3 µg/mL), et les concentrations d'aluminoxamine, de 2 à 3 µmol/L environ (1,2 à 1,8 µg/mL). Après l'arrêt de la perfusion, les concentrations plasmatiques de mésylate de déféroxamine ont diminué rapidement, la demi-vie étant de 20 minutes. Une plus petite fraction de la dose a été éliminée selon une demi-vie de 14 heures. Les concentrations plasmatiques d'aluminoxamine ont continué à augmenter (jusqu'à 48 heures après la perfusion) pour atteindre des valeurs d'environ 7,0 µmol/L (4,0 µg/mL). Après la dialyse, la concentration plasmatique d'aluminoxamine est tombée à 2,2 µmol/L (1,3 µg/mL).

Le mésylate de déféroxamine est absorbé durant la dialyse péritonéale lorsqu'il est administré dans le liquide de dialyse.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Protéger les flacons contre la chaleur (conserver à une température inférieure à 25 °C).

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

pms-DEFEROXAMINE (mésylate de déféroxamine pour injection) en flacons de 500 mg :

Chaque flacon de 7,5 mL de poudre lyophilisée blanche ou pratiquement blanche contient 500 mg de mésylate de déféroxamine pour injection (ingrédient actif) et ne renferme aucun ingrédient non médicinal.

Disponible en boîtes de 10 flacons.

pms-DEFEROXAMINE (mésylate de déféroxamine) en flacons de 2 g :

Chaque flacon de 50 mL de poudre lyophilisée blanche ou pratiquement blanche contient 2 g de mésylate de déféroxamine pour injection (ingrédient actif) et ne renferme aucun ingrédient non médicinal.

Disponible en boîtes de 1 flacon.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES :

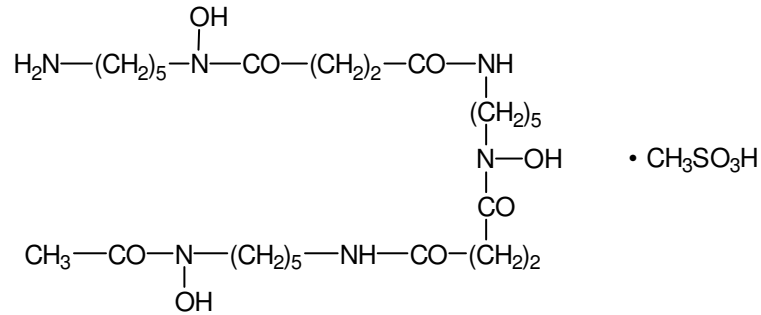
Substance pharmaceutique

Nom propre : mésylate de déféroxamine
Nom chimique : Acide N-[5-(3-[(5-aminopentyl)-hydroxycarbamoyl]-propionamido)-pentyl]-3-[(5-(N-hydroxyacétamido)pentyl)-carbamoyl]-propionyl-hydroxamo-méthano sulfonique

Formule moléculaire: $C_{25}H_{48}N_6O_8 \cdot CH_3SO_3H$

Masse moléculaire : 656,8 (560,7 en base libre)

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

<u>Description</u> :	Poudre cristalline blanche, pratiquement inodore.
<u>Solubilité (à 20 °C)</u> :	> 20 % dans l'eau; 0,1 % dans l'alcool éthylique à 100 %; 0,006 % dans l'acétone; 0,007 % dans le chloroforme, et 0,007 % dans le dichlorométhane.
<u>pK_a</u> :	8,30; 9,05; 9,90; > 11
<u>Point de fusion</u> :	150 °C environ

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

TOXICOLOGIE

Aiguë

	IV	SOUS-CUTANÉE	ORALE
Souris	340 mg/kg	1600 mg/kg	> 3000 mg/kg
Rat	520 mg/kg	> 1000 mg/kg	> 1000 mg/kg
Lapin	600 mg/kg	-	-

Les signes d'intoxication aiguë chez les espèces animales soumises aux expériences consistaient en paralysie non spécifique, en ataxie et en insuffisance respiratoire aiguë.

Subaiguë

On a administré 500 mg/kg de déféroxamine à des rats, par voie sous-cutanée, pendant 28 jours. On a observé une légère réduction du taux des leucocytes et une certaine inhibition de la croissance. Par ailleurs, aucune lésion des organes parenchymateux ou de la moelle osseuse n'a été constatée.

Chronique

On a administré des doses allant jusqu'à 400 mg/kg de déféroxamine à des rats, par voie sous-cutanée, pendant 3 mois. Aucune modification des paramètres suivants n'a été constatée chez les animaux traités : taux de croissance, fonction rénale, formule sanguine, résistance à une maladie intercurrente.

Chez le lapin, le chat et le chien, l'injection intraveineuse de doses de 10 à 30 mg/kg a provoqué une chute rapide de la tension artérielle. Cette réaction était cependant moindre ou absente si des doses plus faibles avaient été administrées antérieurement.

Études sur la reproduction

Des anomalies du squelette ont été observées chez les fœtus de deux espèces animales lors d'administration de doses dépassant à peine la dose recommandée chez l'humain. Le mésylate de déféroxamine) ne doit donc pas être administré chez la femme susceptible de procréer à moins qu'une méthode contraceptive efficace ne soit adoptée avant le début du traitement, pendant toute la durée du traitement et pendant au moins un mois, une fois le traitement terminé.

RÉFÉRENCES

1. ACKRILL P, RALSTON AJ, et DAY P. Role of desferrioxamine in the treatment of dialysis encephalopathy. *Kidney Int* 1986;29 (Supp 18):S104--S107
2. ALLAIN P, CHALEIL D, MAURAS Y, BEAUDEAU G, VARIN MC, POIGNET JL, CIANCIONI C, ANG KS, CAM G, et SIMON P. Pharmacokinetics of desferrioxamine and of its iron and aluminium chelates in patients on hemodialysis. *Clin Chim Acta* 1987; 170(2/3):331-338
3. ALLAIN P, CHALEIL D, MAURAS Y, VARIN MC, ANG KS, CAM G, et SIMON P. Pharmacokinetics of desferrioxamine and of its iron and aluminium chelates in patients on peritoneal dialysis. *Clin Chim Acta* 1988; 173(3):313-316
4. BOUSQUET J, NAVARRO M., ROBERT G, AYE P, et MICHEL F-B. Rapid desensitisation for desferrioxamine anaphylactoid reactions. *Lancet* 1983; II(8354):859-860.
5. CAO A, GABUTTI V, MASERA G, MODELL B, SARCHIA G, et VULLO C. 1992 Management protocol for the treatment of thalassemia patients New York: Cooley's Anemia Foundation, 1992.
6. COBURN JW, et NORRIS KC. Diagnosis of aluminium-related bone disease and treatment of aluminium toxicity with deferoxamine. *Semin Nephrol* 1986; 6(4) (Suppl 1):12-21
7. DE BROE ME, D'HAESE PC, COUTTENYE MM, VAN LANDEGHEM GF, et LAMBERTS LV. New insights and strategies in the diagnosis and treatment of aluminum overload in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8(1):47-50.
8. DE BROE ME, YAWALKAR SJ, et ABREO K. DESFERAL* in dialysis patients with aluminum overload. Ciba-Geigy Limited, Switzerland, 1993.
9. DE BROE ME, DRÜEKE TB, et RITZ E. Diagnosis and treatment of aluminum overload in end-stage renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8(1):1-4.
10. FELSENFELD AJ, RODRIGUEZ M, COLEMAN M, ROSS D, et LLACH F. Desferrioxamine therapy in hemodialysis patients with aluminium-associated bone disease. *Kidney Int* 1989; 35:1371-1378
11. HUSSAIN MAM, GREEN N, FLYNN DM, et HOFFBRAND AV. Effect of dose, time and ascorbate on iron excretion after subcutaneous desferrioxamine. *Lancet* 1977; 1:977-979

12. IHLE BU, BECKER GJ, et KINCAID-SMITH PS. Clinical and biochemical features of aluminium-related bone disease. *Kidney Int* 1986; 29 (Suppl18):S80-S86
13. MILLER KB, ROSENWASSER JL, BESSETTE J-A, BEER DJ, et ROCKLIN RE. Rapid desensitisation for desferrioxamine anaphylactic reaction. *Lancet* 1981; 1(8228):1059
14. OLIVIERI NF, BUNCIC JR, CHEW E, GALLANT T, HARRISON RV, KEENAN N, LOGAN W, MITCHELL D, RICCI G, SKARF B, TAYLOR M, et FREEDMAN MH. Visual and auditory neurotoxicity in patients receiving subcutaneous deferoxamine infusions. *N Eng J Med* 1986; 314(14):869-873
15. PIPPARD MJ, et CALLENDER ST. The management of iron chelation therapy. *Br J Haematol* 1983; 54(4):503-507
16. PROPPER RD, COOPER B, RUFO RR, NIENHUIS AW, ANDERSON WF, BUNN F, ROSENTHAL A, et NATHAN DG. Continuous subcutaneous administration of deferoxamine in patients with iron overload. *N Engl J Med* 1977; 297:418-423
17. ROBOTHAM JL, et LIETMAN PS. Acute Iron Poisoning. A review. *Am J Dis Child* 1980; 134:875-897
18. de la SERNA JF, GILSANZ F, RUILOPE LM, PRAGA M, RODICIO JL, et ALCAZAR JM. Improvement in the erythropoiesis of chronic haemodialysis patients with desferrioxamine. *Lancet* 1988; I:1009-1011
19. SUMMERS MR, JACOBS A, TUDWAY D, PERERA P, et RICKETTS C. Studies in desferrioxamine and ferrioxamine metabolism in normal and iron-loaded subjects. *Br J Haematol* 1979; 42:547-555
20. Monographie de produit de DESFERAL (mésylate de déféroxamine), Novartis Pharmaceuticals Canada Inc., 21 novembre 2011 (date de révision), Numéro de Contrôle : 148289.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE
CONSOUMMATEUR

Pr **pms-DEFEROXAMINE**
(mésylate de déféroxamine pour injection)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de pms-DEFEROXAMINE et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de pms-DEFEROXAMINE. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

pms-DEFEROXAMINE est utilisé pour traiter les états suivants :

- intoxication ferrique aiguë, en tant qu'ajout aux traitements standards;
- surcharge en fer chronique due à de fréquentes transfusions de sang;
- surcharge en aluminium chronique chez les insuffisants rénaux traités par dialyse, en phase terminale de la maladie.

pms-DEFEROXAMINE est également utilisé pour tester la présence d'une surcharge en aluminium.

Les effets de ce médicament :

pms-DEFEROXAMINE contient l'ingrédient actif déféroxamine, un chélateur. Il agit en se fixant au fer ou à l'aluminium présent en quantité excessive dans le sang et en les évacuant (par voie urinaire et dans les selles).

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Allergie (hypersensibilité) à la déféroxamine.

L'ingrédient médicamenteux est :

Le mésylate de déféroxamine.

Les ingrédients non médicamenteux importants sont :

Il n'y en a pas. Les flacons de pms-DEFEROXAMINE contiennent uniquement l'ingrédient médicamenteux le mésylate de déféroxamine.

Les formes posologiques sont :

pms-DEFEROXAMINE est offert en flacons de 500 mg et de 2 g de poudre lyophilisée pour injection.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Le traitement par pms-DEFEROXAMINE doit être entrepris et surveillé par un médecin expérimenté dans le traitement de la surcharge chronique en fer ou en aluminium.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser pms-DEFEROXAMINE si :

- vous avez des problèmes avec votre audition ou votre vue. pms-DEFEROXAMINE peut causer des troubles auditifs et visuels;
- votre taux de sucre sanguin est élevé (diabète);
- vous avez des problèmes de coagulation sanguine;
- vous souffrez d'un trouble neurologique (crises convulsives, démence);
- vous souffrez de problèmes rénaux graves qui ne nécessitent pas de dialyse;
- vous souffrez d'une maladie pulmonaire ou avez de la difficulté à respirer;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir; pms-DEFEROXAMINE peut être nocif pour l'enfant à naître, surtout lorsqu'il est utilisé au cours des 3 premiers mois de la grossesse. Si le traitement par pms-DEFEROXAMINE est nécessaire, les patientes en âge de procréer doivent utiliser un moyen contraceptif efficace avant et pendant le traitement par pms-DEFEROXAMINE, et au moins 1 mois après avoir reçu leur dernière dose de pms-DEFEROXAMINE;
- vous allaitez.

pms-DEFEROXAMINE peut ralentir la vitesse de croissance. Chez les patients âgés de moins de 16 ans, le poids et la taille doivent être vérifiés tous les 3 mois.

Un risque accru de troubles oculaires (yeux) a été signalé chez les patients âgés de plus de 65 ans.

Effets sur la capacité de conduire ou de faire fonctionner des machines :

pms-DEFEROXAMINE peut nuire à votre capacité de voir et d'entendre et provoquer des étourdissements ou d'autres perturbations de la fonction nerveuse. Si vous ressentez de tels effets, abstenez-vous de conduire ou de faire fonctionner des machines.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Si vous prenez d'autres médicaments en plus de pms-DEFEROXAMINE, ou si vous en avez pris récemment y compris les médicaments obtenus sans ordonnance, dites-le à votre médecin ou à **votre** pharmacien. Il se pourrait que vous deviez modifier votre posologie ou cesser de prendre l'un de ces médicaments.

Les médicaments qui sont susceptibles d'interagir avec pms-DEFEROXAMINE englobent :

- les médicaments contenant de la prochlorpérazine, un neuroleptique qui sert au traitement des troubles neurologiques;
- la vitamine C;
- l'érythropoïétine;
- le gallium-67, un médicament administré avant les examens d'imagerie (qui servent au diagnostic de certaines maladies).

Les patients qui ne souffrent pas d'insuffisance cardiaque peuvent se faire conseiller par leur médecin de prendre de la vitamine C 1 mois avant et durant le traitement régulier par pms-DEFEROXAMINE. La dose quotidienne maximale de vitamine C ne doit pas excéder 200 mg chez l'adulte, 100 mg chez les enfants âgés de plus de 10 ans et 50 mg chez les enfants âgés de moins de 10 ans. Cependant, le médecin doit également surveiller la fonction cardiaque.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Votre médecin a choisi la dose et le mode d'administration convenant à votre état. Suivez soigneusement les directives de votre médecin. Assurez-vous de prendre le médicament exactement comme vous l'a prescrit le médecin.

Dose habituelle :

Intoxication ferrique aiguë

pms-DEFEROXAMINE peut être utilisé en cas d'intoxication par des préparations de fer. Ce traitement est administré à l'hôpital.

Surcharge en fer chronique

Des doses quotidiennes de 20 à 60 mg par kilogramme de poids corporel de pms-DEFEROXAMINE peuvent être administrées par perfusion lente sous la peau (voie sous-cutanée), par perfusion dans une veine (voie intraveineuse) ou par injection dans un muscle (voie intramusculaire).

Surcharge en aluminium chronique chez les patients atteints de maladie rénale grave

pms-DEFEROXAMINE est habituellement administré 1 fois par semaine par perfusion lente dans une veine au cours des 60 dernières minutes d'une séance de dialyse, ou 5 heures avant la dialyse, selon la concentration d'aluminium présente dans le sang.

La dose administrée de pms-DEFEROXAMINE est de 5 mg par kilogramme de poids corporel.

La durée de votre traitement et la modification de votre dose de pms-DEFEROXAMINE dépendront des résultats des tests réalisés par votre médecin.

Diagnostic de surcharge en aluminium

Si vous êtes traité par dialyse, votre médecin vous fera passer un

test visant à déterminer si vous présentez une surcharge en aluminium. On vous administrera 5 mg de pms-DEFEROXAMINE par kilogramme de poids corporel par perfusion lente dans une veine au cours des 60 dernières minutes d'une séance de dialyse. On déterminera ensuite le contenu en aluminium du sang prélevé juste avant cette séance de dialyse et la suivante.

Surdose :

En case de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose de pms-DEFEROXAMINE, informez-en votre médecin immédiatement.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme tous les médicaments, pms-DEFEROXAMINE peut exercer des effets secondaires en plus de ses effets bénéfiques.

Communiquez sans tarder avec votre médecin si vous éprouvez l'un ou l'autre des. Les effets secondaires possibles de pms-DEFEROXAMINE sont présentés ci-dessous:

Effets secondaires très fréquents : touchant plus de 10 patients sur 100

- réaction au point d'injection telle qu'une douleur, une enflure, une rougeur, des démangeaisons de la peau, une escarre (tissu mort qui se décolle de la peau saine), la formation d'une croûte, l'apparition de petites ampoules et une sensation de brûlure;
- une douleur articulaire ou musculaire.

Effets secondaires fréquents : touchant plus de 1 mais moins de 10 patients sur 100

- nausées
- maux de tête
- éruption cutanée accompagnée de démangeaisons
- fièvre
- vitesse de croissance réduite, troubles des os

Effets secondaires peu fréquents : touchant de 1 à 10 patients sur 1000

- vomissements
- douleur abdominale

Effets secondaires très rares : **touchant moins de 1 patient sur 10 000**

- diarrhée
- éruption cutanée
- sensation d'engourdissement ou de picotement dans les doigts et les orteils

Fréquence inconnue

- spasmes musculaires
- obtention de résultats anormaux aux épreuves fonctionnelles hépatiques (foie) ou rénales
- faible taux de calcium dans le sang et aggravation de l'hyperparathyroïdie chez des patients traités pour une surcharge en aluminium
- urine de couleur brun-rougeâtre
- baisse de la tension artérielle, augmentation de la fréquence cardiaque et état de choc

Si un effet secondaire s'aggrave ou si vous avez des effets secondaires autres que ceux dont il est question dans ce dépliant, dites-le à votre médecin ou à votre pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE			
Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Peu fréquent			
Troubles auditifs tels qu'un tintement ou un bruit dans les oreilles, perte d'audition		√	
Rare			
Troubles visuels tels qu'une vue brouillée, une perception anormale des couleurs, une cécité nocturne, des taches noires dans le champ visuel, une perte de vision, une opacification du cristallin, des anomalies du champ visuel ou une diminution de l'acuité visuelle		√	
Infections bactériennes ou fongiques entraînant une fièvre élevée, un essoufflement, une diarrhée aiguë, une douleur abdominale, un malaise général ou un mal de la gorge		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE			
Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Étourdissements, sensation de tête légère (signes d'hypotension artérielle [basse pression] pouvant survenir lorsque le médicament est administré trop rapidement)		√	
Très rare			
Essoufflement dû à une maladie pulmonaire		√	
Saignement/apparition d'ecchymoses (bleus) inhabituels (signes d'un faible taux de plaquettes sanguines)	√		
Fièvre, mal de gorge, ulcères de bouche dus aux infections (signes d'un faible taux de globules blancs)	√		
Éruption cutanée, démangeaisons, urticaire, difficulté à respirer ou à avaler, sensation de serrement à la poitrine accompagnée de respiration sifflante ou de toux, étourdissements, enflure (du visage et de la gorge surtout – signes de réaction allergique grave ou d'asthme)		√	
Troubles du système nerveux		√	
Fréquence inconnue			
Débit urinaire sévèrement diminué (signe de problème rénal)		√	
Crises convulsives (principalement chez les patients dialysés)		√	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de pms-DEFEROXAMINE, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

- Garder hors de la portée des enfants et des animaux de compagnie.
- N'utilisez pas pms-DEFEROXAMINE après la date de péremption indiquée sur l'emballage.
- Conserver les flacons contenant la substance sèche active à moins de 25 °C.
- Chaque flacon est destiné à un usage unique. Le produit doit être employé immédiatement après que la solution a été préparée (reconstituée), (c.-à-d. que le traitement doit commencer dans les 3 heures qui suivent). Lorsque la solution a été préparée dans des conditions stériles reconnues, elle peut être entreposée durant une période maximale de 24 heures à la température ambiante avant le début du traitement. Il faut jeter toute solution ayant un aspect opaque ou trouble.
- N'oubliez pas de retourner à votre pharmacien les flacons qui n'ont pas été utilisés.

Ce feuillet a été préparé par
Pharmascience Inc.
Montreal Quebec
H4P 2T4

Dernière révision : 27 avril 2012

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au: Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, en contactant Pharmascience Inc. at 1-888-550-6060.