

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ferriprox 500 mg comprimés pelliculés
Ferriprox 1 000 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Ferriprox 500 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé contient 500 mg de la déféripone.

Ferriprox 1 000 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé contient 1 000 mg de la déféripone.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés.

Ferriprox 500 mg comprimés pelliculés

Le comprimé est blanc à blanc cassé, en forme de gélule, pelliculé, et il porte sur une face divisée en deux les inscriptions "APO" et "500" et rien sur l'autre face. Le comprimé est sécable et mesure 7,1 mm × 17,5 mm × 6,8 mm. Le comprimé peut être divisé en deux demi doses égales.

Ferriprox 1 000 mg comprimés pelliculés

Le comprimé est blanc à blanc cassé, en forme de gélule, pelliculé, et il porte sur une face divisée en deux les inscriptions "APO" et "1000" et rien sur l'autre face. Le comprimé est sécable et mesure 7,9 mm × 19,1 mm × 7 mm. Le comprimé peut être divisé en deux demi doses égales.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ferriprox en monothérapie est indiqué dans le traitement de la surcharge en fer chez les patients présentant une thalassémie majeure lorsque le traitement chélateur en cours est contre-indiqué ou inadapté.

Ferriprox associé à un autre chélateur (voir rubrique 4.4) est indiqué chez les patients présentant une thalassémie majeure lorsque la monothérapie avec un autre chélateur du fer est inefficace ou lorsque la prévention ou le traitement des conséquences de la surcharge en fer menaçant le pronostic vital (surcharge cardiaque principalement) justifie qu'on y remédie de manière rapide et efficace (voir rubrique 4.2).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par déféripone doit être initié et conduit uniquement par un médecin expérimenté dans le traitement des patients atteints de thalassémie.

Posologie

La déféripone est généralement administrée à raison de 25 mg/kg de poids corporel, par voie orale, trois fois par jour, soit une dose quotidienne totale de 75 mg/kg de poids corporel. La posologie par kilogramme de poids corporel doit être calculée au demi-comprimé le plus proche. Voir les posologies recommandées en fonction du poids corporel par incréments de 10 kg dans les tableaux suivants.

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. Des exemples de poids corporels par incréments de 10 kg sont présentés.

Tableau 1a : Tableau posologique pour Ferriprox en comprimés pelliculés de 500 mg

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

Tableau 1b : Tableau posologique pour Ferriprox en comprimés pelliculés de 1 000 mg

Poids corporel (kg)	Dose quotidienne totale (mg)	Nombre de comprimés 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

* nombre de comprimés arrondi au plus près à un demi-comprimé

Une dose quotidienne totale supérieure à 100 mg/kg de poids corporel est déconseillée en raison du risque potentiellement accru d'effets indésirables (voir les rubriques 4.4, 4.8 et 4.9).

Ajustement posologique

L'action de Ferriprox pour réduire la quantité de fer dans l'organisme est directement influencée par la dose et le degré de la surcharge ferrique. Après avoir commencé le traitement par Ferriprox, il est recommandé de surveiller les concentrations de ferritine sérique, ou les autres indicateurs de la charge corporelle en fer tous les deux à trois mois, afin d'évaluer l'efficacité à long terme du traitement de chélation. Les ajustements de dose doivent être adaptés en fonction de la réponse individuelle de chaque patient et des objectifs thérapeutiques (maintien ou réduction de la charge corporelle en fer). L'interruption du traitement par déféprone doit être envisagée si la ferritine sérique descend au dessous de 500 µg/l.

Ajustements de la dose lors de l'utilisation avec d'autres chélateurs du fer

Chez les patients pour qui la monothérapie est inadaptée, Ferriprox peut être utilisé avec de la déféroxamine à la dose standard (75 mg/kg/jour) sans dépasser 100 mg/kg/jour.

Dans le cas d'insuffisance cardiaque liée au fer, Ferriprox à 75-100 mg/kg/jour doit être ajouté au traitement à la déféroxamine. Il convient de consulter le résumé des caractéristiques du produit de la déféroxamine.

Il n'est pas conseillé d'utiliser de manière concomitante plusieurs chélateurs du fer chez les patients dont le taux de ferritine sérique est inférieur à 500 µg/l en raison du risque d'une élimination excessive de fer.

Insuffisance rénale

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou grave (voir rubrique 5.2). La sécurité et la pharmacocinétique de Ferriprox chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale sont inconnues.

Insuffisance hépatique

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée (voir rubrique 5.2). La sécurité et la pharmacocinétique de Ferriprox chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave sont inconnues.

Population pédiatrique

Les données disponibles sont limitées quant à l'utilisation de la déféprone chez les enfants âgés de 6 à 10 ans, et aucune donnée n'est disponible concernant l'administration de la déféprone chez les enfants âgés de moins de 6 ans.

Mode d'administration

Voie orale.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Antécédents d'épisodes récurrents de neutropénie.
- Antécédents d'agranulocytose.
- Grossesse (voir rubrique 4.6).
- Allaitement (voir rubrique 4.6).
- En raison du mécanisme inconnu de neutropénie induite par la déféprone, les patients ne doivent pas prendre d'autres médicaments connus pour être associés avec une neutropénie, ni ceux susceptibles de provoquer une agranulocytose (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Neutropénie/Agranulocytose

La déféprone a démontré qu'elle peut entraîner une neutropénie, voire une agranulocytose (voir rubrique 4.8 « Description des réactions indésirables sélectionnées »). Le nombre absolu des polynucléaires neutrophiles (PNN) du patient doit être surveillé chaque semaine pendant la première année du traitement. Pour les patients chez qui Ferriprox n'a pas été interrompu au cours de la première année de traitement en raison d'une diminution du nombre de PNN, la fréquence de la surveillance des PNN peut être étendue à l'intervalle de transfusions sanguines du patient (toutes les 2 à 4 semaines) après un an de traitement par déféprone.

Le passage d'une surveillance hebdomadaire du nombre absolu des PNN à une surveillance au moment des visites de transfusion après 12 mois de traitement par Ferriprox doit être envisagé au cas par cas, selon l'évaluation faite par le médecin de la compréhension qu'a le patient des mesures de réduction des risques requises pendant le traitement (voir la section 4.4 ci-dessous).

Dans les études cliniques, la surveillance hebdomadaire de la numération des PNN a été efficace pour identifier les cas de neutropénie et d'agranulocytose. L'agranulocytose et la neutropénie disparaissent habituellement après l'arrêt du traitement par Ferriprox, mais des cas mortels d'agranulocytose ont été signalés. Si le patient développe une infection alors qu'il est traité par déféprone, le traitement doit être immédiatement interrompu et une numération des PNN doit être obtenue au plus vite. La numération des PNN devra ensuite être surveillée plus fréquemment.

Les patients doivent savoir qu'il faut contacter leur médecin s'ils présentent des symptômes indiquant une infection (comme de la fièvre, des maux de gorge et des symptômes semblables à ceux de la grippe). Interrompre immédiatement l'administration de déféprone si le patient présente une infection.

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 la déféprone chez un patient.

Le traitement par la déféprone ne doit pas être débuté si le patient présente une neutropénie. Les risques d'agranulocytose et de neutropénie sont plus élevés, si le nombre initial de PNN est inférieur à $1,5 \times 10^9/l$.

Pour les cas de neutropénie (PNN $< 1,5 \times 10^9/l$ et $> 0,5 \times 10^9/l$):

Demander au patient d'arrêter immédiatement le traitement par la déféprone et tous autres médicaments susceptibles de provoquer une neutropénie. Il convient de conseiller au patient de limiter ses contacts avec les personnes de son entourage afin de réduire le risque d'infection éventuelle. Dès que le diagnostic est posé, pratiquer une numération formule sanguine (NFS), avec nombre de globules blancs, corrigé de façon à tenir compte de la présence de globules rouges nucléés, nombre de polynucléaires neutrophiles, et numération plaquettaire et répéter ces examens tous les jours par la suite. Une fois que le taux de polynucléaires neutrophiles est retourné à des valeurs normales, il est recommandé de continuer à surveiller la NFS, le nombre de globules blancs, le nombre de polynucléaires neutrophiles, et la numération plaquettaire toutes les semaines pendant trois semaines consécutives, afin de s'assurer de la récupération complète du patient. 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.

Pour l'agranulocytose (PNN $< 0,5 \times 10^9/l$):

Suivre les modalités et procédures décrites ci-dessus et administrer le traitement adéquat, par exemple des facteurs croissance granulocytaires, en commençant le jour même où l'événement est identifié et en poursuivant les administrations quotidiennement jusqu'à la résolution de la maladie. Fournir un isolement protecteur au malade et l'admettre à l'hôpital si la situation clinique l'indique.

Les données disponibles relatives à la réintroduction du médicament sont limitées. De ce fait, en cas de survenue de neutropénie, une réadministration du traitement est déconseillée. En cas de survenue d'agranulocytose, une réadministration du médicament est contre-indiquée.

Pouvoir cancérigène/mutagène

Cependant, en raison des résultats de la génotoxicité obtenus, un pouvoir cancérigène de la déféprone ne peut être exclu (voir rubrique 5.3).

Concentration d'ions zinc (Zn^{2+}) dans le plasma

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

Séropositifs pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou autres patients immunodéprimés

Aucune donnée n'est disponible quant à l'emploi de la déféripone chez les séropositifs pour le VIH ou les autres patients immunodéprimés. Dans la mesure où la déféripone peut être associée à une neutropénie et une agranulocytose, la mise en œuvre d'un traitement chez les patients immunodéprimés ne devrait donc être envisagée que si les bénéfices l'emportent sur les risques encourus.

Insuffisance rénale ou hépatique et fibrose hépatique

Il n'existe aucune donnée relative à une utilisation chez les patients atteints d'une insuffisance rénale en phase terminale ou d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 5.2). La prudence doit être exercée chez les patients atteints d'insuffisance rénale en phase terminale ou présentant une dysfonction hépatique sévère. Les fonctions rénale et hépatique doivent faire l'objet d'une surveillance dans ces populations de patients pendant un traitement par déféripone. En cas d'augmentation persistante de l'alanine aminotransférase (ALT) sérique, une interruption du traitement par la déféripone doit être envisagée.

Chez les patients atteints de thalassémie, il existe une association entre fibrose hépatique et surcharge en 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.

Coloration des urines

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

Troubles neurologiques

Des troubles neurologiques ont été observés chez des enfants traités avec plus de deux fois et demie la dose maximale recommandée pendant plusieurs années, mais ont également été observés avec des doses standard de déféripone. Il est rappelé aux prescripteurs que la posologie dépassant 100 mg/kg/jour est déconseillée. En cas de troubles neurologiques, arrêter l'administration de la déféripone (voir les rubriques 4.8 et 4.9).

Utilisation conjointe d'autres chélateurs du fer

Le recours à un traitement combiné doit être considéré au cas par cas. La réponse au traitement doit être évalué périodiquement et la survenue d'événements d'effets indésirables étroitement surveillée. Des décès et des situations menaçant le pronostic vital (provoqués par l'agranulocytose) ont été signalés dans des cas d'utilisation conjointe de déféripone et déféroxamine. Il n'est pas recommandé d'avoir recours à un traitement combiné avec la déféroxamine lorsque la monothérapie avec l'un des chélateurs est adéquate ou lorsque le taux de ferritine sérique descend en dessous de 500 µg/l. Il n'existe que peu de données disponibles concernant l'utilisation combinée du Ferriprox et du déférasirox et il convient d'être très prudent lorsqu'une telle combinaison est envisagée.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

En raison du mécanisme non connu de la neutropénie induite par la déféripone, les patients ne doivent pas prendre de médicaments susceptible d'induire une neutropénie ou une agranulocytose (voir rubrique 4.3).

Étant donné que la déféripone se lie aux cations métalliques, il existe une possibilité d'interactions entre la déféripone et les médicaments dépendant de cations trivalents tels que les antiacides à base d'aluminium. Par conséquent, l'ingestion concomitante d'antiacides à base d'aluminium et de la déféripone n'est pas recommandée.

La sécurité d'une utilisation concomitante de la déféripone et de la vitamine C n'a pas fait l'objet d'études formelles. En se fondant sur les interactions indésirables susceptibles de survenir entre la déféroxamine et la vitamine C, la prudence est de rigueur lors de l'administration concomitante de la déféripone et de la vitamine C.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/contraception chez les hommes et les femmes

En raison de l'effet génotoxique potentiel de la déféripone (voir rubrique 5.3), il est recommandé aux femmes en âge de procréer d'utiliser des mesures contraceptives efficaces et d'éviter de débuter une grossesse durant le traitement par Ferriprox et pendant 6 mois après l'arrêt du traitement.

Il est recommandé aux hommes d'utiliser des mesures contraceptives efficaces et de ne pas concevoir d'enfant durant le traitement par Ferriprox et pendant les 3 mois suivant l'arrêt du traitement.

Grossesse

Aucune donnée pertinente n'est disponible en ce qui concerne l'utilisation de la déféripone par les femmes enceintes. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Les risques possibles pour l'homme ne sont pas connus.

Il faut recommander aux femmes enceintes d'interrompre immédiatement la prise de déféripone (voir rubrique 4.3).

Allaitement

On ne sait pas si la déféripone est excrétée dans le lait maternel. Aucune étude de reproduction prénatale ou postnatale n'a été menée chez les animaux. La déféripone ne doit pas être utilisée par les femmes qui allaitent. Si un traitement est inévitable, l'allaitement doit être interrompu (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Aucun effet sur la fertilité ou le développement embryonnaire précoce n'a été observé chez l'animal (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les réactions indésirables les plus courantes rapportées lors du traitement par déféripone dans le cadre d'études cliniques étaient : nausées, vomissements, douleurs abdominales et chromaturie, qui ont concerné plus de 10 % des patients. La réaction indésirable la plus grave rapportée lors du traitement par déféripone dans le cadre d'études cliniques était l'agranulocytose, définie par un nombre absolu des PNN inférieur à $0,5 \times 10^9/l$, apparue chez environ 1 % des patients. Des épisodes moins sévères de neutropénie ont été signalés chez environ 5 % des patients.

Liste sous forme de tableau des réactions indésirables

Fréquences de réactions indésirables : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 2 : Liste des effets indésirables

Classe de système d'organes	Très fréquent (≥1/10)	Fréquent (≥1/100, <1/10)	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique		Neutropénie Agranulocytose	
Affections du système immunitaire			Réactions d'hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Augmentation de l'appétit	
Affections du système nerveux		Céphalées	
Affections gastro-intestinales	Nausées Douleurs abdominales Vomissements	Diarrhée	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Éruption cutanée Urticaire
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Arthralgie	
Affections du rein et des voies urinaires	Chromaturie		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Asthénie	
Investigations		Augmentation des enzymes hépatiques	

Description des réactions indésirables sélectionnées

La réaction indésirable la plus grave rapportée au cours des études cliniques portant sur la déféprone a été l'agranulocytose (taux de polynucléaires neutrophiles < 0,5 x 10⁹/l), avec une incidence de 1,1 % (0,6 cas pour 100 années-patients de traitement) (voir rubrique 4.4). Les données tirées d'études cliniques regroupées chez des patients présentant une surcharge en fer systémique ont montré que 63 % des épisodes d'agranulocytose sont survenus au cours des six premiers mois de traitement, 74 % au cours de la première année et 26 % après un an de traitement. Le délai médian avant le début du premier épisode d'agranulocytose était de 190 jours (intervalle de 22 jours - 17,6 ans) et la durée médiane était de 10 jours dans les études cliniques. Un décès a été observé dans 8,3 % des épisodes d'agranulocytose signalés lors des études cliniques et après la commercialisation.

L'incidence observée de la forme de neutropénie la moins sévère (taux de PNN < 1,5 X 10⁹/l) est de 4,9 % (2,5 cas pour 100 patients-années). Ce taux doit être placé dans le contexte de l'incidence sous-jacente élevée de la neutropénie chez les patients présentant une thalassémie, en particulier en cas d'hypersplénisme.

Des épisodes de diarrhée, généralement modérés et transitoires, ont été signalés chez des patients traités par la déféprone. Les effets gastro-intestinaux sont plus fréquents en début de traitement et, chez la plupart des patients, se dissipent en quelques semaines sans qu'une suspension du traitement ne soit nécessaire. Chez certains patients, il pourrait se révéler bénéfique de réduire la dose de déféprone, puis de l'augmenter à nouveau pour retrouver la dose précédente. Des événements d'arthropathie, qui vont 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 déféprone. Les arthropathies légères sont généralement transitoires.

Certains patients sous déféprone ont présenté une augmentation du taux d'enzymes sériques hépatiques. Chez 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 déféprone ait été suspendu ou la dose abaissée (voir rubrique 4.4).

Chez certains patients, on a constaté une progression de la fibrose associée à une augmentation de la surcharge martiale ou d'une hépatite C.

Chez une minorité de patients, des taux en zinc plasmatique bas ont été associés à la déféprone. Ces taux se sont normalisés au moyen d'un apport complémentaire en zinc par voie orale.

Des troubles neurologiques (par exemple des symptômes cérébelleux, une diplopie, un nystagmus latéral, un ralentissement psychomoteur, des mouvements de la main et une hypotonie axiale) ont été observés chez des enfants auxquels on avait délibérément prescrit plus de deux fois et demie la dose maximale recommandée de 100 mg/kg/jour pendant plusieurs années. Depuis la commercialisation du produit, des épisodes d'hypotonie, d'instabilité, d'incapacité à marcher et d'hypertonie avec incapacité de mouvement des membres ont été signalés chez des enfants traités avec des doses standard de déféprone. Ces troubles neurologiques ont progressivement régressé après l'arrêt de la déféprone (voir rubriques 4.4 et 4.9).

Le profil de sécurité du traitement combiné (déféprone et déféroxamine) observé lors des études cliniques, de l'expérience post-commercialisation et dans la littérature publiée correspond à celui constaté pour la monothérapie.

Les données sur la sécurité provenant des études cliniques (1 343 années-patients d'exposition à une monothérapie au Ferriprox et 244 années-patients d'exposition au Ferriprox et à la déféroxamine) indiquent des différences statistiquement significatives (p<0.05) concernant l'incidence des

effets indésirables selon la Classification par Système-Organe pour les « affections cardiaques », « affections musculo-squelettiques et systémiques » et « affections du rein et des voies urinaires ». Les incidences des « affections musculo-squelettique et systémiques » et les « affections du rein et des voies urinaires » étaient plus faibles sous traitement combiné qu'en monothérapie, tandis que l'incidence des « affections cardiaques » était supérieure sous traitement combiné qu'en monothérapie. Le taux plus élevé des « affections cardiaques » relevé durant un traitement combiné par rapport à la monothérapie était peut-être lié à une incidence plus importante d'affections cardiaques préexistantes chez les patients ayant reçu le traitement combiné. Une surveillance attentive des événements cardiaques chez les patients sous traitement combiné est nécessaire (voir rubrique 4.4).

Les incidences des effets indésirables relevées chez 18 enfants et 97 adultes sous traitement combiné montrent aucune différence significative entre les deux groupes d'âge, si ce n'est l'incidence de l'arthropathie (11,1 % chez les enfants et 0% chez les adultes $p=0,02$). L'évaluation du taux de réactions pour 100 années-patients d'exposition a indiqué que seul le taux de diarrhée était plus important chez les enfants (11,1) que chez les adultes (2,0, $p=0,01$).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdose aiguë n'a été signalé. Cependant, des troubles neurologiques (tels que des symptômes liés au cervelet, de la diplopie, un nystagmus latéral, un ralentissement psychomoteur, des mouvements de la main et de l'hypotonie axiale) ont été observés chez des enfants auxquels on avait délibérément prescrit plus de deux fois et demi la dose maximum recommandée de 100 mg/kg/jour pendant plusieurs années. Les troubles neurologiques ont diminué progressivement après l'arrêt de la prise du défériproune.

En cas de surdose, la supervision clinique étroite du patient est requise.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Tous autres médicaments, agents chélateurs du fer, Code ATC : V03AC02

Mécanisme d'action

La substance active est la déféripone (3-hydroxy-1,2-diméthylpyridin-4-one), un ligand bidenté qui lie le fer dans un rapport molaire de 3:1.

Effets pharmacodynamiques

Les études cliniques ont démontré que la Ferriprox favorise l'excrétion de fer, une dose totale de 75 mg/kg par jour étant capable d'empêcher la progression de l'accumulation de fer, telle qu'évaluée par le taux de ferritine sérique, chez les patients atteints de thalassémie dépendants des transfusions sanguines. Les données issues de la littérature publiée concernant les études sur le bilan de fer des patients atteints de thalassémie majeure montrent que l'utilisation du Ferriprox conjointement avec la déféroxamine (administration des deux chélateurs dans la même journée, que ce soit en même temps ou à la suite, par exemple, Ferriprox le jour et la déféroxamine la nuit), entraîne une plus grande excrétion de fer que l'utilisation d'un médicament seul. Les doses de Ferriprox lors de ces études allaient de 50 à 100 mg/kg/jour et les doses de déféroxamine de 40 à 60 mg/kg/jour. Cependant, le traitement chélateur est susceptible de ne pas protéger contre des lésions organiques induites par le fer.

Efficacité et sécurité cliniques

Les études sur l'efficacité clinique ont été réalisées avec les comprimés pelliculés dosés à 500 mg.

Les études LA16-0102, LA-01 et LA08-9701 ont comparé l'efficacité de Ferriprox à celle de la déféroxamine en ce qui concerne le contrôle de la ferritine sérique chez des patients atteints de thalassémie dépendant de la transfusion. Ferriprox et la déféroxamine entraînent tous deux de manière similaire une nette stabilisation ou une réduction de la charge corporelle en fer, malgré l'administration transfusionnelle continue de fer chez ces patients (pas de différence dans la proportion de patients présentant une tendance négative du taux de ferritine sérique entre les deux groupes de traitement par analyse de régression ; $p > 0,05$).

Une méthode par pondération T2* d'IRM (Imagerie par résonance magnétique), a également été utilisée pour quantifier la charge ferrique myocardique. La surcharge ferrique provoque une perte de signal T2* d'IRM dépendant des concentrations, par conséquent la charge ferrique myocardique accrue réduit les valeurs myocardiques T2* d'IRM. Les valeurs myocardiques T2* d'IRM inférieures à 20 ms indiquent une surcharge cardiaque en fer. Une augmentation des valeurs T2* d'IRM sous traitement indique que le fer est éliminé du cœur. Une corrélation positive entre les valeurs T2* d'IRM et la fonction cardiaque (telle que mesurée par la fraction d'éjection ventriculaire (FEV)) a été documentée.

L'étude LA16-0102 a comparé l'efficacité de Ferriprox à celle de la déféroxamine en ce qui concerne la diminution de la surcharge ferrique cardiaque et l'amélioration de la fonction cardiaque (telle que mesurée par la FEV) chez des patients atteints de thalassémie dépendant de la transfusion. Soixante-et-un patients présentant une surcharge ferrique cardiaque, précédemment traités par déféroxamine, ont été randomisés pour continuer la prise de déféroxamine (à une dose moyenne de 43 mg/kg/jour ; $N = 31$) ou pour passer au Ferriprox (à une dose moyenne de 92 mg/kg/jour ; $N = 29$). Sur la période des 12 mois de l'étude, Ferriprox s'est avéré supérieur à la déféroxamine pour la réduction de la charge cardiaque ferrique. Les patients traités par Ferriprox ont affiché une amélioration de plus de 3 ms des valeurs T2* cardiaques, par rapport à une amélioration d'environ 1 ms chez les patients traités par déféroxamine. En même temps, la FEV a augmenté par rapport à la valeur initiale de $3,07 \pm 3,58$ en unités absolues (%) dans le groupe sous Ferriprox, et de $0,32 \pm 3,38$ en unités absolues (%) dans le groupe sous déféroxamine (différence entre les groupes ; $p = 0,003$).

L'étude LA12-9907 a comparé la survie, l'incidence de troubles cardiaques, et la progression de troubles cardiaques chez 129 patients atteints de thalassémie majeure traités pendant au moins 4 ans par Ferriprox ($N = 54$) ou déféroxamine ($N = 75$). Les effets cardiaques ont été évalués par échocardiogramme, électrocardiogramme, classification de la New York Heart Association, et décès lié à un trouble cardiaque. Lors de la première évaluation, aucune différence significative en pourcentage de patients atteints de troubles cardiaques n'a été mise en évidence (13 % pour Ferriprox par rapport à 16 % pour déféroxamine). Parmi les patients atteints de troubles cardiaques lors de la première évaluation, aucun traité par déféripone n'a présenté une aggravation de son état cardiaque par comparaison à quatre patients (33 %) traités par déféroxamine ($p = 0,245$). Des troubles cardiaques nouvellement diagnostiqués sont apparus chez 13 patients traités par déféroxamine (20,6 %) et chez 2 patients traités par Ferriprox (4,3 %) qui ne présentaient aucun trouble cardiaque à la première évaluation ($p = 0,013$). Dans l'ensemble, entre la première et la dernière évaluation, une aggravation de la fonction cardiaque était moins fréquente dans le groupe Ferriprox que dans le groupe déféroxamine (4 % versus 20 %, $p = 0,007$).

Les données issues de la littérature publiée correspondent aux résultats issus des études commanditées par l'entreprise, démontrant un taux de maladie cardiaque moindre et/ou une survie accrue chez les patients traités par Ferriprox par rapport à ceux traités par déféroxamine.

Une étude en double aveugle, randomisée et contrôlée par placebo a évalué l'effet du traitement concomitant Ferriprox et déféroxamine chez les patients présentant une thalassémie majeure, ayant précédemment été traités par une chélation standard en monothérapie à base de déféroxamine par voie sous-cutanée et avec une surcharge cardiaque en fer légère à modérée (T2* myocardique de 8 à 20 ms). À la suite de la randomisation, 32 patients ont reçu la déféroxamine (34,9 mg/kg/jour, 5 jours par semaine) et du Ferriprox (75 mg/kg/jour) et 33 patients ont reçu de la déféroxamine en monothérapie (43,4 mg/kg/jour, 5 jours par semaine). Après un an du traitement à l'étude, il a été constaté chez les patients sous traitement chélateur concomitant une réduction significative de la ferritine sérique (1 574 $\mu\text{g/l}$ à 598 $\mu\text{g/l}$ avec le traitement concomitant contre 1 379 $\mu\text{g/l}$ à 1 146 $\mu\text{g/l}$ avec la déféroxamine en monothérapie, $p < 0,001$), une réduction plus importante de la surcharge en fer du myocarde, comme en témoigne l'augmentation du IRM T2* (11,7 ms à 17,7 ms avec une thérapie concomitante contre 12,4 ms à 15,7 ms avec la déféroxamine en monothérapie, $p = 0,02$) et une réduction plus importante de la concentration de fer dans le foie, également évaluée par l'augmentation de IRM T2* (4,9 ms à 10,7 ms avec le traitement concomitant contre 4,2 ms à 5,0 ms avec la déféroxamine en monothérapie, $p < 0,001$).

L'étude LA37-1111 a été menée afin d'évaluer les effets d'une dose unique thérapeutique de déféripone (33 mg/kg) et d'une dose supratherapeutique (50 mg/kg) par voie orale sur la durée de l'intervalle QT chez des sujets sains. L'écart maximal entre les moyennes des moindres carrés de la dose thérapeutique et du placebo était de 3,01 ms (95 % de la LSC unilatérale : 5,01 ms), et de 5,23 ms (95 % de la LSC unilatérale : 7,19 ms) pour l'écart maximal entre la dose supratherapeutique et le placebo. Il a été conclu que Ferriprox ne prolongeait pas de manière significative l'intervalle QT.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La déféripone est rapidement absorbée au niveau de la partie supérieure du tractus gastro-intestinal. La concentration sérique maximale survient entre 45 et 60 minutes après la prise d'une dose unique chez les patients à jeun. Ce pic de concentration peut être étendu à 2 heures chez les patients qui ne sont pas à jeun.

Après une dose de 25 mg/kg, les concentrations sériques maximales ont été plus basses chez les patients qui avaient pris un repas (85 µmol/l) que chez les patients à jeun (126 µmol/l), bien qu'il n'y ait pas eu de diminution de la quantité de déféripone absorbée lorsque celle-ci avait été donnée en même temps qu'un repas.

Biotransformation

La déféripone est principalement métabolisée en un dérivé glycoconjugué. Ce métabolite n'est pas capable de fixer le fer car sa formation passe par une inactivation du groupe 3-hydroxy de la déféripone. Les concentrations sériques maximales du glycoconjugué sont mesurées entre 2 et 3 heures après une administration de la déféripone.

Élimination

Chez l'être humain, la déféripone est principalement éliminée par les reins ; les comptes rendus font état d'une récupération de 75 % à 90 % de la dose ingérée dans les urines au cours des premières 24 heures, sous la forme de déféripone libre, du métabolite glycoconjugué ou du complexe fer-déféripone. Une quantité variable d'élimination via les selles a été signalée. La demi-vie d'élimination chez la plupart des patients est de 2 à 3 heures.

Insuffisance rénale

Une étude clinique ouverte, non randomisée, à groupes parallèles a été menée pour évaluer l'effet de l'insuffisance rénale sur la sécurité, la tolérance et la pharmacocinétique d'une dose orale unique de 33 mg/kg de Ferriprox en comprimés pelliculés. Les sujets ont été classés en 4 groupes en fonction du taux de filtration glomérulaire estimé (eGFR) : volontaires sains (eGFR \geq 90 mL/min/1,73 m²), insuffisance rénale légère (eGFR 60-89 mL/min/1,73 m²), insuffisance rénale modérée (eGFR 30-59 mL/min/1,73 m²) et insuffisance rénale grave (eGFR 15-29 mL/min/1,73 m²). L'exposition systémique à la déféripone et à son métabolite, le glucuronide 3-O de déféripone, a été évaluée à l'aide des paramètres pharmacocinétiques C_{max} et ASC.

Quel que soit le degré de l'insuffisance rénale, la majeure partie de la dose de Ferriprox a été excrétée dans l'urine au cours des 24 premières heures sous forme de glucuronide 3-O de la déféripone. Aucun effet significatif de l'insuffisance rénale n'a été observé sur l'exposition systémique à la déféripone. L'exposition systémique au glucuronide 3-O inactif a augmenté avec la diminution de l'eGFR. D'après les résultats de cette étude, aucun ajustement de la posologie de Ferriprox n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale. La sécurité et la pharmacocinétique du Ferriprox chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale sont inconnues.

Insuffisance hépatique

Une étude clinique ouverte, non randomisée, à groupes parallèles a été menée pour évaluer l'effet de l'insuffisance hépatique sur la sécurité, la tolérance et la pharmacocinétique d'une dose orale unique de 33 mg/kg de Ferriprox en comprimés pelliculés. Les sujets ont été classés en trois groupes selon le score de classification de Child-Pugh : volontaires sains, insuffisance hépatique légère (Classe A : 5 à 6 points) et insuffisance hépatique modérée (Classe B : 7 à 9 points). L'exposition systémique à la déféripone et à son métabolite, le glucuronide 3-O de déféripone, a été évaluée à l'aide des paramètres pharmacocinétiques C_{max} et ASC. L'ASC de la déféripone n'a présenté aucune différence entre les groupes de traitement, tandis que la C_{max} a diminué de 20 % chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée par rapport aux sujets sains. L'ASC du glucuronide 3-O de déféripone a diminué de 10 % et la C_{max} de 20 % chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée par rapport aux sujets sains. Un effet indésirable grave d'atteinte hépatique et rénale aiguë a été observé chez un sujet présentant une insuffisance hépatique modérée. D'après les résultats de cette étude, aucun ajustement de la posologie de Ferriprox ne s'avère nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée.

L'incidence de l'insuffisance hépatique grave sur la pharmacocinétique du déféripone et du glucuronide 3-O de déféripone n'a pas été évaluée. La sécurité et la pharmacocinétique de Ferriprox chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave sont inconnues.

5.3 Données de sécurité préclinique

Des études non cliniques ont été conduites sur plusieurs espèces animales, notamment la souris, le rat, le lapin, le chien et le singe.

Les observations les plus courantes 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, ainsi que des diminutions du nombre de globules blancs, de globules rouges et/ou de plaquettes dans le sang périphérique.

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

Aucune étude portant sur le pouvoir cancérigène n'a été réalisée chez l'animal avec la déféripone. Le pouvoir génotoxique éventuel de la déféripone a été évalué au cours d'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 chez les animaux.

La déféripone s'est révélée tératogène et embryotoxique au cours des études de reproduction chez les rates et les lapines enceintes ne présentant pas de surcharge en fer à des doses au moins aussi basses que 25 mg/kg/jour. Aucun effet sur la fertilité ou le développement embryonnaire précoce n'a été observé chez des rats mâles et femelles ne présentant pas de surcharge en fer et ayant reçu de la déféripone par voie orale à des doses allant jusqu'à 75 mg/kg deux fois par jour pendant 28 jours (mâles) ou 2 semaines (femelles) avant accouplement et jusqu'à la fin de la période d'accouplement (mâles) ou du développement embryonnaire précoce (femelles). Chez les femelles, un effet sur le cycle œstral a induit un retard d'accouplement à toutes les doses.

Aucune étude de reproduction prénatale ou postnatale n'a été conduite chez l'animal.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Ferriprox 500 mg comprimés pelliculés

Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline
Stéarate de magnésium
Silice colloïdale anhydre

Pelliculage

Hypromellose
Macrogol 3350
Dioxyde de titane

Ferriprox 1 000 mg comprimés pelliculés

Noyau du comprimé

Méthylcellulose 12 à 18 mPas
Crospovidone
Stéarate de magnésium

Pelliculage

Hypromellose 2910
Cellulose d'hydroxypropyle
Macrogol 8000
Dioxyde de titane

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Ferriprox 500 mg comprimés pelliculés

5 ans.

Ferriprox 1 000 mg comprimés pelliculés

4 ans.

À utiliser dans les 50 jours consécutifs à l'ouverture.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ferriprox 500 mg comprimés pelliculés

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Ferriprox 1 000 mg comprimés pelliculés

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
Conserver le flacon soigneusement fermé, à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ferriprox 500 mg comprimés pelliculés

Flacon en polyéthylène haute densité (PEHD), avec fermeture sécurité enfants en polypropylène.
Présentation : 100 comprimés.

Ferriprox 1 000 mg comprimés pelliculés

Flacon en polyéthylène haute densité (PEHD), avec fermeture sécurité enfants en polypropylène et dessiccateur
Présentation : 50 comprimés

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo 26/A
43122 Parma
Italie

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Ferriprox 500 mg comprimés pelliculés

EU/1/99/108/001

Ferriprox 1 000 mg comprimés pelliculés

EU/1/99/108/004

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 25 août 1999

Date du dernier renouvellement : 21 septembre 2009

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

09/2022

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.