

# Ferriprox®

## Composition

*Principe actif:* Deferipronum.

*Excipients:* Excip. pro compresso obducto.

## Forme galénique et quantité de principe actif par unité

Comprimés pelliculés sécables à 500 mg.

## Indications/Possibilités d'emploi

Traitement de la surcharge en fer chez les patients avec thalassémie majeure, chez lesquels un traitement par la déféroxamine est contre-indiqué ou inadapté.

## Posologie/Mode d'emploi

Le traitement par la déféripone doit être initié et conduit par un médecin expérimenté dans le traitement des patients avec thalassémie.

Posologie usuelle

La déféripone est administrée par voie orale à raison de 25 mg/kg de poids corporel trois fois par jour, ce qui correspond à une dose quotidienne de 75 mg/kg de poids corporel. La posologie par kg de poids corporel doit être calculée au demi-comprimé le plus proche. Voir tableau des posologies ci-dessous.

Tableau des posologies

Pour obtenir une dose d'environ 75 mg/kg/jour, utiliser le nombre de comprimés suggéré dans le tableau suivant en fonction du poids corporel du patient.

Poids corporel (kg)	Dosage en mg (3 x par jour)	Nombre de comprimés (3 x par jour)	Dose quotidienne (mg)
20	500	1,0	1500
30	750	1,5	2250
40	1000	2,0	3000
50	1250	2,5	3750
60	1500	3,0	4500
70	1750	3,5	5250
80	2000	4,0	6000
90	2250	4,5	6750

En raison d'une augmentation possible du risque d'effets indésirables, des doses supérieures à 100 mg/kg/jour ne sont pas recommandées.

*Instructions spéciales pour le dosage*

Il n'y a pas d'expériences chez les patients avec insuffisance rénale ou troubles de la fonction hépatique (voir également «Mises en garde et précautions»).

*Utilisation chez l'enfant*

Il n'y a que des données limitées au sujet de l'utilisation de la déféripone chez des enfants âgés de 6 à 10 ans; aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de la déféripone chez des enfants de moins de 6 ans. Compte tenu de la nature des effets indésirables sévères qui peuvent survenir avec l'utilisation de la déféripone, tous les patients doivent faire l'objet d'une surveillance toute particulière.

## Contre-indications

- Hypersensibilité au principe actif ou à un des excipients.
- Antécédents d'épisodes récurrents de neutropénie.
- Antécédents d'agranulocytose.
- Grossesse et allaitement (voir «Grossesse/Allaitement»).

- Femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas une méthode contraceptive sûre (voir «Grossesse/Allaitement»).
- Médicaments pouvant provoquer une neutropénie ou une agranulocytose.

### **Mises en garde et précautions**

Il convient de recommander aux femmes en âge de procréer d'éviter une grossesse en raison des propriétés clastogènes et tératogènes de ce médicament. Il sera conseillé à ces femmes de prendre des mesures contraceptives appropriées et d'arrêter immédiatement la déféripone si elles se rendent compte qu'elles sont enceintes ou si elles souhaitent le devenir (voir «Contre-indications»).

#### *Neutropénie/Agranulocytose*

Il a été démontré que la déféripone provoque une neutropénie, y compris une agranulocytose. Il est recommandé de contrôler chaque semaine le nombre de neutrophiles. Au cours d'études cliniques, cette méthode s'est révélée efficace pour identifier une neutropénie et une agranulocytose. La neutropénie et l'agranulocytose ont disparu avec l'arrêt du traitement. Si le patient développe une infection, le traitement par la déféripone doit être interrompu et le nombre de neutrophiles surveillé plus fréquemment. Il convient de recommander aux patients de signaler immédiatement à leur médecin tout symptôme indicateur d'une infection, tel que par exemple: fièvre, angine et symptômes grippaux.

Un traitement par la déféripone ne doit pas être instauré chez des patients présentant une neutropénie. Le risque d'agranulocytose et de neutropénie est augmenté si le taux de neutrophiles (ANC) initial est inférieur à  $1,5 \times 10^9/l$ .

#### *En cas de neutropénie*

Demander au patient d'arrêter immédiatement la déféripone et tous les autres médicaments susceptibles de provoquer une neutropénie médicamenteuse. Conseiller au patient de limiter ses contacts avec d'autres personnes afin de réduire le risque d'une infection éventuelle. Dès que le diagnostic est posé, il faut déterminer l'hémogramme et la formule leucocytaire, ainsi que le taux de neutrophiles et de thrombocytes; ces contrôles doivent être répétés chaque jour. Après normalisation du taux de neutrophiles, il est recommandé de contrôler chaque semaine pendant 3 semaines la formule sanguine, la formule leucocytaire et les taux de neutrophiles et de thrombocytes, pour s'assurer que le patient se rétablit complètement. Si la neutropénie s'accompagne de signes d'infection, il convient d'effectuer les cultures et les examens diagnostiques nécessaires et d'instaurer une antibiothérapie appropriée.

#### *En cas de neutropénie sévère ou d'agranulocytose*

Suivre les directives ci-dessus et instaurer – le jour même où l'affection est confirmée – un traitement approprié, par exemple par des facteurs de croissance granulocytaires. Poursuivre le traitement quotidiennement jusqu'à la normalisation des neutrophiles. Isoler le patient et procéder à son hospitalisation si celle-ci est cliniquement indiquée.

Les données disponibles concernant la reprise du traitement sont limitées; il est par conséquent déconseillé de reprendre le traitement en cas de neutropénie. En cas d'agranulocytose, la reprise du traitement est contre-indiquée.

#### *Cancérogénicité/mutagénicité/effets sur la fertilité*

Au vu des résultats de génotoxicité obtenus, un potentiel cancérigène de la déféripone ne peut être exclu (voir «Données précliniques»). Aucune étude sur l'animal visant à évaluer les possibles effets de la déféripone sur la fertilité n'a été entreprise.

#### *Taux de ferritine sérique/taux plasmatique de $Zn^{2+}$*

Il est recommandé de surveiller tous les deux à trois mois le taux de ferritine sérique ou tout autre indicateur (comme le taux de fer hépatique et la charge corporelle en fer) afin d'évaluer l'efficacité du traitement chélateur. On envisagera d'interrompre le traitement par la déféripone si la ferritine sérique passe au-dessous de  $500 \mu g/l$ .

Il est recommandé de surveiller le taux plasmatique de  $Zn^{2+}$  et de fournir le cas échéant un apport complémentaire de  $Zn^{2+}$ .

#### *Patients HIV-séropositifs ou autres patients immunodéprimés*

Aucune donnée n'est disponible quant à l'emploi de la déféripone chez les patients HIV-séropositifs ou les autres patients immunodéprimés. Comme la déféripone peut provoquer une neutropénie et une

agranulocytose, un traitement chez les patients immunodéprimés ne devrait donc être initié que si les bénéfices l'emportent sur les risques potentiels.

#### *Femmes en âge de procréer*

Voir «Contre-indications».

Le traitement ne sera autorisé que si la patiente utilise une méthode contraceptive sûre et qu'elle a été informée par son médecin de l'importance de la contraception, ainsi que des risques encourus en cas de non-observance.

#### *Troubles de la fonction rénale et hépatique et fibrose hépatique*

Comme la déféripone est principalement éliminée par voie rénale, un risque accru de complications peut exister chez les patients présentant une dysfonction rénale. Comme la déféripone est métabolisée par le foie, il faut également faire preuve de prudence chez les patients présentant une dysfonction hépatique.

Les fonctions rénale et hépatique doivent faire l'objet d'une surveillance dans cette population de patients pendant un traitement par la déféripone. En cas d'augmentation persistante du taux des enzymes hépatiques sériques, une interruption du traitement par la déféripone doit être envisagée.

Une fibrose hépatique a été rapportée chez des patients atteints de thalassémie avec surcharge de fer et/ou hépatite C. 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 de tels patients, une surveillance étroite de l'histologie du foie est recommandée.

#### *Fonction cardiaque*

Les connaissances sont encore insuffisantes en ce qui concerne l'action de la déféripone sur la fonction cardiaque.

#### *Coloration des urines*

Il est conseillé d'informer les patients de la possibilité d'une coloration rougeâtre/marron de leurs urines due à l'excrétion du complexe fer-déféripone.

### **Interactions**

Les antiacides à base d'aluminium et les préparations contenant du sucralfate ne doivent pas être coadministrés avec la déféripone.

Compte tenu des interactions indésirables rapportées entre la déféroxamine et la vitamine C, la déféripone et la vitamine C ne doivent pas être coadministrées.

### **Grossesse/Allaitement**

#### *Grossesse*

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation de la déféripone chez la femme enceinte. Les expérimentations animales ont révélé une toxicité de reproduction (voir «Données précliniques»). Le risque potentiel pour l'être humain n'est pas connu. Dans ces circonstances, le médicament ne doit pas être administré pendant la grossesse (voir «Contre-indications» et «Mises en garde et précautions»).

#### *Allaitement*

On ne sait pas si la déféripone est excrétée dans le lait maternel humain. Aucune étude de la reproduction prénatale ou postnatale n'a été conduite chez l'animal. La déféripone ne doit pas être utilisée par les femmes qui allaitent. Si le traitement est inévitable, l'allaitement doit être arrêté.

### **Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines**

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

Rien n'indique que la déféripone influence l'aptitude à la conduite ou la sécurité lors de l'utilisation de machines.

### **Effets indésirables**

L'effet indésirable le plus sévère rapporté au cours des études cliniques avec la déféripone est l'agranulocytose (neutrophiles  $<0,5 \times 10^9/l$ ) avec une incidence de 1,1% (0,6 cas pour 100 années-patients de traitement). L'incidence d'une neutropénie (neutrophiles  $<1,5 \times 10^9/l$ ) est de 4,9% (2,5 cas pour 100 années-patients).

Des épisodes de diarrhée, généralement modérés et transitoires, ont été signalés chez des patients traités par la déféripone. Les effets gastro-intestinaux sont plus fréquents au début du traitement et sont spontanément réversibles dans la plupart des cas après quelques semaines, sans nécessiter l'arrêt du traitement. Chez certains patients, il pourrait être bénéfique de réduire la dose de déféripone, puis de l'augmenter à nouveau pour retrouver la dose précédente.

Des cas d'arthropathie, allant d'une légère douleur au niveau d'une ou de plusieurs articulations à une arthrite sévère avec épanchement et invalidité significative, ont également été rapportés chez des patients traités par la déféripone. Les arthropathies légères sont généralement transitoires.

Une augmentation des enzymes hépatiques sériques a été signalée chez des patients sous déféripone. Pour la majorité de ces patients, l'augmentation a été asymptomatique et transitoire, et les valeurs initiales ont été retrouvées sans que le traitement par la déféripone ait été suspendu ou la dose diminuée (voir également «Mises en garde et précautions»).

Chez certains patients, on a observé une progression de la fibrose associée à une augmentation de la surcharge en fer ou à une hépatite C.

Chez certains patients sous déféripone, des taux en zinc plasmatique bas ont été observés qui se sont normalisés avec un apport complémentaire en zinc par voie orale.

Les fréquences sont définies comme suit: «très fréquents» ( $\geq 1/10$ ), «fréquents» ( $< 1/10, \geq 1/100$ ), «occasionnels» ( $< 1/100, \geq 1/1000$ ), «rares» ( $< 1/1000, \geq 1/10'000$ ), «très rares» ( $< 1/10'000$ ), «fréquence inconnue» (la fréquence ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles).

#### *Circulation sanguine et lymphatique*

Fréquents: neutropénie, agranulocytose.

#### *Système immunitaire*

Fréquence inconnue: réactions d'hypersensibilité.

#### *Troubles du métabolisme et de la nutrition*

Fréquents: augmentation d'appétit.

#### *Système nerveux*

Fréquents: céphalées.

#### *Troubles gastro-intestinaux*

Très fréquents: nausées (15,9%), vomissements (13,3%), douleurs abdominales (14,1%).

Fréquents: diarrhée.

#### *Troubles hépato-biliaires*

Fréquents: augmentation des enzymes hépatiques.

#### *Troubles cutanés*

Fréquence inconnue: éruption cutanée, urticaire.

#### *Troubles musculosquelettiques*

Fréquents: arthralgie.

#### *Troubles rénaux et urinaires*

Très fréquents: chromaturie (53,8%).

#### *Troubles généraux*

Fréquents: asthénie.

## **Surdosage**

Aucun cas de surdose aiguë n'a été signalé. Chez des patients qui ont été traités pendant plusieurs années avec une dose qui était 2,5 fois supérieure à la dose maximum recommandée des troubles neurologiques (tels que symptômes cérébelleux, diplopie, nystagmus latéral, ralentissement psychomoteur, des mouvements de la main et hypotonie axiale) ont été observés. Les troubles neurologiques ont diminué progressivement après l'arrêt de la prise du déféripone.

## **Propriétés/Effets**

Code ATC: V03AC02

Le principe actif déféripone (3-hydroxy-1,2-diméthylpyridine-4-one) est un ligand bivalent qui se lie au fer dans un rapport molaire de 3:1.

Des études cliniques ont montré que la déféripone favorise l'excrétion du fer et peut empêcher l'aggravation de la surcharge ferrique – indiquée par la ferritine sérique – chez les patients atteints de thalassémie qui nécessitent des transfusions. Cependant, le traitement chélateur ne protège pas forcément contre les dommages organiques dus au fer.

La déféripone a été étudiée chez 247 patients dans le cadre de deux études de phase III et d'un programme «Compassionate use». Dans ces études, la ferritine sérique a été choisie comme critère primaire d'efficacité. La déféripone a été comparée à la déféroxamine dans une étude sur 2 ans. Les taux moyens de ferritine sérique n'étaient pas significativement différents dans les deux groupes thérapeutiques, mais les concentrations hépatiques moyennes de fer semblaient augmenter davantage chez les patients sous déféripone que chez les patients sous déféroxamine. A la dose recommandée, la déféripone pourrait par conséquent être moins efficace que la déféroxamine.

La seconde était une étude d'appui ouverte, non comparative. Dans cette étude, les investigateurs n'ont noté aucune modification des taux de ferritine sérique par rapport aux valeurs initiales. Le paramètre primaire était l'incidence de l'agranulocytose (fréquence 1,2%).

## **Pharmacocinétique**

### *Absorption*

La déféripone est rapidement résorbée dans le tractus gastro-intestinal supérieur. Les pics sériques sont apparus 45 à 60 minutes après administration d'une dose unique chez les patients à jeun. Ce délai peut augmenter jusqu'à 2 heures chez les patients qui ont ingéré des aliments.

Après administration d'une dose de 25 mg/kg, on a mesuré des pics sériques plus bas (85 µmol/l) chez les patients qui avaient mangé que chez ceux qui étaient à jeun (126 µmol/l) bien que l'ingestion concomitante d'aliments n'ait entraîné aucune baisse de la quantité de substance résorbée.

### *Métabolisme*

La déféripone est en premier lieu métabolisée en conjugué glucuronide. En raison de l'inactivation du groupe 3-hydroxy de la déféripone, ce métabolite n'a pas la capacité de fixer le fer. Les concentrations sériques maximales du glucuronide sont observées 2 à 3 heures après l'administration de la déféripone.

### *Élimination*

Chez l'homme, la déféripone est principalement excrétée par voie rénale. Entre 75% et 90% de la dose administrée sont retrouvés dans l'urine dans les premières 24 heures sous forme de déféripone libre, de déféripone glucuroconjuguée et de complexe fer-déféripone. La quantité excrétée dans les selles est variable. Chez la plupart des patients, la demi-vie d'élimination est de 2 à 3 heures.

### *Cinétique dans des situations cliniques particulières*

Il n'existe encore aucune étude cinétique avec Ferriprox®.

## **Données précliniques**

### *Toxicité aiguë et chronique*

Dans des études précliniques chez la souris, le rat, le lapin, le chien et le singe, les effets les plus fréquemment observés chez les animaux ne présentant pas de surcharge en fer à des doses supérieures ou égales à 100 mg/kg/jour ont été des effets hématologiques tels qu'une hypocellularité de la moelle osseuse, une diminution du nombre des leucocytes, des érythrocytes et/ou des thrombocytes dans le sang périphérique.

En outre, une atrophie du thymus, des tissus lymphoïdes et des testicules, ainsi qu'une hypertrophie des glandes surrénales, ont été rapportées pour des doses supérieures ou égales à 100 mg/kg/jour chez les animaux ne présentant pas de surcharge en fer.

### *Génotoxicité et cancérogénicité*

Aucune étude portant sur la cancérogénicité n'a été réalisée chez l'animal avec la déféripone. Le potentiel génotoxique de la déféripone a été évalué par une batterie complète de tests in vitro et in vivo. La déféripone n'a pas révélé de propriétés mutagènes directes; cependant, elle a fait preuve de caractéristiques clastogènes au cours des analyses in vitro et in vivo chez les animaux.

### *Toxicité de reproduction*

La défériprone s'est révélée tératogène et embryotoxique au cours des études de reproduction chez les rats et les lapins ne présentant pas de surcharge en fer à des doses au moins aussi faibles que 25 mg/kg/jour. Aucune étude de reproduction prénatale et postnatale n'a été conduite chez l'animal.

### **Remarques particulières**

#### *Incompatibilités*

Aucune connue.

#### *Stabilité*

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention «EXP» sur l'emballage.

#### *Remarques concernant le stockage*

Tenir hors de portée des enfants.

Ne pas conserver au-dessus de 30°C.

### **Numéro d'autorisation**

55679 (Swissmedic)

### **Présentation**

Ferriprox<sup>®</sup> comprimés pelliculés: 100 [B]

### **Titulaire de l'autorisation**

Nordic Pharma GmbH, Zürich

### **Mise à jour de l'information**

Mai 2014