

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

**PrTaro-Deferiprone**

Comprimés de déféripnone  
Comprimés, 1000 mg, par voie orale

Norme interne

Chélateur de fer

Taro Pharmaceuticals Inc.  
130 East Drive  
Brampton, ON,  
L6T1C1

Date d'approbation initiale : 2024, 11, 13

Numéro de contrôle de la présentation : 283688

## TABLE DES MATIÈRES

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

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1. INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées .....	4
<b>2. CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>5</b>
<b>3. ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES</b> .....	<b>5</b>
<b>4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique .....	6
4.4 Administration.....	7
4.5 Dose oubliée.....	7
<b>5. SURDOSAGE</b> .....	<b>7</b>
<b>6. FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE</b> .....	<b>7</b>
<b>7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>8</b>
<b>7.1 Populations particulières</b> .....	<b>11</b>
7.1.1 Femmes enceintes.....	11
7.1.2 Allaitement.....	11
7.1.3 Enfants.....	11
7.1.4 Personnes âgées.....	12
<b>8. EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>12</b>
<b>8.1 Aperçu des effets indésirables</b> .....	<b>12</b>
<b>8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques</b> .....	<b>12</b>
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants .....	17
<b>8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques</b> .....	<b>17</b>
8.3.1 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques – enfants.....	17
<b>8.4 Résultats anormaux des analyses de laboratoire : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives</b>	<b>17</b>
<b>8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché</b> .....	<b>18</b>

9.	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	18
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses .....	18
9.3	Interactions médicament-comportement .....	19
9.4	Interactions médicament-médicament.....	19
9.5	Interactions médicament-aliment .....	19
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	20
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire .....	20
10.	PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	20
10.1	Mode d'action .....	20
10.2	Pharmacodynamie .....	20
10.3	Pharmacocinétique.....	21
11.	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT .....	24
12.	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....	24
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....	25
13.	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	25
14.	ESSAIS CLINIQUES .....	25
14.1	Essais cliniques par indication .....	25
14.3	Études de biodisponibilité comparatives.....	32
15.	MICROBIOLOGIE .....	32
16.	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	33
17.	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN.....	35
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT .....	36

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

### 1. INDICATIONS

Taro-Deferiprone (défériprone) est indiqué pour :

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

Taro-Deferiprone est disponible uniquement par l'intermédiaire d'un programme de distribution contrôlée nommé **Taro Cares**. Seuls les médecins et pharmaciens inscrits au programme peuvent prescrire et distribuer ce produit. De plus, Taro-Deferiprone ne peut être délivré qu'aux patients satisfaisant aux conditions du programme **Taro Cares** et qui y sont inscrits. Veuillez composer le 1-800-268-1975 ou ouvrir une session à l'adresse tarocares.ca.

#### 1.1 Enfants

Enfants (1 à 15 ans) : D'après les données soumises et examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de la défériprone 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 la défériprone 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 la défériprone dans cette population sont limitées.

## 2. CONTRE-INDICATIONS

- La déféripone est contre-indiquée 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, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).
- La déféripone est contre-indiquée chez les femmes enceintes ou qui allaitent (se reporter aux chapitres [7.1.1 Femmes enceintes](#) et [7.1.2 Allaitement](#)).
- La déféripone est contre-indiquée 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

- Le déféripone peut provoquer une agranulocytose ou une neutropénie grave qui peut entraîner de graves infections pouvant être mortelles. La neutropénie peut précéder l'apparition d'agranulocytose (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).
  - Mesurer le nombre absolu de neutrophiles (NAN) avant de commencer un traitement par Taro-Deferiprone 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 Taro-Deferiprone si une neutropénie est observée.
  - Interrompre le traitement par Taro-Deferiprone si une infection apparaît et surveiller le NAN plus fréquemment (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique](#)).
  - Recommander aux patients traités par Taro-Deferiprone 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

- Taro-Deferiprone est administré trois fois par jour (voir [4.2 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#))
- L'action de Taro-Deferiprone 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 gastrointestinale du fer]).
- Il y a lieu d'évaluer régulièrement l'efficacité à long terme du traitement par Taro-Deferiprone 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 Taro-Deferiprone lorsque les taux de ferritine sérique sont près de la normale.
- Il convient de diminuer la dose de Taro-Deferiprone 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 Taro-Deferiprone 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 Taro-Deferiprone (trois fois par jour)

La posologie par kilogramme de poids corporel des comprimés de 1 000 mg de Taro-Deferiprone 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 Taro-Deferiprone 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

##### Ajustements posologiques chez les patients atteints d'insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique de Taro-Deferiprone 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 Taro-Deferiprone. En cas de détérioration de la fonction hépatique, il y a lieu d'envisager l'arrêt du traitement par Taro-Deferiprone (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

## Ajustements posologiques chez les patients atteints d'insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique de Taro-Deferiprone 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

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

Prendre Taro-Deferiprone 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 de la déféripnone en cas de surdosage.

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 la déféripnone.

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

## 6. FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 2 : Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
orale	Comprimés, 1 000 mg	méthylcellulose, crospovidone de type B, stéarate de magnésium, eau purifiée, pellicule d'enrobage blanche (hypromellose 2910, copovidone K25-31, polydextrose, macrogol/PEG 3350, triglycérides à chaîne moyenne, dioxyde de titane)

Les comprimés enrobés blancs en forme de capsule portent les inscriptions « T » et « 1K » séparées par une rainure d'un côté et sont lisses de l'autre côté. 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 flacons 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

La déféripone peut provoquer une agranulocytose ou une neutropénie grave qui peut entraîner de graves infections pouvant être mortelles. La neutropénie peut précéder l'agranulocytose (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Le mécanisme de l'agranulocytose associée à la déféripone 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 la déféripone, 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 à Taro-Deferiprone 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 Taro-Deferiprone 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 Taro-Deferiprone si une infection apparaît et surveiller le NAN plus fréquemment.

Si un patient traité par Taro-Deferiprone 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 ( $NAN < 1,5 \times 10^9/L$ et $\geq 0,5 \times 10^9/L$ ) :

Interrompre le traitement par Taro-Deferiprone si une neutropénie est observée.

Demander au patient d'arrêter immédiatement le traitement par Taro-Deferiprone 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 la déféripone. 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 la déféripone après avoir présenté une agranulocytose provoquée par la déféripone. 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 la déféripone. Un traitement par Taro-Deferiprone 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 la déféripone ont présenté une augmentation des taux d'alanine aminotransférase (ALT). Ces manifestations étaient généralement passagères. Quatre (0,6 %) patients traités par la déféripone 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 Taro-Deferiprone 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 Taro-Deferiprone 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 Taro-Deferiprone. En cas de détérioration de la fonction hépatique, il y a lieu d'envisager l'arrêt du traitement par Taro-Deferiprone (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)).

## **Immunitaire**

Dans la mesure où la déféripone peut être associée 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 Taro-Deferiprone si une infection apparaît et surveiller le NAN plus fréquemment.

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

## **Surveillance et épreuves de laboratoire**

Il y a lieu d'évaluer régulièrement l'efficacité à long terme du traitement par Taro-Deferiprone 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 Taro-Deferiprone et il doit être surveillé chaque semaine pendant le traitement (voir [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 Taro-Deferiprone. Il faut surveiller les taux d'ALT sérique périodiquement pendant le traitement par Taro-Deferiprone. 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 la déféripone ([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 Taro-Deferiprone et au minimum au cours des six mois consécutifs à la dernière

dose. Les femmes en âge de procréer doivent cesser immédiatement de prendre Taro-Deferiprone 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 Taro-Deferiprone 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  $\leq 75$  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**

La déféripone a été étudiée 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 %)).

La déféripone a été étudiée 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 la 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 la déféripone 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 la déféripone 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 la déféripone chez 1,9 % des patients. Des symptômes gastro-intestinaux ont motivé l'arrêt du traitement par la déféripone chez 1,6 % des patients. L'excrétion du complexe fer-déféripone dans l'urine entraîne une chromaturie (une coloration rougeâtre/brun de l'urine), soit un effet normal et sans conséquences du traitement par la déféripone.

#### **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 3 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 la déféripone 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 déféripone 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 déféripone était de 92 mg/kg/jour. Les effets indésirables avec une fréquence de  $\geq 10\%$  pour les groupes de traitement par la déféripone ou la déféroxamine sont présentés.

**Tableau 3 : Effets indésirables signalés chez ≥ 10 % des sujets dans les groupes sous défériprone ou sous déféroxamine pendant l'étude LA16-0102**

	<b>Défériprone n sujets exposés = 29</b>	<b>Déféroxamine n sujets exposés = 32</b>
<b>Classe de système organique Terme privilégié</b>	<b>N sujets (%)</b>	<b>N sujets (%)</b>
<b>Affections oculaires</b>	<b>3 ( 10)</b>	<b>4 ( 13)</b>
Conjonctivite	3 ( 10)	4 ( 13)
<b>Affections gastro-intestinales</b>	<b>20 ( 69)</b>	<b>14 ( 44)</b>
Nausées	11 ( 38)	0 ( 0)
Douleur abdominale haute	9 ( 31)	3 ( 9)
Vomissement	9 ( 31)	5 ( 16)
Diarrhée	7 ( 24)	2 ( 6)
Gêne abdominale	4 ( 14)	1 ( 3)
Abdominal pain	4 ( 14)	4 ( 13)
Gêne épigastrique	4 ( 14)	3 ( 9)
Éructation	4 ( 14)	0 ( 0)
Douleur dentaire	3 ( 10)	4 ( 13)
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	<b>5 ( 17)</b>	<b>4 ( 13)</b>
Asthénie	3 ( 10)	4 ( 13)
Douleur thoracique	3 ( 10)	0 ( 0)
<b>Infections et infestations</b>	<b>19 ( 66)</b>	<b>22 ( 69)</b>
Pharyngite	7 ( 24)	12 ( 38)
Rhinite	6 ( 21)	5 ( 16)
Infection virale	6 ( 21)	9 ( 28)
Gastro-entérite	3 ( 10)	5 ( 16)
Abcès dentaire	3 ( 10)	2 ( 6)
Infection vaginale	3 ( 10)	2 ( 6)
Rhinopharyngite	2 ( 7)	7 ( 22)
<b>Lésions, intoxications et complications d'intervention</b>	<b>4 ( 14)</b>	<b>7 ( 22)</b>
Réaction post-transfusionnelle	4 ( 14)	4 ( 13)
Réaction allergique à la transfusion	0 ( 0)	4 ( 13)
<b>Investigations</b>	<b>21 ( 72)</b>	<b>16 ( 50)</b>
Poids augmenté	12 ( 41)	6 ( 19)
Alanine aminotransférase augmentée	11 ( 38)	5 ( 16)
Aspartate aminotransférase augmentée	6 ( 21)	1 ( 3)
Onde T inversée à l'électrocardiogramme	6 ( 21)	0 ( 0)
Globules blancs diminués	5 ( 17)	6 ( 19)

	<b>Défériprone n sujets exposés = 29</b>	<b>Déféroxamine n sujets exposés = 32</b>
<b>Classe de système organique Terme privilégié</b>	<b>N sujets (%)</b>	<b>N sujets (%)</b>
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)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	<b>9 ( 31)</b>	<b>0 ( 0)</b>
Appétit augmenté	9 ( 31)	0 ( 0)
<b>Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</b>	<b>16 ( 55)</b>	<b>17 ( 53)</b>
Maux de dos	12 ( 41)	15 ( 47)
Arthralgie	8 ( 28)	4 ( 13)
Myalgie	3 ( 10)	2 ( 6)
<b>Affections du système nerveux</b>	<b>15 ( 52)</b>	<b>16 ( 50)</b>
Maux de tête	14 ( 48)	16 ( 50)
Étourdissements	2 ( 7)	4 ( 13)
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>	<b>3 ( 10)</b>	<b>3 ( 9)</b>
Dysménorrhée	3 ( 10)	3 ( 9)
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	<b>0 ( 0)</b>	<b>6 ( 19)</b>
Toux	0 ( 0)	6 ( 19)
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	<b>5 ( 17)</b>	<b>3 ( 9)</b>
Dermatite 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 la défériprone. 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 la défériprone a été évaluée à partir des données obtenues au sein d'une population composée de 642 patients traités par la défériprone 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 4 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 la déféripone.

**Tableau 4 : Effets indésirables du médicament rapportés chez  $\geq 1$  % des patients traités par la déféripone dans la base de données regroupées sur l'innocuité**

<b>Systeme organique Terme privilégié</b>	<b>(N = 642) Pourcentage des patients</b>
<b>AFFECTIONS HÉMATOLOGIQUES ET DU SYSTÈME LYMPHATIQUE</b>	
Neutropénie	6,2
Agranulocytose ou neutropénie sévère	1,7
<b>AFFECTIONS GASTRO-INTESTINALES</b>	
Nausées	12,6
Douleur/gêne abdominale	10,4
Vomissement	9,8
Diarrhée	3,0
Dyspepsie	2,0
<b>INVESTIGATIONS</b>	
Alanine aminotransférase augmentée	7,5
Diminution du nombre de neutrophiles	7,3
Poids augmenté	1,9
Aspartate aminotransférase augmentée	1,2
<b>TROUBLES DU MÉTABOLISME ET DE LA NUTRITION</b>	
Appétit augmenté	4,0
Appétit diminué	1,1
<b>AFFECTIONS MUSCULO-SQUELETTIQUES ET DU TISSU CONJONCTIF</b>	
Arthralgie	9,8
Maux de dos	2,0
Extrémités douloureuses	1,9
Arthropathie	1,4
<b>AFFECTIONS DU SYSTÈME NERVEUX</b>	
Maux de tête	2,5
<b>AFFECTIONS DES VOIES URINAIRES</b>	
Chromaturie	14,6

#### Drépanocytose et autres anémies

L'innocuité de la déféripone 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 5 ci-dessous présente les effets indésirables du médicament rapportés chez au moins 5 % des patients traités par la déféripone lors de l'essai clinique LA38-0411 chez les sujets atteints de drépanocytose et autres anémies.

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

<b>Systeme organique Effet indésirable</b>	<b>DÉFÉRIPRONE (n = 152) Pourcentage des patients</b>	<b>DÉFÉROXAMINE (n = 76) Pourcentage des patients</b>
<b>AFFECTIONS HÉMATOLOGIQUES ET DU SYSTÈME LYMPHATIQUE</b>		
Drépanocytose avec crise	17	13
<b>AFFECTIONS GASTRO-INTESTINALES</b>		
Douleur abdominale*	26	13
Vomissement	19	11
Nausées	7	9
Diarrhée	5	8
<b>AFFECTIONS GÉNÉRALES ET ANOMALIES AU SITE D'ADMINISTRATION</b>		
Pyrexie	28	33
Douleur	5	4
<b>INFECTIONS ET INFESTATIONS</b>		
Rhinopharyngite	9	12
Infection des voies respiratoires supérieures	5	3
<b>INVESTIGATIONS</b>		
Alanine aminotransférase augmentée	12	0
Aspartate aminotransférase augmentée	11	0
Diminution du nombre de neutrophiles	8	4
<b>AFFECTIONS MUSCULO-SQUELETTIQUES ET DU TISSU CONJONCTIF</b>		
Douleurs osseuses	25	34
Extrémités douloureuses	18	15
Maux de dos	13	18
Arthralgie	10	8
<b>AFFECTIONS DU SYSTÈME NERVEUX</b>		
Maux de tête	20	13

<b>Système organique Effet indésirable</b>	<b>DÉFÉRIPRONE (n = 152) Pourcentage des patients</b>	<b>DÉFÉROXAMINE (n = 76) Pourcentage des patients</b>
<b>AFFECTIONS RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MÉDIASTINALES</b>		
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 la déféripone ont continué à recevoir le même traitement (N = 89), tandis que ceux qui avaient été traités par déféroxamine sont passés à la déféripone (N = 45). Le profil d'innocuité à long terme de la déféripone 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 de la déféripone 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 clinique – enfants**

La déféripone a été étudiée 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 %)).

La déféripone a été étudiée 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 Effets indésirables peu courants observés au cours des 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 la déféripone. 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 Taro-Deferiprone 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 déféripone glucuronidée (augmentation allant jusqu'à 43 %) dans des cultures d'hépatocytes humains.

Cependant, la pertinence clinique d'une association de la déféripone 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 Taro-Deferiprone est administrée en association avec un inhibiteur de l'UGT1A6.

#### Cations polyvalents

L'utilisation concomitante de déféripone, de suppléments minéraux et d'antiacides contenant des cations polyvalents n'a pas été étudiée. Puisque la déféripone a le potentiel de se lier aux cations polyvalents (notamment le fer, l'aluminium et le zinc), son utilisation concomitante peut entraîner une baisse de l'absorption de la déféripone et des suppléments minéraux. Il est recommandé de prendre Taro-Deferiprone 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 de déféripone avec de la nourriture à des volontaires sains a entraîné une baisse de 38 % de la  $C_{max}$  de la déféripone et de 10 % de l'ASC (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINICAL PHARMACOLOGY, 10.3 Pharmacocinétique](#)).

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

## 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

## 9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Aucune interaction avec les épreuves de laboratoire n'a été établie.

# 10. PHARMACOLOGIE CLINIQUE

## 10.1 Mode d'action

La déféripone 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 (déféripone:fer). La déféripone a moins d'affinité pour les ions métalliques comme le cuivre, l'aluminium, le zinc et les ions ferreux (fer II) que pour les ions ferriques.

## 10.2 Pharmacodynamie

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

### Pharmacodynamique primaire

La déféripone présente une forte affinité pour le fer (III) ( $pFe^{+3} = 19,4$ ), et plus fortement pour les cations trivalents que pour les cations divalents selon l'ordre d'affinité suivant :

$Fe(III) > Al(III) > Cu(II) > Zn(II) > Fe(II)$ .

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

### Pharmacodynamique secondaire

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

ferriques sans hème est en phase avec les données de clastogénicité, de tératogénicité et d'atrophie des tissus proliférants. On a établi que la déféripone réduit les concentrations de zinc et déclenche l'apoptose dans les thymocytes murins.

### 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 déféripone 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**

Après l'administration de comprimés de déféripone 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<sub>0-t</sub> 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 6 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 6 : 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 déféripone à jeun**

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

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

## Absorption

La déféripone est rapidement absorbée au niveau de la partie supérieure du tractus gastrointestinal. 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, la  $C_{max}$  s'établissait en moyenne à 11 µg/mL et l'ASC à 33 µg·h/mL après l'administration d'une dose de 25 mg/kg à l'équilibre (25 mg/kg trois fois par jour) à la suite d'un déjeuner normal. Après un retard initial de l'absorption, les concentrations sériques de déféripone ont augmenté de façon constante pour atteindre une concentration maximale environ deux heures après l'administration de la dose. Chez les patients présentant une surcharge en fer, les concentrations sériques de déféripone étaient inférieures à celles des sujets sains.

### Effet des aliments

L'administration avec de la nourriture a entraîné une baisse de 38 % de la  $C_{max}$  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, la  $C_{max}$  était de 35 µg/mL et l' $ASC_{0-t}$  était de 93 µg·h/mL. Les concentrations sériques maximales ont été atteintes environ une heure après l'administration d'une dose unique à des sujets à jeun et jusqu'à deux heures après l'administration chez les sujets ayant pris un repas.

#### **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 hématoencéphalique 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.

#### **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 ± 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 déféripone 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 déféripone 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 la  $C_{max}$  et l'ASC, de façon notable. Inversement, l'exposition générale au métabolite 3-*O*-glucuronide a augmenté de 1,3, 2,7 et 5,6 fois ( $ASC_{\infty}$ ) respectivement chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou grave comparativement aux sujets ayant une fonction rénale normale. L'insuffisance rénale a nettement réduit la clairance rénale de la déféripone et du métabolite 3-*O*-glucuronide. La majorité de la dose de déféripone 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 MISE AU REBUT

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.

## 12. INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13. RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

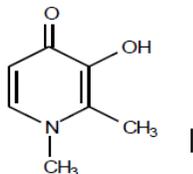
#### Substance pharmaceutique

Nom propre : déféripone

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

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

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

Solubilité : la déféripone est légèrement soluble dans l'eau et très soluble dans la plupart des solvants organiques polaires comme le méthanol, l'éthanol et l'eau à pH acide (< 3), pratiquement insoluble dans l'acétone.

### 14. ESSAIS CLINIQUES

#### 14.1 Essais cliniques par indication

##### Surcharge en fer transfusionnelle associée au traitement de la thalassémie

L'efficacité de la déféripone 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 déféripone chez les patients dépendants aux transfusions présentant une surcharge en fer (presque tous atteints de thalassémie) et pour lesquels de précédents traitements par des chélateurs du fer (déféroxamine ou déférasirox; surtout la déféroxamine) ont échoué en raison d'une réponse inadéquate ou d'une faible tolérance.

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

**Tableau 7 : 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>Défériprone : 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>Défériprone = 29</p> <p>Déféroxamine = 32</p>	<p>Défériprone = 25,1 (18-32)</p> <p>Déféroxamine = 26,2 (18-35)</p>	<p>Défériprone = 15 H (52 %)/14 F (48 %)</p> <p>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	Défériprone : 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, 2)  Valeurs T2* d'IRM = 25 (15, 32)	(patients suivant une monothérapie)  Ferritine sérique (236 patients) Femmes : 128 (54 %) Hommes : 108 (46 %) CHF (87 patients) Femmes : 45 (52 %) Hommes : 42 (48 %) Valeurs T2* d'IRM (31 patients*) Femmes : 16 (52 %) Hommes : 15 (48 %)

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

### **LA16-0102**

L'étude LA16-0102 était un essai multicentrique, ouvert, randomisé de 12 mois contrôlé par traitement actif mené auprès de patients âgés de 18 à 36 ans dépendants des transfusions sanguines présentant une  $\beta$ -thalassémie majeure. Les sujets recevaient un traitement continu de chélation par la déféroxamine depuis au moins cinq ans et présentaient une valeur cardiaque T2\* d'imagerie par résonance magnétique (IRM) anormale (< 20 millisecondes [ms]), sans être gravement anormale (> 8 ms), ainsi qu'une fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) supérieure à 56 % (mesurée par imagerie par résonance magnétique cardiovasculaire) et une fraction de raccourcissement ventriculaire gauche supérieure à 30 % (mesurée par échocardiogramme). Les patients ont été stratifiés dans le groupe de surcharge ferrique cardiaque modérée ( $\geq 8$  ms à < 14 ms) ou légère ( $\geq 14$  ms à < 20 ms) en fonction de leur valeur cardiaque initiale T2\* d'IRM et ont été randomisés dans deux groupes de traitement selon un rapport de 1:1. Le groupe de traitement par la défériprone 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 la déféripone (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 la déféripone (ferritine sérique = 1 790 µg/L). Les patients sous déféripone présentaient une valeur cardiaque T2\* d'IRM moyenne de départ de 13,6 ms et une CHF de 6,16 mg Fe/g de poids sec (mg/g de poids sec), comparativement à 13,9 ms et 6,32 mg Fe/g de poids sec au sein du groupe de patients traités par la déféroxamine.

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

Une évaluation au 12<sup>e</sup> mois a révélé une amélioration de 3,5 ms (de 13,0 ms à 16,5 ms) de la valeur cardiaque T2\* d'IRM chez les patients traités par la déféripone, 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 la déféripone et la déféroxamine. La déféripone 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 déféripone, 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 9.

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

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

- † La moyenne géométrique se définit comme étant l'antilogarithme de la moyenne des données logarithmiques.
- § Le coefficient de variation se définit comme étant  $\sqrt{e^{\text{variance}} - 1}$ , la variance étant la moyenne de la variance sur une échelle logarithmique.
- || Le rapport des moyennes se définit comme étant la moyenne de la déféripone /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 la déféripone et par la déféroxamine a été comparé en utilisant un test de T à deux échantillons.

**Tableau 9 : LA16-0102 : Variation des autres paramètres d'efficacité au mois 12 par rapport à la valeur de départ au sein des groupes de traitement par la déféripone 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
	Déféripone	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 la déféripone ont été analysées aux fins de détermination de l'admissibilité. Les critères d'échec du traitement de chélation étaient basés sur une ou plusieurs mesures d'accumulation du fer au-delà d'une limite associée à un risque accru d'atteinte organique, notamment : un taux de ferritine sérique > 2 500 µg/L avant le début du traitement par la déféripone (critère principal); ou une concentration hépatique en fer (CHF) > 7 mg/g de poids sec; ou une surcharge cardiaque en fer mesurée par une valeur cardiaque T2\* d'IRM < 20 ms. Les résultats liés aux patients ayant reçu un traitement par la déféripone 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 la déféripone a été considéré comme un succès chez les patients qui ont présenté une baisse de ≥ 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 ≥ 20 % de la CHF après un an de traitement par rapport aux valeurs initiales ou une baisse de ≥ 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 la déféripone 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 déféripone 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 ≤ 50 mg/kg/jour.

Le taux de succès lié à la ferritine sérique chez les patients traités par la déféripone en monothérapie s'établissait à 50 % (IC à 95 % de 43 % à 57 %). Les taux moyens de ferritine sérique ont diminué de 940 µg/L pendant l'année de traitement (p = 0,0001), passant de 4 444 µg/L au départ à 3 503 µg/L à la dernière évaluation. Le taux de succès global relatif à la CHF était de 38 % (IC à 95 % de 28 % à 49 %). Au 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 la déféripone 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 la déféripone 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 la déféripone à celle de la déféroxamine chez les patients atteints de drépanocytose et autres anémies nécessitant des transfusions en évaluant la concentration hépatique ferrique.

**Tableau 10 : Récapitulatif des caractéristiques démographiques pour LA38-0411 chez les patients en surcharge en fer transfusionnelle 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	Déféripone : 75 ou 99 mg/kg/jour  Déféroxamine : 20 ou 40 mg/kg/jour, 5 à 7 jours par semaine (enfants)  40 ou 50 mg/kg/jour, 5 à 7 jour par semaine (adultes)  Pendant une durée maximale de 12 mois	-Déféripone : 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 la déféripone (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  $\leq 2$  mg/g de poids sec (PS).

Les données recueillies auprès de 185 patients (122 traités par la déféripone 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 la déféripone et

4,38 ± 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 la déféripone ont continué à recevoir le même traitement (N = 89), tandis que ceux qui avaient été traités par déféroxamine sont passés à la déféripone (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 la déféripone.

### 14.3 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude de biodisponibilité comparative croisée à double permutation et à répartition aléatoire, portant sur une dose unique (1 x 1000 mg) des comprimés Taro-Deferiprone à 1 000 mg (Taro Pharmaceuticals Inc.) et des comprimés <sup>Pr</sup>FERRIPROX à 1 000 mg (Chiesi Canada Corp.) a été menée à jeun chez des sujets masculins adultes en bonne santé. Les données de biodisponibilité comparatives obtenus auprès des 36 sujets qui ont été inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau ci-dessous :

**Tableau 11. Tableau récapitulatif des données de biodisponibilité comparatives**

Paramètre	Déféripone (1 x 1 000 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)			
	Test <sup>1</sup> (N = 36)	Référence <sup>2</sup> (N = 36)	Rapport des moyennes géométrique (%) <sup>3</sup>	Intervalle de confiance <sup>4</sup>
ASC <sub>T</sub> (µg h/mL)	33,5 35,3 (32,1)	33,5 35,0 (30,2)	100,2	97,6 – 102,8
ASC <sub>I</sub> (µg h/mL)	34,5 36,3 (31,7)	34,4 36,0 (29,9)	100,2	97,8 – 102,7
C <sub>MAX</sub> (µg/mL)	13,5 14,6 (39,1)	12,9 13,5 (33,7)	104,7	92,8 – 118,2
T <sub>MAX</sub> <sup>3</sup> (h)	0,67 (0,33 - 2,00)	0,50 (0,33 - 3,00)		
T <sub>½</sub> <sup>4</sup> (h)	1,82 (21,18)	1,74 (16,57)		

<sup>1</sup> Comprimés Taro-Deferiprone (déféripone), 1 000 mg (Taro Pharmaceuticals Inc.)

<sup>2</sup> Comprimés <sup>Pr</sup>FERRIPROX (déféripone), 1 000 mg (Chiesi Canada Corp.)

<sup>3</sup> Exprimé sous forme de médiane (plage) seulement

<sup>4</sup> 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 (DL<sub>50</sub>) de déféripnone administrée par injection intrapéritonéale à des souris et des rats ne présentant pas de surcharge en fer s'est établie à 983 et 650 mg/kg, respectivement. Des convulsions ont précédé le décès chez les souris. La DL<sub>50</sub> orale était de 2 000 à 3 000 mg/kg chez les rats.

#### Toxicité subchronique et à long terme

Dans le cadre d'une étude toxicologique de trois mois chez des rongeurs, une minorité de rats ayant reçu des suppléments de fer et 125 mg/kg de déféripnone 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 déféripnone 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 déféripnone 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  $\leq$  75 mg/kg deux

fois par jour avant et pendant l'accouplement (mâles) ou pendant le début de la gestation (femelles). À toutes les doses, on a observé un prolongement du cycle œstral des femelles (manifesté par le temps écoulé avant la confirmation de l'accouplement).

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

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

## **17. MONOGRAPHIES DE RÉFÉRENCE**

1. FERRIPROX (comprimés de déféripone, 500 mg et 1 000 mg; solution buvable de déféripone, 100 mg/mL) et FERRIPROX MR (comprimés à libération prolongée de déféripone, 1 000 mg), Numéro de contrôle de la présentation 261912, Monographie de produit, Chiesi Canada Corp., 29 mars 2023.

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

**P<sup>r</sup>Taro-Deferiprone**

**Comprimés de déféripnone**

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **Taro-Deferiprone** 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 **Taro-Deferiprone**.

#### **Mises en garde et précautions importantes**

Taro-Deferiprone peuvent provoquer une chute importante et soudaine du nombre de neutrophiles. Certains patients prenant Taro-Deferiprone 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 Taro-Deferiprone, 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 Taro-Deferiprone. 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 Taro-Deferiprone et recherchez immédiatement une aide médicale.**

#### **Quelles sont les indications de Taro-Deferiprone?**

Taro-Deferiprone est utilisé pour traiter la surcharge en fer (trop de fer dans l'organisme) due aux transfusions sanguines chez des patients atteints de :

- syndromes thalassémiques. Ils sont utilisés lorsque d'autres médicaments de traitement de la surcharge en fer ne sont pas suffisamment efficaces.
- drépanocytose et autres anémies.

#### **Quel est le mode d'action de Taro-Deferiprone?**

La déféripnone, le principe actif de Taro-Deferiprone, 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 Taro-Deferiprone?**

Ingrédient médicamenteux : déféripnone

Ingrédients non médicinaux : méthylcellulose, crospovidone de type B, stéarate de magnésium, eau purifiée, pellicule d'enrobage blanche (hypromellose 2910, copovidone K25-31, polydextrose, macrogol/PEG 3350, triglycérides à chaîne moyenne, dioxyde de titane)

**Taro-Deferiprone est offert sous les formes posologiques qui suivent : Taro-Deferiprone**

- Comprimés : 1 000 mg

**Ne pas utiliser Taro-Deferiprone dans les conditions suivantes :**

- vous êtes allergique à la déféripone ou à l'un des ingrédients qui composent Taro-Deferiprone (reportez-vous à la section ci-dessus Quels sont les ingrédients de Taro-Deferiprone?).
- vous êtes enceinte ou allaitez.
- votre nombre de neutrophiles est très faible. Votre professionnel de la santé ne vous prescrira pas de Taro-Deferiprone si votre quantité de neutrophiles est insuffisante.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Taro-Deferiprone, 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. Taro-Deferiprone peut entraîner des carences (faible teneur dans le sang) en zinc.
- antécédents de leucopénie (faible nombre de globules blancs) lors d'une utilisation précédente de Taro-Deferiprone

**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 Taro-Deferiprone si vous êtes atteint ou atteinte d'anémie de Blackfan-Diamond. Un traitement par Taro-Deferiprone pourrait vous exposer à des risques plus élevés de neutropénie.

**Carte portefeuille**

Chaque envoi de Taro-Deferiprone que vous recevrez contiendra une carte-portefeuille. Cette carte comporte des renseignements de sécurité importants sur les graves effets secondaires de Taro-Deferiprone 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 :**

- Taro-Deferiprone 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 Taro-Deferiprone 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 :

- Taro-Deferiprone peuvent nuire à un bébé à naître.
- Ne prenez **pas** Taro-Deferiprone si vous êtes enceinte.
- Si vous êtes une femme traitée par Taro-Deferiprone qui peut devenir enceinte :
  - ne devenez **pas** enceinte.
  - utilisez une méthode de contraception hautement efficace pendant votre traitement par Taro-Deferiprone 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 Taro-Deferiprone passe dans le lait maternel.
- Vous ne devez **pas** allaiter pendant votre traitement par Taro-Deferiprone.
- 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 Taro-Deferiprone 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 Taro-Deferiprone 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.
- Taro-Deferiprone peut causer des problèmes au niveau de certaines analyses de laboratoire. Avisez tous vos professionnels de la santé que vous prenez Taro-Deferiprone.

**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 Taro-Deferiprone :**

- 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 Taro-Deferiprone.

#### **Comment prendre Taro-Deferiprone :**

##### **Prenez Taro-Deferiprone en comprimés :**

- **3 fois par jour**
- avec ou sans nourriture. Prendre Taro-Deferiprone 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 Taro-Deferiprone 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.

**Dose habituelle :**

Votre professionnel de la santé décidera de la dose de Taro-Deferiprone qui vous convient. Cette dose sera établie en fonction de votre poids.

En cas de doute, demandez à votre professionnel de santé. Ne changez **pas** votre dose ou la fréquence à laquelle vous prenez ce médicament, sauf si votre professionnel de santé vous le demande.

**Surdosage :**

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de Taro-Deferiprone, 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 Taro-Deferiprone?**

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez Taro-Deferiprone. 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 à Taro-Deferiprone 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 Taro-Deferiprone
- hausse des enzymes hépatiques

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Communiquez 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	
<b>COURANT</b>			
<b>Neutropénie</b> (faible taux de neutrophiles) / <b>agranulocytose</b> (neutropénie sévère) : <b>Signes d'infection</b> : Fièvre, frissons, maux de gorge, ulcères buccaux, symptômes pseudo-grippaux			✓
<b>Crise drépanocytaire</b> (globules rouges en forme de drépanocytose) : douleurs dans la poitrine, l'abdomen, les os de la colonne vertébrale, les bras et les jambes		✓	
<b>Effets secondaires neurologiques</b> : tremblements, difficultés à marcher, vision double, contractions musculaires involontaires, problèmes de coordination des mouvements		✓	
<b>INCONNU</b>			
<b>Réactions allergiques</b> : 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			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Communiquer avec votre professionnel de la santé		Communiquer avec votre professionnel de la santé
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>Purpura d'Henoch-Schönlein</b> : 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			✓
<b>Thrombocytose</b> (numération plaquettaire supérieure à la normale dans le sang) : maux de tête, douleurs thoraciques, sensations de brûlure douloureuses dans les mains ou les pieds, saignements de nez, ecchymoses, saignement buccal ou gingival, sang dans les selles		✓	
<b>Problèmes cardiaques :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Fibrillation auriculaire</b> (rythme cardiaque anormal qui est rapide et irrégulier) : inconfort à la poitrine avec perception désagréable des battements cardiaques, évanouissements, essoufflement, faiblesse</li> <li>• <b>Insuffisance cardiaque</b> (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</li> </ul>			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Communiquer avec votre professionnel de la santé		Communiquer avec votre professionnel de la santé
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<p><b>Affections gastro-intestinales (estomac ou intestins) :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>entérocolite</b> (graves problèmes d'intestins) : douleurs, crampes, gonflement abdominal ou ballonnements, sang dans les selles, diarrhées, vomissements, fièvre</li> <li>• <b>saignement rectal</b> (sang provenant de votre fessier (anus).</li> </ul>			✓
<p><b>Pancréatite</b> (inflammation du pancréas) : douleurs dans le haut de l'abdomen, fièvre, battements cardiaques rapides, nausées, vomissements, sensibilités à la palpation de l'abdomen</p>		✓	
<p><b>Hémorragie cérébrale</b> (saignement dans le cerveau) : migraine sévère et soudaine; confusion; nausées et vomissements; convulsions; perte de conscience</p>			✓
<p><b>Dépression</b> (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</p>		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Communiquer avec votre professionnel de la santé		Communiquer avec votre professionnel de la santé
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>Trouble obsessionnel-compulsif</b> : idées et/ou comportements répétitifs, persistants et indésirables; comportements tel le lavage des mains, des vérifications pouvant interférer avec les activités de la vie quotidienne et susceptibles de provoquer détresse psychologique ou anxiété		✓	
<b>Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA)</b> : graves difficultés respiratoires, y compris essoufflement, au repos ou à l'effort, respiration rapide, respiration sifflante ou toux			✓
<b>Embolie pulmonaire</b> (caillot de sang dans le poumon) : douleurs thoraciques pouvant augmenter lors de respirations profondes, toux, expectorations sanguinolentes, essoufflement			✓
<b>Hémoptysie</b> : tousser du sang			✓
<b>Septicémie et choc septique</b> (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			✓
<b>Syndrome de défaillance multiviscérale</b> (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 yeux, douleur ou œdème gastrique, nausées			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Communiquer avec votre professionnel de la santé		Communiquer avec votre professionnel de la santé
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
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 Taro-Deferiprone après la date de péremption indiquée sur l'étiquette après EXP.

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

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

#### **Taro Cares**

Taro-Deferiprone sera disponible uniquement dans le cadre du **Taro Cares**. Le programme aidera à gérer le risque d'un faible nombre de globules blancs dans le sang chez les patients prenant Taro-Deferiprone.

## MÉDECIN

Seuls les médecins inscrits au programme peuvent prescrire Taro-Deferiprone.

## PHARMACIEN

Seuls les pharmaciens inscrits au programme peuvent délivrer Taro-Deferiprone. Ils le font en vous envoyant le médicament. Dans chaque envoi, vous recevrez :

- une carte portefeuille
- un approvisionnement d'un mois de Taro-Deferiprone. Les comprimés peuvent vous être envoyés :
  - dans le flacon produit par le fabricant;
  - dans un flacon préparé par le pharmacien;
  - dans une combinaison des deux.
- Renseignements sur le médicament pour le patient
  - peuvent venir sur des papiers imprimés séparés
  - peuvent être apposés au flacon 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 1-800-268-1975 ou connectez-vous sur [www.taro.ca](http://www.taro.ca). Vous ne pouvez recevoir de conseils sur les médicaments que par téléphone.

## PATIENT

Taro-Deferiprone peut être prescrit uniquement aux patients inscrits au **Taro Cares**. Si vous avez besoin de plus de Taro-Deferiprone pour une raison quelconque, comme un voyage, un déversement ou la perte de comprimés, composez le 1-800-268-1975 ou connectez-vous sur [tarocares.ca](http://tarocares.ca). L'approvisionnement se fait au cas par cas.

Pour obtenir plus de renseignements sur Taro-Deferiprone, veuillez composer le 1-800-268-1975 ou connectez-vous sur [www.taro.ca](http://www.taro.ca).

### **Pour en savoir davantage au sujet de Taro-Deferiprone :**

- 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-produitssante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant ([www.taro.ca](http://www.taro.ca)); ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-268-1975.

Le présent dépliant a été rédigé par Taro Pharmaceuticals Inc.

Dernière révision : 2024, 11, 13