

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

^{Pr}**FERRIPROX**

Comprimés de déféripone, Ph.Eur.

500 mg et 1 000 mg

Solution buvable de déféripone, Ph.Eur.

100 mg/mL

^{Pr}**FERRIPROX MR**

Comprimés à libération prolongée de déféripone

1 000 mg

Chélateur de fer

Chiesi Canada Corp.
100E - 3800 Steeles Avenue West,
Woodbridge, ON L4L 4G9

Date d'approbation initiale
13 février 2015
Date de révision :
29 mars 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 261912

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

1 Indications	2021-10
1 Indications, 1.1 Enfants	2021-10
4 Posologie et administration, 4.1 Considérations posologiques	2023-03
4 Posologie et administration, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	2023-03
4 Posologie et administration, 4.4 Administration	2023-03
7 Mises en garde et précautions, Hépatique/biliaire/pancréatique	2021-10
7 Mises en garde et précautions, Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes	2023-13
7 Mises en garde et précautions, 7.1.3 Enfants	2021-10

TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE.....	2
TABLEAU DES MATIÈRES.....	3
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	5
1. INDICATIONS.....	5
1.1 Enfants.....	5
1.2 Personnes âgées	5
2. CONTRE-INDICATIONS.....	6
3. ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	6
4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1 Considérations posologiques	6
4.2 Dose recommandée et modification posologique	7
4.4 Administration	10
4.5 Dose oubliée	10
5. SURDOSAGE	10
6. FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	11
7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	12
7.1 Populations particulières	16
7.1.1 Femmes enceintes.....	16
7.1.2 Allaitement.....	16
7.1.3 Enfants.....	16
7.1.4 Personnes âgées	16
8. EFFETS INDÉSIRABLES.....	17
8.1 Aperçu des effets indésirables	17
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques.....	17
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants.....	22
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques.....	23
8.3.1 Réactions indésirables peu courants observés dans les essais cliniques - enfants	23

8.4	Résultats anormaux des analyses de laboratoire : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives	23
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché	23
9.	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	24
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	24
9.3	Interactions médicament-comportement	24
9.4	Interactions médicament-médicament.....	24
9.5	Interactions médicament-aliment	25
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	25
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	26
10.	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	26
10.1	Mode d'action.....	26
10.2	Pharmacodynamie	26
10.3	Pharmacocinétique	27
11.	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	31
12.	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	32
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES		33
13.	INFORMATION PHARMACEUTIQUES	33
14.	ESSAIS CLINIQUES	34
14.1	Essais cliniques par indication.....	34
	Surcharge en fer transfusionnelle associée au traitement de la thalassémie	34
	Surcharge en fer transfusionnelle associée au traitement de la drépanocytose et autres anémies	40
14.3	Études de biodisponibilité comparatives	42
15.	MICROBIOLOGIE	45
16.	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	45
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....		48

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1. INDICATIONS

FERRIPROX et FERRIPROX MR (défériprone) sont indiqués 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;
- le traitement de patients présentant une surcharge en fer causée par les transfusions associées au traitement de la drépanocytose et autres anémies

L'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies pour le traitement de patients présentant une surcharge en fer causée par les transfusions associées au traitement du syndrome myélodysplasique ou de l'anémie Diamond Blackfan.

FERRIPROX et FERRIPROX MR sont disponibles 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 et FERRIPROX MR ne peuvent être délivrés qu'aux patients satisfaisant aux 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/fr.

1.1 Enfants

Enfants (1 à 15 ans) : D'après les données soumises et examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de FERRIPROX ont été démontrées dans la population pédiatrique (1 à 15 ans) souffrant de thalassémie et de surcharge en fer. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication pour la population pédiatrique de 1 à 15 ans souffrant de thalassémie et de surcharge en fer. 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 [7.1.3 Enfants](#)).

Enfants (3 à 16 ans) : D'après les données soumises et examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de FERRIPROX ont été démontrées dans la population pédiatrique (3 à 16 ans) souffrant de drépanocytose ou d'autres anémies et de surcharge en fer. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication pour la population pédiatrique de 3 à 16 ans souffrant de drépanocytose ou d'autres anémies et de surcharge en fer. Dans le cadre des essais cliniques, on a observé des douleurs abdominales, une baisse du nombre de neutrophiles, des douleurs osseuses et des douleurs oropharyngées plus fréquemment chez les patients pédiatriques que chez les participants plus âgés (voir [7.1.3 Enfants](#)).

1.2 Personnes âgées

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

2. CONTRE-INDICATIONS

- FERRIPROX et FERRIPROX MR sont contre-indiqués chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la préparation, y compris les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6 « FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE ».
- FERRIPROX et FERRIPROX MR sont contre-indiqués chez les femmes enceintes ou qui allaitent (se reporter aux chapitres 7.1.1 Femmes enceintes et 7.1.2 Allaitement).
- FERRIPROX et FERRIPROX MR sont contre-indiqués chez les patients qui avant le début du traitement présentent une neutropénie sévère (nombre absolu de neutrophiles $< 0,5 \times 10^9/L$) (se reporter à la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Hématologique](#)).

3. ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

- FERRIPROX et FERRIPROX MR peuvent 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 8 EFFETS INDÉSIRABLES).
 - Mesurer le nombre absolu de neutrophiles (NAN) avant de commencer un traitement par FERRIPROX ou FERRIPROX MR et surveiller le NAN chaque semaine pendant le traitement (se reporter à la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Hématologique](#) et 8 EFFETS INDÉSIRABLES). Interrompre le traitement par FERRIPROX ou FERRIPROX MR si une neutropénie est observée.
 - Interrompre le traitement par FERRIPROX ou FERRIPROX MR si une infection apparaît et surveiller le NAN plus fréquemment (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Hématologique](#)).
 - Recommander aux patients traités par FERRIPROX ou FERRIPROX MR de consulter immédiatement un médecin et de présenter leur carte portefeuille devant tout symptôme indicateur d'une infection (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Hématologique](#)).

4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Prévention des erreurs médicamenteuses

Les comprimés de FERRIPROX 1 000 mg et les comprimés de FERRIPROX MR 1 000 mg à libération prolongée (libération modifiée) sont deux préparations différentes de 1 000 mg de même puissance mais aux schémas posologiques distincts.

- FERRIPROX est administré trois fois par jour (voir 4.2 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION)

- FERRIPROX MR est administré deux fois par jour (voir 4.2 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION)

Veiller à ce que la préparation de comprimés convienne au schéma posologique lors de la prescription et de l'administration pour éviter les erreurs médicamenteuses.

- L'action de FERRIPROX et de FERRIPROX MR 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 ou FERRIPROX MR 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 de FERRIPROX ou de FERRIPROX MR lorsque les taux de ferritine sérique sont près de la normale.
- Il convient de diminuer la dose de FERRIPROX et de FERRIPROX MR pendant une à deux semaines chez les patients présentant des malaises gastro-intestinaux comme des nausées, des vomissements et des douleurs abdominales.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

La dose initiale recommandée de FERRIPROX ou de FERRIPROX MR chez les patients adultes et pédiatriques est de 75 mg/kg de poids corporel réel par jour, administrée par voie orale. La dose maximale est de 100 mg/kg de poids corporel réel par jour, administrée par voie orale.

Dose recommandée pour FERRIPROX (trois fois par jour)

La posologie par kilogramme de poids corporel des comprimés de 500 mg ou de 1 000 mg de FERRIPROX pris trois fois par jour 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 1 : Tableau des posologies des comprimés FERRIPROX à 500 mg

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

* arrondi au demi-comprimé le plus proche

Tableau 2 : Tableau des posologies des comprimés FERRIPROX à 1 000 mg

Poids corporel (kg)	Dose quotidienne totale (mg)	Nombre de comprimés à 1 000 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 prise trois fois par jour 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 3 : Tableau des posologies de la solution buvable de FERRIPROX à 100 mg/mL

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

* arrondi aux 2,5 mL les plus proches

Dose recommandée pour FERRIPROX MR (deux fois par jour)

La posologie par kilogramme de poids corporel des comprimés de FERRIPROX MR 1 000 mg à libération prolongée (libération modifiée) pris deux fois par jour avec de la nourriture doit être calculée au demi-comprimé le plus proche. Diviser le comprimé uniquement si demandé pour l'administration. Il est préférable d'avaler le comprimé entier s'il n'est pas nécessaire de le diviser pour ajuster la dose. 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 4 : Tableau des posologies des comprimés de FERRIPROX MR 1 000 mg à libération prolongée

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

* arrondi au demi-comprimé le plus proche

Ajustements posologiques chez les patients atteints d'insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique de FERRIPROX ou FERRIPROX MR n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A selon la classification de Child-Pugh) ou modérée (classe B selon la classification de Child-Pugh). Aucune donnée n'est disponible en ce qui concerne les patients qui présentent une insuffisance hépatique sévère (classe C selon la classification de Child-Pugh). Il convient de surveiller étroitement les enzymes hépatiques chez cette population de patients pendant un traitement par FERRIPROX ou FERRIPROX MR. En cas de détérioration de la fonction hépatique, il y a lieu d'envisager l'arrêt du traitement par FERRIPROX ou FERRIPROX MR (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Ajustements posologiques chez les patients atteints d'insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique de FERRIPROX et FERRIPROX MR n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. Il n'existe aucune donnée relative aux patients dialysés atteints d'insuffisance rénale terminale.

4.4 Administration

FERRIPROX peut être pris avec ou sans nourriture. L'administration de FERRIPROX au moment du repas pourrait atténuer les nausées.

FERRIPROX MR doit être pris avec de la nourriture. Les demi-comprimés doivent être pris avec de la nourriture.

Prendre FERRIPROX ou FERRIPROX MR 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 [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

4.5 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.

5. SURDOSAGE

Il n'existe aucun antidote spécifique du FERRIPROX ou du FERRIPROX MR 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Les troubles neurologiques se sont atténués après l'arrêt du traitement par FERRIPROX.

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

6. FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 5: Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
orale	Comprimés, 500 mg	Cellulose d'hydroxypropylméthyl (2910) Cellulose microcristalline (M102) Dioxyde de silicium colloïdal Dioxyde de titane Polyéthylène de glycol (3350) Stéarate de magnésium
orale	Comprimés, 1 000 mg	Cellulose de méthyl (A15LV) Cellulose d'hydroxypropyl (LF) Crospovidone Dioxyde de titane Polyéthylène de glycol (8000) Stéarate de magnésium
orale	Solution buvable, 100 mg/mL	Acide chlorhydrique Arôme artificiel de cerise Cellulose d'hydroxypropyl (Type H Pharm) Huile de menthe poivrée Eau purifiée Glycérol Jaune soleil FCF Sucralose
orale	Comprimés à libération prolongée, 1 000 mg	Citrate de triéthyle Dioxyde de titane Dispersion de copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle Oxyde de magnésium léger Silice colloïdale anhydre Succinate d'acétate d'hypromellose Stéarate de magnésium Talc

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. Le produit est offert en bouteilles de 100 comprimés.

Comprimés de FERRIPROX à 1 000 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 1 000 mg contient 1 000 mg de déféripone. 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.

Comprimés de FERRIPROX MR 1 000 mg à libération prolongée (libération modifiée)

Les comprimés enrobés en forme de capsule biconvexe à bord biseauté sont blancs à blanc cassé et rainurés et portent d'un côté les inscriptions « APO » et « 1000 » séparées par une rainure et, de l'autre côté, les inscriptions « FPX » et « DR » séparées par une rainure. Les comprimés sont sécables en deux le long de la rainure. Chaque comprimé de 1 000 mg à libération prolongée contient 1 000 mg de déféripone. Le produit est fourni dans des plaquettes alvéolaires de 50 comprimés ou des bouteilles de 50 comprimés.

7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez voir [3](#) ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.

Cancérogenèse et mutagenèse

Se reporter aux données d'études sur des animaux présentées à la section [16](#) TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.

Hématologique

Agranulocytose ou neutropénie grave

FERRIPROX et FERRIPROX MR peuvent 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 ou FERRIPROX MR 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 ou FERRIPROX MR 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 ou FERRIPROX MR si une infection apparaît et surveiller le NAN plus fréquemment.

Si un patient traité par FERRIPROX ou FERRIPROX MR 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 ou FERRIPROX MR si une neutropénie est observée.

Demander au patient d'arrêter immédiatement le traitement par FERRIPROX ou FERRIPROX MR 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 ($\text{NAN} < 0,5 \times 10^9/\text{L}$) :

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 ou FERRIPROX MR n'est pas recommandé 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 sérique doivent être surveillées périodiquement et l'interruption du traitement par FERRIPROX ou FERRIPROX MR doit être envisagée en cas d'augmentation persistante des taux d'ALT sérique.

Insuffisance hépatique

Des lésions hépatique et rénale aiguës constituant un événement indésirable sévère ont été observées chez un sujet présentant une insuffisance hépatique modérée. Aucun ajustement posologique de FERRIPROX n'est requis chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Il convient de surveiller étroitement les enzymes hépatiques chez cette population de patients pendant un traitement par FERRIPROX ou FERRIPROX MR. En cas de détérioration de la fonction hépatique, il y a lieu d'envisager l'arrêt du traitement par FERRIPROX ou FERRIPROX MR (voir 4.2 Dose recommandée et modification posologique).

Immunitaire

Dans la mesure où FERRIPROX et FERRIPROX MR peuvent être associés 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 potentiels l'emportent sur les risques encourus.

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

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

Surveillance et tests de laboratoire

Il y a lieu d'évaluer régulièrement l'efficacité à long terme du traitement par FERRIPROX et FERRIPROX MR 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 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Nombre absolu de neutrophiles

Le nombre absolu de neutrophiles (NAN) doit être mesuré avant de commencer un traitement par FERRIPROX ou FERRIPROX MR et il doit être surveillé chaque semaine pendant le traitement (voir les sections 2 CONTRE-INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS,

Hématologique ci-dessus).

Fonction hépatique

Il faut évaluer la fonction hépatique avant de commencer un traitement par FERRIPROX ou FERRIPROX MR. Il faut surveiller les taux d'ALT sérique périodiquement pendant le traitement par FERRIPROX ou FERRIPROX MR. 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.

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 déféripone. Les troubles neurologiques se sont atténués après l'arrêt du traitement par FERRIPROX (5 SURDOSAGE).

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

Il faut recommander aux femmes en âge de procréer d'éviter une grossesse. Ces femmes doivent être informées qu'elles doivent prendre des mesures de contraception hautement efficaces pendant le traitement par FERRIPROX ou FERRIPROX MR et au minimum au cours des six mois consécutifs à la dernière dose. Les femmes en âge de procréer doivent cesser immédiatement de prendre FERRIPROX ou FERRIPROX MR si elles deviennent enceintes ou planifient de le devenir (se reporter à la section 2 CONTRE-INDICATIONS et 7.1.1 Femmes enceintes). Les hommes dont la partenaire de sexe féminin est apte à procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par FERRIPROX ou FERRIPROX MR et au minimum au cours des trois mois consécutifs à la dernière dose.

- **Fertilité**

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 ≤ 75 mg/kg deux fois par jour avant et pendant l'accouplement (mâles) ou pendant le début de la gestation (femelles) (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

La déféripone est contre-indiquée chez les femmes enceintes (voir 2 CONTRE-INDICATIONS). 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 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

7.1.2 Allaitement

La déféripone est contre-indiquée durant l'allaitement. 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. Si un traitement est inévitable, l'allaitement doit être interrompu.

7.1.3 Enfants

FERRIPROX a été étudié chez 222 enfants atteints de thalassémie et présentant une surcharge en fer participant à des essais cliniques, dont 61 enfants de moins de six ans. Les événements indésirables suivants ont été signalés plus fréquemment chez les enfants de moins de six ans que chez les patients plus âgés : baisses du nombre de neutrophiles (17 (27,9 %) vs 40 (6,9 %)), cas de neutropénie (7 (11,5 %) vs 36 (6,2 %)), augmentation des taux d'alanine aminotransférase (10 (16,4 %) vs 46 (7,9 %)), et cas d'agranulocytose (2 (3,3 %) vs 9 (1,5 %)).

FERRIPROX a été étudié chez 113 enfants atteints de drépanocytose et autres anémies et présentant une surcharge en fer participant à des essais cliniques. L'âge de ces patients variait de 3 à 16 ans (66 patients étaient âgés de 3 à <12 ans, 47 patients étaient âgés de 12 à 16 ans). Soixante-dix-sept pour cent de ces patients étaient atteints de drépanocytose. Les événements indésirables suivants ont été signalés plus fréquemment chez les enfants que chez les adultes : douleurs abdominales (41 (36,3 %) vs 16 (19,3 %)), baisses du nombre de neutrophiles (20 (17,7 %) vs 4 (4,8 %)), douleurs osseuses (41 (36,3 %) vs 17 (20,5 %)), et douleurs oropharyngées (23 (20,4 %) vs 8 (9,6 %)).

7.1.4 Personnes âgées

Les études cliniques sur déféripone ne comprenaient pas un nombre suffisant de sujets âgés de 65 ans ou plus pour déterminer si ces patients répondaient différemment des sujets plus jeunes. Les autres données tirées de l'expérience clinique qui ont été rapportées n'ont pas révélé de différence de réponse entre les patients âgés et les patients plus jeunes.

8. EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

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 7 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.

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Syndromes thalassémiques

Étude LA16-0102

Les effets indésirables décrits au [Tableau 6](#) 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 6 : Effets indésirables signalés chez ≥ 10 % des sujets dans les groupes sous FERRIPROX ou sous déféroxamine pendant l'étude LA16-0102

	FERRIPROX n sujets exposés = 29	Déféroxamine n sujets exposés = 32
Classe de système organique Terme privilégié	N sujets (%)	N sujets (%)
Affections oculaires	3 (10)	4 (13)
Conjonctivite	3 (10)	4 (13)
Affections gastro-intestinales	20 (69)	14 (44)
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)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	5 (17)	4 (13)
Asthénie	3 (10)	4 (13)
Douleur thoracique	3 (10)	0 (0)
Infections et infestations	19 (66)	22 (69)
Pharyngite	7 (24)	12 (38)
Rhinite	6 (21)	5 (16)
Infection virale	6 (21)	9 (28)
Gastro-entérite	3 (10)	5 (16)
Abcès dentaire	3 (10)	2 (6)
Infection vaginale	3 (10)	2 (6)
Rhinopharyngite	2 (7)	7 (22)
Lésions, intoxications et complications d'intervention	4 (14)	7 (22)
Réaction post-transfusionnelle	4 (14)	4 (13)
Réaction allergique à la transfusion	0 (0)	4 (13)
Investigations	21 (72)	16 (50)
Poids augmenté	12 (41)	6 (19)
Alanine aminotransférase augmentée	11 (38)	5 (16)
Aspartate aminotransférase augmentée	6 (21)	1 (3)

	FERRIPROX n sujets exposés = 29	Déféroxamine n sujets exposés = 32
Classe de système organique Terme privilégié	N sujets (%)	N sujets (%)
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)
Diminution du nombre de neutrophiles	1 (3)	4 (13)
Poids abaissé	1 (3)	9 (28)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	9 (31)	0 (0)
Appétit augmenté	9 (31)	0 (0)
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	16 (55)	17 (53)
Maux de dos	12 (41)	15 (47)
Arthralgie	8 (28)	4 (13)
Myalgie	3 (10)	2 (6)
Affections du système nerveux	15 (52)	16 (50)
Maux de tête	14 (48)	16 (50)
Étourdissements	2 (7)	4 (13)
Affections des organes de reproduction et du sein	3 (10)	3 (9)
Dysménorrhée	3 (10)	3 (9)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	0 (0)	6 (19)
Toux	0 (0)	6 (19)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	5 (17)	3 (9)
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 7](#) ci-dessous présente les effets indésirables du médicament rapportés chez au moins 1 % des patients dans la base de données regroupées sur l'innocuité de FERRIPROX.

Tableau 7 : Effets indésirables du médicament rapportés chez \geq 1 % des patients traités par FERRIPROX dans la base de données regroupées sur l'innocuité

Système organique Terme privilégié	(N = 642) Pourcentage des patients
AFFECTIONS HÉMATOLOGIQUES ET DU SYSTÈME LYMPHATIQUE	
Neutropénie	6,2
Agranulocytose ou neutropénie sévère	1,7
AFFECTIONS GASTRO-INTESTINALES	
Nausées	12,6
Douleur/gêne abdominale	10,4
Vomissement	9,8
Diarrhée	3,0
Dyspepsie	2,0
INVESTIGATIONS	
Alanine aminotransférase augmentée	7,5
Diminution du nombre de neutrophiles	7,3
Poids augmenté	1,9
Aspartate aminotransférase augmentée	1,2
TROUBLES DU MÉTABOLISME ET DE LA NUTRITION	
Appétit augmenté	4,0
Appétit diminué	1,1
AFFECTIONS MUSCULO-SQUELETTIQUES ET DU TISSU CONJONCTIF	
Arthralgie	9,8
Maux de dos	2,0
Extrémités douloureuses	1,9
Arthropathie	1,4
AFFECTIONS DU SYSTÈME NERVEUX	

Système organique Terme privilégié	(N = 642) Pourcentage des patients
Maux de tête	2,5
AFFECTIONS DES VOIES URINAIRES	
Chromaturie	14,6

Drépanocytose et autres anémies

L'innocuité de FERRIPROX a été évaluée auprès de 196 patients atteints de drépanocytose et autres anémies qui ont pris part aux études LA38-0411 et LA38-EXT.

Le [Tableau 8](#) ci-dessous présente les effets indésirables du médicament rapportés chez au moins 5 % des patients traités par FERRIPROX lors de l'essai clinique LA38-0411 chez les sujets atteints de drépanocytose et autres anémies.

Tableau 8 : Effets indésirables du médicament rapportés chez \geq 5 % des patients atteints de drépanocytose et autres anémies traités par FERRIPROX (l'essai clinique LA38-0411)

Système organique Effet indésirable	FERRIPROX (n=152) Pourcentage des patients	DÉFÉROXAMINE (n=76) Pourcentage des patients
AFFECTIONS HÉMATOLOGIQUES ET DU SYSTÈME LYMPHATIQUE		
Drépanocytose avec crise	17	13
AFFECTIONS GASTRO-INTESTINALES		
Douleur abdominale*	26	13
Vomissement	19	11
Nausées	7	9
Diarrhée	5	8
AFFECTIONS GÉNÉRALES ET ANOMALIES AU SITE D'ADMINISTRATION		
Pyrexie	28	33
Douleur	5	4
INFECTIONS ET INFESTATIONS		
Rhinopharyngite	9	12
Infection des voies respiratoires supérieures	5	3
INVESTIGATIONS		
Alanine aminotransférase augmentée	12	0

Système organique Effet indésirable	FERRIPROX (n=152) Pourcentage des patients	DÉFÉROXAMINE (n=76) Pourcentage des patients
Aspartate aminotransférase augmentée	11	0
Diminution du nombre de neutrophiles	8	4
AFFECTIONS MUSCULO-SQUELETTIQUES ET DU TISSU CONJONCTIF		
Douleurs osseuses	25	34
Extrémités douloureuses	18	15
Maux de dos	13	18
Arthralgie	10	8
AFFECTIONS DU SYSTÈME NERVEUX		
Maux de tête	20	13
AFFECTIONS RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MÉDIASTINALES		
Douleurs oropharyngées	10	15
Toux	8	15

*Termes groupés

Les patients ayant terminé l'étude de non-infériorité d'une durée d'un an LA38-0411 ont eu la possibilité de participer à l'étude de prolongation de 2 ans LA38-EXT. Ceux qui avaient été traités par FERRIPROX ont continué à recevoir le même traitement (N=89), tandis que ceux qui avaient été traités par déféroxamine sont passés à FERRIPROX (N=45). Le profil d'innocuité à long terme de la défériprone chez les patients présentant une surcharge en fer causée par les transfusions associées au traitement de la drépanocytose et autres anémies est cohérent avec le profil d'innocuité rapporté ci-dessus. Le taux d'agranulocytose, l'effet secondaire défériprone le plus préoccupant, est comparable au taux compris entre 1 % et 2 % observé chez les patients atteints de la thalassémie.

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants

FERRIPROX a été étudié chez 222 enfants atteints de thalassémie et présentant une surcharge en fer participant à des essais cliniques, dont 61 enfants de moins de six ans. Les événements indésirables suivants ont été signalés plus fréquemment chez les enfants de moins de six ans que chez les patients plus âgés : baisses du nombre de neutrophiles (17 (27,9 %) vs 40 (6,9 %)), cas de neutropénie (7 (11,5 %) vs 36 (6,2 %)), augmentation des taux d'alanine aminotransférase (10 (16,4 %) vs 46 (7,9 %)), et cas d'agranulocytose (2 (3,3 %) vs 9 (1,5 %)).

FERRIPROX a été étudié chez 113 enfants atteints de drépanocytose et autres anémies et

présentant une surcharge en fer participant à des essais cliniques. L'âge de ces patients variait de 3 à 16 ans (66 patients étaient âgés de 3 à <12 ans, 47 patients étaient âgés de 12 à 16 ans). Soixante-dix-sept pour cent de ces patients étaient atteints de drépanocytose. Les événements indésirables suivants ont été signalés plus fréquemment chez les enfants que chez les adultes : douleurs abdominales (41 (36,3 %) vs 16 (19,3 %)), baisses du nombre de neutrophiles (20 (17,7 %) vs 4 (4,8 %)), douleurs osseuses (41 (36,3 %) vs 17 (20,5 %)), et douleurs oropharyngées (23 (20,4 %) vs 8 (9,6 %)).

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Sans objet.

8.3.1 Réactions indésirables peu courants observés dans les essais cliniques - enfants

Sans objet.

8.4 Résultats anormaux des analyses de laboratoire : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Sans objet.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

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.

9. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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.

9.3 Interactions médicament-comportement

Les interactions avec des facteurs de risque comportementaux n'ont pas été déterminées

9.4 Interactions médicament-médicament

Médicaments associés avec la neutropénie ou l'agranulocytose

Éviter l'utilisation concomitante de FERRIPROX ou FERRIPROX MR et d'autres médicaments susceptibles de provoquer une neutropénie ou une agranulocytose (voir 7 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. 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

défériprone glucuronidée (augmentation allant jusqu'à 43 %) dans des cultures d'hépatocytes humains.

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 ou FERRIPROX MR, de suppléments minéraux et d'antiacides contenant des cations polyvalents n'a pas été étudiée. Puisque la défériprone 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 défériprone et des suppléments minéraux. Il est recommandé de prendre FERRIPROX ou FERRIPROX MR à au moins quatre heures d'intervalle avec d'autres médicaments (comme les antiacides) ou des suppléments contenant des cations polyvalents (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

9.5 Interactions médicament-aliment

L'administration de comprimés ou de solution buvable de FERRIPROX avec de la nourriture à des volontaires sains a entraîné une baisse de 38 % de la C_{max} de la défériprone et de 10 % de l'ASC (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique).

FERRIPROX peut être pris avec ou sans nourriture. L'administration de FERRIPROX au moment du repas pourrait atténuer les nausées.

L'administration de comprimés de FERRIPROX MR avec de la nourriture à des volontaires en bonne santé a entraîné de très légères diminutions du C_{max} et de l'ASC de la défériprone (baisse moyenne inférieure à 2 %) par rapport à une administration dans des conditions à jeun. FERRIPROX MR doit être pris avec de la nourriture. L'effet de l'administration de demi-comprimés dans des conditions à jeun n'a pas été étudié. Il faut prendre les demi-comprimés avec de la nourriture (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et 10.3 Pharmacocinétique).

Éviter de consommer de l'alcool pendant la prise de comprimés de FERRIPROX MR à libération prolongée. Des études de dissolution *in vitro* ont montré que l'alcool à une concentration de 40 % (v/v) entraînait une libération de 88 % de la défériprone présente dans un comprimé de FERRIPROX MR à libération prolongée dans un délai de 2 heures, comparativement à une libération de 4 % de la défériprone dans un délai de 2 heures en l'absence d'alcool.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec les produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10. PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

La déféripnone est un chélateur du fer bidentate (III) actif par voie orale présentant une affinité pour les ions ferriques (fer III). Elle s'y lie en complexes neutres selon un rapport molaire de 3:1 (déféripnone:fer). La déféripnone 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.

10.2 Pharmacodynamie

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

Pharmacodynamique primaire

La déféripnone 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 : $Fe(III) > Al(III) > Cu(II) > Zn(II) > Fe(II)$.

Une étude clinique menée chez des patients présentant une thalassémie et une surcharge en fer a révélé une relation dose-effet de la déféripnone 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 déféripnone sur l'excrétion de fer à des doses quotidiennes de 17 à 33 mg/kg trois fois par jour. La déféripnone 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 déféripnone 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 déféripnone 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.

Électrophysiologie cardiaque, Électrocardiographie

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 FERRIPROX en comprimés de 500 mg 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.

10.3 Pharmacocinétique

Comprimés de 500 mg, comprimés de 1 000 mg, solution buvable de FERRIPROX

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 h, suivie d'une décroissance pluriexponentielle. La demi-vie moyenne apparente d'élimination terminale était d'environ 1,8 h et les valeurs d'ASC_{0-t} se sont établies à 93 et à 148 µg h/mL pour les doses de 33 mg/kg et de 50 mg/kg, respectivement (voir le [Tableau 9](#) 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 9 : Paramètres pharmacocinétiques moyens (écart-type) relatifs aux taux sériques de déféripone et de glucuronide chez les volontaires sains ayant reçu une dose unique de comprimés de 500 mg de FERRIPROX à jeun

Paramètres pharmacocinétiques	33 mg/kg (N = 46)	50 mg/kg (N = 48)
Déféripone		
C _{max} (µg/ml)	34 (8,85)	54 (16,4)
T _{max} (h) ^a	0,82 (0,32 à 2,13)	0,82 (0,57 à 4,07)
ASC _{0-t} (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)
Déféripone glucuronidée		
C _{max} (µg/ml)	35 (8,54)	51 (13,4)
T _{max} (h) ^a	3,07 (1,39 à 4,07)	3,07 (2,07 à 6,07)
ASC _{0-t} (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)

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. L'exposition à la déféripone est proportionnelle à la dose dans une fourchette posologique de 22 à 50 mg/kg.

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 $\mu\text{g}/\text{mL}$ et l'ASC à 33 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 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.

Effet des aliments

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 $\mu\text{g}/\text{mL}$ et l'ASC_{0-t} était de 93 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$. 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.

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 %.

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.

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.

Élimination

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.

Comprimés de FERRIPROX MR 1 000 mg à libération prolongée (libération modifiée)

Suite à l'administration orale d'une dose unique de 1 000 mg de comprimés de FERRIPROX MR avec de la nourriture à des volontaires en bonne santé, la concentration sérique maximale (C_{max}) moyenne de la déféripone était approximativement de 6 µg/mL alors que l'aire totale moyenne sous la courbe de concentration en fonction du temps (ASC) était de 28 µg·h/mL.

L'exposition maximale et le degré d'exposition à la déféripone suite à l'administration deux fois par jour de comprimés de FERRIPROX MR à libération prolongée sont équivalents à ceux des comprimés de FERRIPROX 500 mg à libération immédiate trois fois par jour sur une période de 24 heures à l'état d'équilibre lorsque les sujets avaient pris de la nourriture. Par conséquent, aucun ajustement de la dose quotidienne totale n'est nécessaire lorsqu'un patient passe des comprimés de 500 mg ou de 1 000 mg aux comprimés à libération prolongée.

Absorption :

Les comprimés de FERRIPROX MR à libération prolongée sont absorbés rapidement par le tractus gastro-intestinal supérieur, avec des concentrations sériques maximales de déféripone se produisant approximativement 2 heures après une dose unique chez des sujets en bonne santé et à jeun.

Effet des aliments :

Chez des volontaires en bonne santé, l'administration de comprimé de FERRIPROX MR 1 000 mg avec un repas riche en gras n'a pas d'impact sur l'exposition à la déféripone comparativement à des conditions à jeun. Par contre, les comprimés divisés ont été étudiés uniquement avec prise de nourriture et par conséquent il est fortement recommandé d'administrer les comprimés divisés avec de la nourriture.

Distribution :

Le volume de distribution de la déféripone est d'environ 1 L/kg chez les sujets sains.

Élimination :

La demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) de la déféripone est d'environ 2 heures.

Populations et états pathologiques particuliers

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.

- **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. Aucune étude de pharmacocinétique n'a été menée chez des patients de moins de 11 ans.

- **Insuffisance hépatique** : Une étude de pharmacocinétique de la déféripone et de son métabolite 3-*O*-glucuronide a comparé l'effet d'une dose unique orale de 33 mg/kg de FERRIPROX en comprimés de 500 mg chez des sujets présentant une insuffisance hépatique légère (classe A du score de Child-Pugh : 5-6 points) ou modérée (classe B du score de Child-Pugh : 7-9 points) et chez des sujets sains. L'exposition générale à la déféripone et à son métabolite 3-*O*-glucuronide a été évaluée à l'aide des paramètres pharmacocinétiques C_{max} et ASC. Le paramètre ASC n'était pas différent; le paramètre C_{max} était diminué chez les volontaires sains. Le profil pharmacocinétique de la déféripone n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.
- **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 33 mg/kg de FERRIPROX en comprimés de 500 mg 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_{∞}) 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.

11. ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

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.

Pour les comprimés de FERRIPROX MR : À utiliser dans les 50 jours suivant l'ouverture de la bouteille.

12. INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucun

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13. INFORMATION PHARMACEUTIQUES

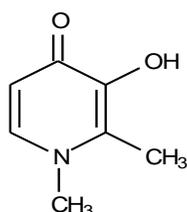
Substance pharmaceutique

Nom propre : défériprone

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₇H₉NO₂; 139,15

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

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

La solubilité aqueuse de la défériprone dans l'intervalle de pH de 1 à 7,5 est présentée au [Tableau 10](#).

Tableau 10 : Défériprone – 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 0,1N	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

14. ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Surcharge en fer transfusionnelle associée au traitement de la thalassémie

L'efficacité de FERRIPROX pour le traitement des patients présentant une surcharge en fer causée par les transfusions associées au traitement de la thalassémie 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 11](#).

Tableau 11 : Récapitulatif des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques chez les patients atteints de thalassémie

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
LA16-0102	Essai clinique ouvert, randomisé et comparatif contrôlé par traitement actif	<p>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.</p> <p>Déféroxamine : 50 mg/kg/jour par perfusion sous-cutanée 5 à 7 jours par semaine.</p> <p>Durée : 12 mois</p>	<p>FERRIPROX = 29 Déféroxamine = 32</p>	<p>FERRIPROX = 25,1 (18-32) Déféroxamine = 26,2 (18-35)</p>	<p>FERRIPROX = 15 H (52 %)/14 F (48 %) Déféroxamine = 16 H (50 %)/16 F (50 %)</p>

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
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 à 52) Valeurs T2* d'IRM = 25 (15 à 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 β -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 (≥ 8 ms à < 14 ms) ou légère (≥ 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 µg/L) par rapport aux patients traités par FERRIPROX (ferritine sérique = 1 790 µg/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 12e 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 ± 3,6 en unités absolues (%) dans le groupe sous FERRIPROX, et de 0,3 ± 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 12](#). Les résultats du paramètre d'efficacité basé sur les taux de ferritine sérique, la CHF et la FEVG sont présentés au [Tableau 13](#).

Tableau 12 : 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) [†]	13,0	13,3	16,5	15,0
Coefficient de variation (%) [§]	32	30	38	39
Pourcentage par rapport au départ			127	113
Rapport des moyennes (%)	98		112	
valeur p [¶]	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 13 : 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 (\pm écart-type) ($\mu\text{g/L}$) [N = nombre de sujets de l'étude]	-181 \pm 826 (n = 29)	-466 \pm 739 (n = 32)	285 (-116, 686)	0,16
CHF moyenne (\pm écart-type) (mg/g poids sec) [N = nombre de sujets de l'étude]	-0,93 \pm 2,93 (n = 27)	-1,54 \pm 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 \pm 3,58 (n = 29)	0,32 \pm 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 $> 2\ 500\ \mu\text{g/L}$ avant le début du traitement par FERRIPROX (critère principal); ou une concentration hépatique en fer (CHF) $> 7\ \text{mg/g}$ de poids sec; ou une surcharge cardiaque en fer mesurée par une valeur cardiaque T2* d'IRM $< 20\ \text{ms}$. 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 μ g/L pendant l'année de traitement ($p = 0,0001$), passant de 4 444 μ g/L au départ à 3 503 μ g/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'influence 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.

Surcharge en fer transfusionnelle associée au traitement de la drépanocytose et autres anémies

L'efficacité de FERRIPROX pour le traitement des patients présentant une surcharge en fer causée par les transfusions associées au traitement de la drépanocytose ou d'autres anémies a été évaluée dans le cadre des essais cliniques LA38-0411 et LA38-EXT.

L'essai de non-infériorité contrôlé a permis la comparaison de l'efficacité de FERRIPROX à celle de la déféroxamine chez les patients atteints de drépanocytose et autres anémies nécessitant des transfusions en évaluant la concentration hépatique ferrique.

Tableau 14 : Récapitulatif des caractéristiques démographiques pour LA38-0411 chez les patients en surcharge en fertransfusionnelle associée au traitement de la drépanocytose et autres anémies

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
LA38-0411	Étude multicentrique, à répartition aléatoire, menée en ouvert et contrôlée par traitement actif, comparant l'efficacité et l'innocuité de la déféripone par rapport à la déféroxamine dans la population d'intérêt	FERRIPROX : 75 ou 99 mg/kg/jour Déféroxamine : 20 ou 40 mg/kg/jour, 5 à 7 jours par semaine (enfants) 40 or 50 mg/kg/jour, 5 à 7 jours par semaine (adultes) Pendant une durée maximale de 12 mois	FERRIPROX : 152 Déféroxamine : 76 Drépanocytose : 192 (84,2 %) Autres anémies : 36 (15,8 %)	16,9 (3-59)	Hommes : 121 (53,1 %) Femmes : 107 (46,9 %)

Le critère d'évaluation principal était l'évolution de la concentration hépatique ferrique entre la situation de référence et après 12 mois de traitement par FERRIPROX (75 ou 99 mg/kg/jour) par comparaison avec la déféroxamine (20 ou 40 mg/kg [enfant]; 40 ou 50 mg/kg [adultes]). Le recrutement des patients a été interrompu à la suite d'une analyse intermédiaire. Après ajustement de l'erreur de type I (alpha), le critère de non-infériorité a été établi à la limite supérieure de l'intervalle de confiance de 96,01 % pour la différence entre traitements à ≤ 2 mg/g de poids sec (PS).

Les données recueillies auprès de 185 patients (122 traités par FERRIPROX et 63 traités par déféroxamine) ont été analysées. Aucune différence significative entre groupes de traitement n'a été constatée à la situation de référence ou après 12 mois (valeurs $p > 0,05$). Après 12 mois, l'estimation par la méthode des moindres carrés de la réduction moyenne de la concentration ferrique hépatique depuis la situation de référence était $4,13 \pm 0,50$ mg/g PS pour FERRIPROX et $4,38 \pm 0,59$ mg/g PS pour la déféroxamine. Le critère de non-infériorité était donc satisfait.

Les patients ayant terminé l'étude de non-infériorité d'une durée d'un an LA38-0411 ont eu la possibilité de participer à l'étude de prolongation de 2 ans LA38-EXT. Ceux qui avaient été traités par FERRIPROX ont continué à recevoir le même traitement (N=89), tandis que ceux qui avaient été traités par déféroxamine sont passés à FERRIPROX (N=45). La concentration ferrique hépatique continuait à diminuer, avec la valeur moyenne passant de 14,93 mg/g PS à la situation de référence 12,30 mg/g PS après un an de traitement, à 11,19 mg/g PS après deux ans de traitements, et à 10,45 mg/g PS après trois ans de traitement par FERRIPROX.

14.3 Études de biodisponibilité comparatives

Études comparatives de la biodisponibilité de FERRIPROX en comprimés de 500 mg et de 1 000 mg et en solution buvable de 100 mg/mL

L'étude LA33-BA de comparaison en mode ouvert, à répartition aléatoire, à dose unique et avec permutation des groupes visait à évaluer la biodisponibilité d'une dose de 1 000 mg de FERRIPROX (déféripone) en comprimés de 1 000 mg à libération immédiate et en comprimés de 500 mg à libération immédiate chez des volontaires sains à jeun.

Une dose unique de 1 000 mg de déféripone a été administrée par voie orale aux sujets à jeun sous forme de 1 comprimé de 1 000 mg de déféripone à libération immédiate ou de 2 comprimés de 500 mg de FERRIPROX à libération immédiate. Les doses uniques étaient séparées par une période d'élimination de 7 jours. L'innocuité et la tolérabilité de la déféripone ont également été évaluées dans le cadre de cette étude à laquelle étaient inscrits 36 sujets.

La bioéquivalence entre les comprimés de 1 000 mg et ceux de 500 mg a été établie.

Tableau 15 : Étude LA33-BA : Paramètres pharmacocinétiques

Déféripone (1 x 1 000 mg ou 2 x 500 mg) À partir des données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	1 comprimé de FERRIPROX à 1 000 mg	2 comprimés de FERRIPROX à 500 mg	Rapport de moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (µg.h/mL)	30,5 31,5 (26,3 %)	30,3 31,3 (26,1 %)	1,01	0,98 – 1,04
ASC _I (µg.h/mL)	31,3 32,4 (26,7 %)	31,1 32,1 (26,7 %)	1,01	0,98 – 1,04
C _{max} (µg.h/mL)	11,6 12,4 (38,3 %)	10,7 11,3 (36,2 %)	1,08	0,96 – 1,22
T _{max} (h)	0,981 (69,1 %)	1,03 (76,1 %)	Sans objet	Sans objet
T _{1/2} (h)	1,74 (11,3 %)	1,75 (12,3 %)	Sans objet	Sans objet

L'étude LA21-BE de comparaison en mode ouvert, à répartition aléatoire et avec permutation des groupes visait à évaluer la biodisponibilité d'une solution buvable de déféripone et des comprimés de FERRIPROX® (déféripone) chez des volontaires sains à jeun.

Une dose de 1 500 mg de déféripone sous forme soit d'une solution buvable soit de comprimés a été administrée par voie orale aux sujets à jeun. Les doses uniques étaient séparées par une période d'élimination de 7 jours. L'innocuité et la tolérabilité de la

défériprone ont également été évaluées dans le cadre de cette étude à laquelle étaient inscrits 42 sujets.

La bioéquivalence entre la solution buvable et les comprimés a été établie.

Tableau 16 : Étude LA21-BE : Paramètres pharmacocinétiques

Défériprone (1 500 mg ou 3 x 500 mg) À partir des données mesurées sans correction en fonction de la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Solution buvable FERRIPROX à 100 mg/mL	Comprimé de FERRIPROX à 500 mg	Rapport de moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance [#]
ASC _T [‡] (µg.h/mL)	48,2 (22,6)	48,0 (23,3)	100,6 %	98,0 – 103,4
ASC _T (µg.h/mL)	49,3 (22,9)	49,2 (23,4)	100,4 %	97,7 – 103,1
C _{max} (µg/mL)	18,9 (30,8)	19,2 (36,2)	98,3 %	88,9 – 108,7
T _{max} (h)	0,805 (66,6)	0,911 (50,5)		
T _½ (h)	1,71 (13,4)	1,72 (13,3)		

Études comparatives de biodisponibilité portant sur les comprimés de FERRIPROX MR 1 000 mg à libération prolongée (libération modifiée)

L'étude LA53-0116 à répartition aléatoire, à dose unique, en mode ouvert et avec permutation des groupes a été menée dans un seul centre sur des volontaires sains pour évaluer la biodisponibilité de la FERRIPROX MR lorsque les sujets étaient à jeun ou non, et pour comparer le profil pharmacocinétique de 1 comprimé complet de FERRIPROX MR à celui de 2 demi-comprimés lorsque les sujets avaient pris de la nourriture.

Au total, 28 volontaires sains ont été inscrits à cette étude et ont été répartis aléatoirement pour recevoir l'un des traitements suivants :

- **Traitement A** : Une dose unique de 1 000 mg de FERRIPROX MR sous forme de comprimé (un comprimé de 1 000 mg), à jeun
- **Traitement B** : Une dose unique de 1 000 mg de FERRIPROX MR sous forme de comprimé (un comprimé de 1 000 mg), avec prise de nourriture
- **Traitement C** : Une dose unique de 1 000 mg de FERRIPROX MR sous forme de comprimé administré en demi-comprimés (un comprimé de 1 000 mg divisé en deux), avec prise de nourriture
- **Traitement D** : Une dose unique de 1 000 mg de FERRIPROX à libération immédiate sous forme de comprimés (deux comprimés de 500 mg), avec prise de nourriture

Les résultats ont démontré que le degré d'exposition à une dose unique de 1 000 mg de FERRIPROX MR sous forme de comprimés équivaut à une dose unique de 1 000 mg de FERRIPROX à libération immédiate sous forme de comprimés, lorsque les sujets avaient pris de la nourriture. Néanmoins, le pic d'exposition avait une valeur supérieure pour la déféprone IR. Les résultats ont également montré que la nourriture n'a pas d'impact sur la pharmacocinétique de comprimés intacts à libération prolongée et que les propriétés de libération prolongée se maintiennent avec prise de nourriture lorsque le comprimé est coupé en deux.

Tableau 17 : Étude LA53-0116 : Paramètres pharmacocinétiques

Déféprone (1 000 mg) À partir des données mesurées sans correction en fonction de la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport de moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (µg·h/mL)	26,532	28,724	92,37	88,90 – 95,97
ASC _I (µg·h/mL)	27,270	29,279	93,14	89,74 – 96,66
C _{max} (µg/mL)	5,805	8,862	65,50	57,58 – 74,51
T _{max} [§] (h)	3,00 (2,00 – 8,00)	1,33 (0,50 – 8,00)		
T _½ [©] (h)	1,80 (16,5)	1,79 (15,2)		

* FERRIPROX MR avec prise de nourriture (1 comprimé de 1 000 mg)

† FERRIPROX IR avec prise de nourriture (2 comprimés de 500 mg)

§ Exprimé sous forme de médiane (plage)

© Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) seulement

L'étude LA45-0116 à répartition aléatoire, à plusieurs doses, en mode ouvert et avec permutation des groupes a été menée dans un seul centre sur des volontaires sains pour comparer le profil pharmacocinétique à l'état d'équilibre de la FERRIPROX MR à celui de FERRIPROX IR lorsque les sujets avaient pris de la nourriture.

- Traitement A : 1 500 mg de FERRIPROX MR (1,5 x comprimé de 1 000 mg) deux fois par jour, toutes les 12 heures, pendant 3 jours consécutifs, avec prise de nourriture
- Traitement B : 1 000 mg de FERRIPROX IR (2 x comprimés de 500 mg) trois fois par jour, toutes les 8 heures, pendant 3 jours consécutifs, avec prise de nourriture

Les résultats ont montré que l'exposition maximale et le degré d'exposition à 1 500 mg de FERRIPROX MR sous forme de comprimés à libération prolongée équivalent ceux de 1 000 mg

de FERRIPROX (2 x comprimés de 500 mg) pris trois fois par jour sur une période de 24 heures à l'état d'équilibre avec prise de nourriture.

Tableau 18 : Étude LA45-0116 : Paramètres pharmacocinétiques

Défériprone (1 500 mg) À partir des données mesurées sans correction en fonction de la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Test*	Référence†	Ratio en % des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90 %#
ASC _{tau} (µg·h/mL)	81,057	81,624	99,31	97,03 – 101,65
C _{max} (µg/mL)	9,364	10,552	88,74	83,00 – 94,89
C _{min} (µg/mL)	0,382	0,566	67,54	61,76 – 73,86
FL [¶] (%)	266,08 (16,3)	297,32 (25,8)		

* FERRIPROX MR avec prise de nourriture (1,5 comprimé de 1 000 mg, 2 f.p.j.)

† FERRIPROX IR avec prise de nourriture (2 comprimé de 500 mg, 3 f.p.j.)

§ Exprimé sous forme de médiane (plage)

¶ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) seulement

15. MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16. TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Toxicité à court terme

La dose létale médiane (DL₅₀) de défériprone 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 DL₅₀ 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 défériprone 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 4 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.

Cancérogénicité :

La déféripone n'a pas fait l'objet d'études non cliniques de cancérogénicité. 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.

Cependant, il est probable qu'une étude de carcinogénèse chez des rongeurs révélerait la formation de tumeurs en regard des résultats de génotoxicité positifs (se reporter aux renseignements sur la génotoxicité ci-dessous) 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.

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.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

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 ≤ 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 rats et des lapereaux ayant reçu de la déféripone par voie orale pendant l'organogénèse 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'organogénèse. Cette dose correspond à 32 % de la DMRH en fonction de la surface corporelle.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

^{Pr}FERRIPROX

Comprimés de déféripone

Solution buvable de déféripone

^{Pr}FERRIPROX MR

Déféripone à libération prolongée, comprimés

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **FERRIPROX** ou **FERRIPROX MR** et à chaque renouvellement de celui-ci. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. 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** ou **FERRIPROX MR**.

Mises en garde et précautions importantes

FERRIPROX et FERRIPROX MR peuvent provoquer une chute importante et soudaine du nombre de neutrophiles. Certains patients prenant FERRIPROX avaient 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 ou de FERRIPROX MR, votre professionnel de la santé 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 ou FERRIPROX MR. 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 ou FERRIPROX MR et recherchez immédiatement une aide médicale.**

Quelles sont les indications de FERRIPROX et de FERRIPROX MR?

FERRIPROX et FERRIPROX MR sont utilisés pour traiter la surcharge en fer (trop de fer dans l'organisme) due à transfusions sanguines chez des patients atteints de :

- syndromes thalassémiques. Ils sont utilisés lorsque d'autres médicaments de traitement de la surcharge en fer, comme FERRIPROX et FERRIPROX MR, ne sont pas suffisamment efficaces.

- drépanocytose et autres anémies.

Quel est le mode d'action de FERRIPROX et de FERRIPROX MR?

La déféripone, le principe actif de FERRIPROX et FERRIPROX MR, appartient à la classe de médicaments portant le nom de chélateurs du fer. Elle agit en éliminant la surcharge ferrique de l'organisme. Ce faisant, il protège votre corps contre les effets toxiques reliés au fer.

Quels sont les ingrédients de FERRIPROX et FERRIPROX MR?

Ingrédient médicamenteux : déféripone

Ingrédients non médicamenteux :

FERRIPROX

- 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 1 000 mg : crospovidone, cellulose d'hydroxypropyl, cellulose d'hydroxypropylméthyl, stéarate de magnésium, cellulose de méthyl, polyéthylène de glycol, dioxyde de titane.
- 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 MR

- Comprimés de FERRIPROX MR 1 000 mg à libération prolongée (libération modifiée) : silice colloïdale anhydre, succinate d'acétate d'hypromellose, oxyde de magnésium léger, stéarate de magnésium, copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle en dispersion, talc, dioxyde de titane et citrate de triéthyle.

FERRIPROX et FERRIPROX MR sont offerts sous les formes posologiques qui suivent :

FERRIPROX

- Comprimés : 500 mg ou 1 000 mg
- Solution buvable : 100 mg/mL

FERRIPROX MR

- Comprimés à libération prolongée (libération modifiée) : 1 000 mg

Ne pas utiliser FERRIPROX ou FERRIPROX MR dans les conditions suivantes :

- vous êtes allergique à la déféripone ou à l'un des ingrédients qui composent FERRIPROX ou FERRIPROX MR (reportez-vous à la section ci-dessus Quels sont les ingrédients de FERRIPROX et FERRIPROX MR?)
- vous êtes enceinte ou allaitez
- votre nombre de neutrophiles est très faible. Votre professionnel de la santé ne vous prescrira pas de FERRIPROX ou FERRIPROX MR 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. FERRIPROX et FERRIPROX MR peuvent entraîner des carences (faible teneur dans le sang) en zinc.
- antécédents de leucopénie (faible nombre de globules blancs) lors d'une utilisation précédente de FERRIPROX ou FERRIPROX MR

Autres mises en garde à connaître :

Neutropénie :

- 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.
- Ne prenez pas FERRIPROX ou FERRIPROX MR si vous êtes atteint ou atteinte d'anémie de Blackfan-Diamond. Un traitement par FERRIPROX ou FERRIPROX MR pourrait vous exposer à des risques plus élevés de neutropénie.

Carte portefeuille :

Chaque envoi de FERRIPROX ou FERRIPROX MR que vous recevrez contiendra une carte-portefeuille. Cette carte comporte des renseignements de sécurité importants sur les graves effets secondaires de FERRIPROX et de FERRIPROX MR que vous et tout autre professionnel de la santé intervenant dans vos soins devez connaître.

- portez cette carte sur vous en tout temps
- Si vous tombez malade ou consultez un professionnel de la santé pour quelque motif que ce soit :
 - montrez cette carte à tout professionnel de la santé que vous consultez
 - expliquez-lui que cette carte comporte des renseignements importants

concernant les graves effets secondaires associés au médicament que vous prenez.

Cancer :

- FERRIPROX peut causer un cancer chez les rongeurs. Discutez avec votre professionnel de la santé pour en savoir plus à ce sujet.

Enfants

- Les enfants traités par FERRIPROX ou FERRIPROX MR pourraient présenter certains effets secondaires additionnels par rapport aux adultes. Ces effets secondaires peuvent comprendre :
 - douleurs abdominales, osseuses et à la gorge
 - faible taux de neutrophiles

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes une **femme** :

Grossesse et contraception :

- FERRIPROX et FERRIPROX MR peuvent nuire à un bébé à naître.
- Ne prenez **pas** FERRIPROX ni FERRIPROX MR si vous êtes enceinte.
- Si vous êtes une femme traitée par FERRIPROX ou FERRIPROX MR qui peut devenir enceinte :
 - ne devenez **pas** enceinte.
 - utilisez une méthode de contraception hautement efficace pendant votre traitement par FERRIPROX ou FERRIPROX MR et au minimum au cours des 6 mois consécutifs à votre dernière dose. Consultez votre professionnel de la santé au sujet de la façon de choisir une méthode de contraception efficace.
 - Si vous devenez enceinte, **informez immédiatement votre professionnel de la santé.**
 - Si vous avez l'intention de devenir enceinte, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Allaitement :

- Il se peut que FERRIPROX et FERRIPROX MR passent dans le lait maternel.
- Vous ne devez **pas** allaiter pendant votre traitement par FERRIPROX ou FERRIPROX MR.
- Si vous souhaitez allaiter, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Si vous êtes un **homme**:

- si votre partenaire peut devenir enceinte, utilisez une méthode de contraception hautement efficace pendant votre traitement par comprimés de FERRIPROX ou FERRIPROX MR et au minimum au cours des 3 mois consécutifs à votre dernière dose. Parlez avec votre professionnel de la santé au sujet de la façon de choisir une méthode de contraception efficace.
- Si votre partenaire devient enceinte, **informez immédiatement votre professionnel de la santé**

Surveillance et analyses de laboratoire :

- Votre professionnel de la santé pourrait effectuer des analyses de sang avant votre traitement par FERRIPROX ou FERRIPROX MR et/ou pendant celui-ci. Ces analyses pourraient vérifier :
 - le taux de globules blancs dans votre organisme.
 - si votre foie fonctionne correctement.
 - les taux de fer ou de zinc dans votre sang.
- FERRIPROX et FERRIPROX MR peuvent causer des problèmes au niveau de certaines analyses de laboratoire. Avisez tous vos professionnels de la santé que vous prenez FERRIPROX ou FERRIPROX MR.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médicaments alternatifs.

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

- autres médicaments pouvant diminuer votre nombre de neutrophiles
- antiacides, multivitamines ou suppléments minéraux contenant du fer, de l'aluminium ou du zinc. Prenez-les au moins 4 heures avant ou 4 heures après votre dose de FERRIPROX ou FERRIPROX MR.
- l'alcool pourrait entraîner une libération plus rapide de l'ingrédient médicinal (la déféripone) que renferment les comprimés de FERRIPROX MR à libération prolongée. Ne buvez **pas** d'alcool pendant la prise de comprimés de FERRIPROX MR à libération prolongée.

Comment prendre FERRIPROX et FERRIPROX MR :

Renseignements importants sur les comprimés de FERRIPROX 1 000 mg et les comprimés de FERRIPROX MR 1 000 mg :

Les comprimés de FERRIPROX 1 000 mg et les comprimés de FERRIPROX MR 1 000 mg constituent **2 types différents de comprimés. Bien que leur puissance soit la même (quantité par comprimé : 1 000 mg), ils possèdent des schémas posologiques distincts.** Assurez-vous de :

- prendre le bon comprimé
- suivre le bon schéma posologique

En cas de doute, demandez à votre professionnel de la santé. Ne changez **pas** votre dose ou la fréquence à laquelle vous prenez ce médicament avant que votre professionnel de la santé vous avise de le faire.

Prenez FERRIPROX en comprimés (500 mg ou 1 000 mg) ou en solution buvable (100 mg/mL) :

- **3 fois par jour**
- 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, votre professionnel de la santé pourrait diminuer votre dose pendant 1 à 2 semaines.
- Si vous prenez FERRIPROX sous forme de comprimés et que votre dose inclut la prise d'une moitié de comprimé, sectionnez-le ou cassez-le en deux en suivant le trait de division figurant sur ce comprimé
- Si vous prenez FERRIPROX en solution buvable, utilisez le gobelet-doseur fourni pour mesurer votre dose. Lavez le gobelet-doseur après chaque utilisation.

Prenez FERRIPROX MR (1 000 mg) :

- **2 fois par jour**
- avec de la nourriture
- Si votre dose inclut la prise d'une moitié de comprimé, sectionnez-le ou cassez-le en deux en suivant le trait de division figurant sur ce comprimé

Dose habituelle :

Votre professionnel de la santé décidera de la dose de FERRIPROX ou FERRIPROX MR qui vous convient. Cette dose sera établie en fonction de votre poids

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de FERRIPROX ou FERRIPROX MR, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence 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?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez FERRIPROX ou FERRIPROX MR. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé. Consultez également la rubrique « Mises en garde et précautions ».

Les effets secondaires les plus courants associés au FERRIPROX et FERRIPROX MR comprennent :

- douleurs abdominales, diarrhées, nausées, maux d'estomac, vomissements
- douleurs aux articulations, aux bras, au dos, aux jambes, ou osseuses
- fièvre
- maux de tête
- appétit trop faible ou trop élevé, gain de poids
- maux de gorge
- altération de la couleur de votre urine (pipi) vers le rouge ou le brun. Cet état est dû à l'élimination du fer par votre organisme. Il n'est pas nocif et est prévu dans le cadre de votre traitement par FERRIPROX ou FERRIPROX MR.
- Hausse des enzymes hépatiques

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Communiquer avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
COURANT			
Neutropénie (faible taux de neutrophiles) / agranulocytose (neutropénie sévère) : Signes d'infection : Fièvre, frissons, maux de gorge, ulcères buccaux, symptômes pseudo-grippaux			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Communiquer avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Crise drépanocytaire (globules rouges en forme de drépanocytose) : douleurs dans la poitrine, l'abdomen, les os de la colonne vertébrale, les bras et les jambes		✓	
Effets secondaires neurologiques : tremblements, difficultés à marcher, vision double, contractions musculaires involontaires, problèmes de coordination des mouvements		✓	
INCONNU			
Réactions allergiques : difficultés à déglutir ou à respirer, respiration sifflante, chute de la pression sanguine, maux d'estomac et vomissements, éruption cutanée ou urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge			✓
Purpura d'Henoch-Schönlein : taches rougeâtres à violacées d'aspect similaire à des ecchymoses, particulièrement sur les fesses, les jambes et les pieds; douleurs et œdèmes articulaires; douleurs abdominales ou sang dans l'urine			✓
Thrombocytose (numération plaquettaire supérieure à la normale dans le sang) : maux de tête, douleurs thoraciques, sensations de brûlure douloureuses dans les mains ou les pieds,		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Communiquer avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
saignements de nez, ecchymoses, saignement buccal ou gingival, sang dans les selles			
Problèmes cardiaques <ul style="list-style-type: none"> • Fibrillation auriculaire (rythme cardiaque anormal qui est rapide et irrégulier) : inconfort à la poitrine avec perception désagréable des battements cardiaques, évanouissements, essoufflement, faiblesse • Insuffisance cardiaque (pompage du cœur pas aussi efficace qu'il le devrait) : essoufflement, fatigue et faiblesse; enflure dans les chevilles, les jambes et les pieds, toux, rétention de liquide, manque d'appétit, nausées, battements cardiaques rapides ou irréguliers, baisse des capacités d'exercices physiques 			✓
Affections gastro-intestinales (estomac ou intestins) : <ul style="list-style-type: none"> • entérocolite (graves problèmes d'intestins) : douleurs, crampes, gonflement abdominal ou ballonnements, sang dans les selles, diarrhées, vomissements, fièvre 			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Communiquer avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<ul style="list-style-type: none"> • saignement rectal (sang provenant de votre fessier (anus). 			
Pancréatite (inflammation du pancréas) : douleurs dans le haut de l'abdomen, fièvre, battements cardiaques rapides, nausées, vomissements, sensibilités à la palpation de l'abdomen		✓	
Hémorragie cérébrale (saignement dans le cerveau) : migraine sévère et soudaine; confusion; nausées et vomissements; convulsions; perte de conscience			✓
Dépression (humeur triste qui ne se dissipe pas) : difficultés à dormir ou trop de sommeil, changement d'appétit ou de poids, sentiments de dévalorisation, de culpabilité, de regret, d'être inutile; désespoir, retrait des situations sociales, des rassemblements familiaux et des activités avec des amis, baisse de libido (pulsions sexuelles), pensées portant sur la mort ou idées suicidaires. Si vous avez des antécédents de dépression, votre dépression pourrait s'aggraver		✓	
Trouble obsessionnel-compulsif idées et/ou comportements répétitifs, persistants et indésirables; comportements tels le lavage des mains, des vérifications pouvant interférer avec les activités de la vie quotidienne et		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Communiquer avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
susceptibles de provoquer détresse psychologique ou anxiété			
Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) : graves difficultés respiratoires, y compris essoufflement, au repos ou à l'effort, respiration rapide, respiration sifflante ou toux			✓
Embolie pulmonaire (caillot de sang dans le poumon) : douleurs thoraciques pouvant augmenter lors de respirations profondes, toux, expectorations sanguinolentes, essoufflement			✓
Hémoptysie : tousser du sang			✓
Septicémie et choc septique (infection du sang) : fièvre ou étourdissements, frissons, température corporelle élevée ou très basse, absence ou peu d'urine, hypotension, palpitations, respiration rapide, battements cardiaques rapides			✓
Syndrome de défaillance multiviscérale (défaillance de plusieurs organes) : défaillance simultanée de plusieurs organes (p. ex. poumon, rein et cœur), y compris baisse de la miction (passage des urines), difficultés à respirer (y compris, essoufflement au repos et à l'effort), respiration rapide, respiration sifflante ou toux; jaunissement de la peau et des			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Communiquer avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
yeux, douleur ou œdème gastrique, nausées ou vomissements; douleurs thoraciques (angine), essoufflement, battements cardiaques rapides, forts ou irréguliers, ou enflure possible des chevilles et des pieds			

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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.

Entreposage :

Ne pas utiliser FERRIPROX ou FERRIPROX MR après la date de péremption indiquée sur l'étiquette après EXP.

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

FERRIPROX en comprimés ou solution buvable :

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

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

Comprimés de **FERRIPROX MR** :

- Entreposer à la température ambiante (de 15 à 30 °C).
- À utiliser dans les 50 jours suivant l'ouverture de la bouteille.

FERRIPROX Assist

FERRIPROX ou FERRIPROX MR 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 ou FERRIPROX MR.

MÉDECIN

Seuls les médecins inscrits au programme peuvent prescrire FERRIPROX ou FERRIPROX MR.

PHARMACIEN

Seuls les pharmaciens inscrits au programme peuvent prescrire FERRIPROX ou FERRIPROX MR.

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

- une carte portefeuille
- un approvisionnement d'un mois de FERRIPROX ou FERRIPROX MR. 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/fr. Vous ne pouvez recevoir de conseils sur les médicaments que par téléphone.

PATIENT

FERRIPROX ou FERRIPROX MR 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/fr. 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/fr.

Pour en savoir davantage au sujet de FERRIPROX :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire 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 : (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (ferriproxassist.ca); ou peut être obtenu en téléphonant au 1-844-347-7200.

Le présent dépliant a été rédigé par Chiesi Canada Corp.

Dernière révision : 29 mars 2023