

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Ferriprox 500 mg comprimés pelliculés  
Ferriprox 1000 mg comprimés pelliculés

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

### Ferriprox 500 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé contient 500 mg de la déféripone.

### Ferriprox 1000 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé contient 1000 mg de la déféripone.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimés pelliculés.

### Ferriprox 500 mg comprimés pelliculés

Les comprimés sont blancs à blanc cassé, en forme de gélules, pelliculés, et ils portent sur une face divisée en deux les inscriptions “APO” et “500” et rien sur l’autre face. Le comprimé est sécable. Le comprimé peut être divisé en deux demi doses égales.

### Ferriprox 1000 mg comprimés pelliculés

Les comprimés sont blancs à blanc cassé, en forme de gélules, pelliculés, et ils portent sur une face divisée en deux les inscriptions “APO” et “1000” et rien sur l’autre face. Le comprimé est sécable. 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 posologique pour le 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	1500	500	1,0
30	2250	750	1,5
40	3000	1000	2,0
50	3750	1250	2,5
60	4500	1500	3,0
70	5250	1750	3,5
80	6000	2000	4,0
90	6750	2250	4,5

**Tableau posologique pour le Ferriprox en comprimés pelliculés de 1000 mg**

Poids corporel (kg)	Dose quotidienne totale (mg)	Nombre de comprimés 1 000 mg*		
		Matin	Midi	Soir
20	1500	0,5	0,5	0,5
30	2250	1,0	0,5	1,0
40	3000	1,0	1,0	1,0
50	3750	1,5	1,0	1,5
60	4500	1,5	1,5	1,5
70	5250	2,0	1,5	2,0
80	6000	2,0	2,0	2,0
90	6750	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 défériprone 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.

### *Patients pédiatriques*

Les données disponibles sont limitées quant à l'utilisation de la déféripone chez les enfants âgés de 6 à 10 ans, et aucune donnée ne se rapporte à l'administration de la déféripone chez les enfants âgés de moins de 6 ans.

### *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). L'innocuité 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). L'innocuité et la pharmacocinétique de Ferriprox chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave sont inconnues.

### Mode d'administration

Pour administration 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 déféripone, 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 particulières d'emploi**

### Neutropénie/Agranulocytose

**La déféripone a démontré qu'elle peut entraîner une neutropénie, voire une agranulocytose. Le taux de polynucléaires neutrophiles du patient doit être contrôlé chaque semaine.**

Au cours des essais cliniques, la surveillance hebdomadaire du nombre de polynucléaires neutrophiles s'est révélée efficace dans l'identification des cas de neutropénie et d'agranulocytose, et ces épisodes ont été corrigés une fois le traitement suspendu. Si le patient développe une infection, le traitement par la déféripone doit être interrompu et le taux de polynucléaires neutrophiles surveillé plus fréquemment. Il convient de recommander aux patients de prévenir immédiatement leur médecin devant tout symptôme indicateur d'une infection, par exemple une fièvre, une angine ou des manifestations semblables aux symptômes de la grippe.

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 déféripone chez un patient.

Le traitement par la déféripone 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 polynucléaires neutrophiles (PNN) est inférieur à  $1,5 \times 10^9/l$ .

### En cas de survenue d'une neutropénie:

Demander au patient d'arrêter immédiatement le traitement par la déféripone 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.

#### En cas de survenue de neutropénie grave ou d'agranulocytose:

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 déféripone ne peut être exclu (voir rubrique 5.3).

#### Concentration d'ions $Zn^{2+}$ 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 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.

#### Décoloration 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'interaction**

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.

L'innocuité 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**

##### Grossesse

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

Il faut recommander aux femmes en âge de procréer d'éviter une grossesse en raison des propriétés clastogènes et tératogènes du médicament. Il faut conseiller à ces femmes de prendre des mesures contraceptives et d'interrompre immédiatement la prise de déféripone en cas de grossesse ou de projet de grossesse (voir rubrique 4.3).

##### Allaitement

On ignore 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'essais 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'essais cliniques était l'agranulocytose, définie comme une numération absolue des neutrophiles inférieure 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).

<b>CLASSE DE SYSTÈME D'ORGANES</b>	<b>TRES FRÉQUENT (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>FRÉQUENT (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>FRÉQUENCE INDÉTERMINÉE</b>
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 essais cliniques portant sur la déféripone a été l'agranulocytose (taux de polynucléaires neutrophiles  $< 0,5 \times 10^9/l$ ), avec une incidence de 1,1 % (0,6 cas pour 100 années-patients de traitement) (voir rubrique 4.4). L'incidence observée de la forme moins sévère de neutropénie (taux de polynucléaires neutrophiles  $< 1,5 \times 10^9/l$ ) a été de 4,9 % (2,5 cas pour 100 années-patients). Ce taux doit être considéré dans le contexte de l'incidence sous-jacente élevée de neutropénie chez les patients atteints de thalassémie, en particulier chez ceux présentant une hypersplénie.

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 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 déféripone, 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 déféripone. Les arthropathies légères sont généralement transitoires.

Certains patients sous déféripone 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 déféripone 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 déféripone. 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 déféripone. Ces troubles neurologiques ont progressivement régressé après l'arrêt de la déféripone (voir rubriques 4.4 et 4.9).

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

Les données sur l'innocuité provenant des essais cliniques (1343 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 déféripone.



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

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Agents chélateurs du fer, Code ATC: V03AC02

#### Mécanisme d'action

Le principe actif est la déféripone (3-hydroxy-1,2-diméthylpyridin-4-one), ligand bidenté qui se lie au fer selon un rapport molaire de 3:1.

#### Effets pharmacodynamiques

Les études cliniques ont démontré que la Ferriprox favorise l'excrétion de fer, une dose de 25 mg/kg trois fois 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, le 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 clinique

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. Le 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 déféroxamine 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 Apotex, 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.

Un essai en double aveugle, randomisé et contrôlé 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 (1574  $\mu\text{g/l}$  à 598  $\mu\text{g/l}$  avec le traitement concomitant contre 1379  $\mu\text{g/l}$  à 1146  $\mu\text{g/l}$  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 déféroxamine (33 mg/kg) et d'une dose suprathérapeutique (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 suprathérapeutique et le placebo. Il a été conclu que Ferriprox ne prolongeait pas de manière significative l'intervalle QT.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

La déféroxamine 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  $\mu\text{mol/l}$ ) que chez les patients à jeun (126  $\mu\text{mol/l}$ ), bien qu'il n'y ait pas eu de diminution de la quantité de déféroxamine 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 l'innocuité, la tolérabilité et la pharmacocinétique d'une dose orale unique de 33 mg/kg de Ferriprox. Les sujets ont été classés en 4 groupes en fonction du taux de filtration glomérulaire estimé (eGFR) : volontaires sains (eGFR  $\geq 90$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>), insuffisance rénale légère (eGFR 60-89 mL/min/1,73m<sup>2</sup>), insuffisance rénale modérée (eGFR 30-59 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) et insuffisance rénale grave (eGFR 15-29 mL/min/1,73m<sup>2</sup>). 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<sub>max</sub> 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. L'innocuité 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 l'innocuité, la tolérabilité et la pharmacocinétique d'une dose orale unique de 33 mg/kg de Ferriprox. 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<sub>max</sub> et ASC. L'ASC de la déféripone n'a présenté aucune différence entre les groupes de traitement, tandis que la C<sub>max</sub> a diminué de 20 % chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée par rapports aux sujets sains. L'ASC du glucuronide 3-O de déféripone a diminué de 10 % et la C<sub>max</sub> de 20 % chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée par rapports 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. L'innocuité et la pharmacocinétique de Ferriprox chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave sont inconnues.

## **5.3 Données de sécurité précliniques**

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 cancérogène 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 *in vivo* 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

*Pelliculage*

Hypromellose

Macrogol

Dioxyde de titane

#### Ferriprox 1000 mg comprimés pelliculés

*Noyau du comprimé*

Méthylcellulose USP A15LV

Crospovidone

Stéarate de magnésium

*Pelliculage*

Hypromellose 2910 USP/EP

Cellulose d'hydroxypropyle

Macrogol

Dioxyde de titane

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

#### Ferriprox 500 mg comprimés pelliculés

5 ans.

#### Ferriprox 1000 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 1000 mg comprimés pelliculés

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

À conserver hermétiquement fermé pour protéger 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.

Contenance: 100 comprimés.

#### Ferriprox 1000 mg comprimés pelliculés

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

Contenance: 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**

Apotex Europe B.V.

Archimedesweg 2

2333 CN Leiden

Pays-Bas

## **8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

#### Ferriprox 500 mg comprimés pelliculés

EU/1/99/108/001

#### Ferriprox 1000 mg comprimés pelliculés

EU/1/99/108/004

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation: 25 août 1999

Date du dernier renouvellement: 25 août 2009

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

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

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Ferriprox 100 mg/ml, solution buvable

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque ml de solution contient 100 mg de défériprone (25 g de défériprone dans 250 ml et 50 g de défériprone dans 500 ml).

Excipient avec effet notoire

Chaque ml de solution contient 0,4 mg de jaune orangé S (E110).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Solution buvable.

Liquide transparent rouge orangé.

## **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 défériprone doit être initié et conduit uniquement par un médecin expérimenté dans le traitement des patients atteints de thalassémie.

#### Posologie

La défériprone 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 aux 2,5 ml les plus proches. Voir les posologies recommandées en fonction du poids corporel par incréments de 10 kg dans le tableau suivant.

### Tableau posologique

Pour obtenir une dose d'environ 75 mg/kg/jour, utiliser le volume de solution buvable suggéré dans le tableau suivant en fonction du poids corporel du patient. Des exemples de poids corporels par incréments de 10 kg sont présentés.

Poids corporel (kg)	Dose quotidienne totale (mg)	Dosage (mg, trois fois/jour)	ml de solution buvable (trois fois/jour)
20	1500	500	5,0
30	2250	750	7,5
40	3000	1000	10,0
50	3750	1250	12,5
60	4500	1500	15,0
70	5250	1750	17,5
80	6000	2000	20,0
90	6750	2250	22,5

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 défériprone 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.

### Patients pédiatriques

Les données disponibles sont limitées quant à l'utilisation de la défériprone chez les enfants âgés de 6 à 10 ans, et aucune donnée ne se rapporte à l'administration de la défériprone chez les enfants âgés de moins de 6 ans.

### 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). L'innocuité 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). L'innocuité et la pharmacocinétique de Ferriprox chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave sont inconnues.



#### Mode d'administration

Pour administration orale.

### **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients énumérés 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 déféripone, 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 particulières d'emploi**

#### Neutropénie/Agranulocytose

**La déféripone a démontré qu'elle peut entraîner une neutropénie, voire une agranulocytose. Le taux de polynucléaires neutrophiles du patient doit être contrôlé chaque semaine.**

Au cours des essais cliniques, la surveillance hebdomadaire du nombre de polynucléaires neutrophiles s'est révélée efficace dans l'identification des cas de neutropénie et d'agranulocytose, et ces épisodes ont été corrigés une fois le traitement suspendu. Si le patient développe une infection, le traitement par la déféripone doit être interrompu et le taux de polynucléaires neutrophiles surveillé plus fréquemment. Il convient de recommander aux patients de prévenir immédiatement leur médecin devant tout symptôme indicateur d'une infection, par exemple une fièvre, une angine ou des manifestations semblables aux symptômes de la grippe.

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 déféripone chez un patient.

Le traitement par la déféripone 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 polynucléaires neutrophiles (PNN) est inférieur à  $1,5 \times 10^9/l$ .

#### En cas de survenue d'une neutropénie:

Demander au patient d'arrêter immédiatement le traitement par la déféripone 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.

#### En cas de survenue de neutropénie grave ou d'agranulocytose:

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 défériprone ne peut être exclu (voir rubrique 5.3).

#### Concentration d'ions Zn<sup>2+</sup> dans le plasma

Il est recommandé de surveiller la concentration plasmatique du Zn<sup>2+</sup> et de fournir un apport complémentaire au patient en cas de déficit.

#### Séropositifs pour le VIH ou autres patients immunodéprimés

Aucune donnée n'est disponible quant à l'emploi de la défériprone chez les séropositifs pour le VIH ou les autres patients immunodéprimés. Dans la mesure où la défériprone 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 défériprone. En cas d'augmentation persistante de l'alanine aminotransférase (ALT) sérique, une interruption du traitement par la défériprone 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.

#### Décoloration 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-défériprone.

#### 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 défériprone. 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 défériprone (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 défériprone 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.

#### Excipients

La solution buvable Ferriprox contient le colorant jaune orangé S (E110) susceptible de provoquer des réactions allergiques.

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction**

En raison du mécanisme non connu de neutropénie induite par la déféripone, les patients ne doivent pas prendre de médicaments susceptibles 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.

L'innocuité 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**

##### Grossesse

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

Il faut recommander aux femmes en âge de procréer d'éviter une grossesse en raison des propriétés clastogènes et tératogènes du médicament. Il faut conseiller à ces femmes de prendre des mesures contraceptives et d'interrompre immédiatement la prise de déféripone en cas de grossesse ou de projet de grossesse (voir rubrique 4.3).

##### Allaitement

On ignore 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'essais 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'essais cliniques était l'agranulocytose, définie comme une numération absolue des neutrophiles inférieure 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).

<b>CLASSE DE SYSTÈME D'ORGANES</b>	<b>TRÈS FRÉQUENT (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>FRÉQUENT (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>FRÉQUENCE INDÉTERMINÉE</b>
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 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 essais cliniques portant sur la déféripone a été l'agranulocytose (taux de polynucléaires neutrophiles  $< 0,5 \times 10^9/l$ ), avec une incidence de 1,1% (0,6 cas pour 100 années-patients de traitement) (voir rubrique 4.4). L'incidence observée de la forme moins sévère de neutropénie (taux de polynucléaires neutrophiles  $< 1,5 \times 10^9/l$ ) a été de 4,9% (2,5 cas pour 100 années-patients). Ce taux doit être considéré dans le contexte de l'incidence sous-jacente élevée de neutropénie chez les patients atteints de thalassémie, en particulier chez ceux présentant une hypersplénie.

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 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 déféripone, 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 déféripone. Les arthropathies légères sont généralement transitoires.

Certains patients sous déféripone 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 déféripone 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 déféripone. 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 déféripone. Ces troubles neurologiques ont progressivement régressé après l'arrêt de la déféripone (voir rubriques 4.4 et 4.9).

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

Les données sur l'innocuité provenant des essais cliniques (1343 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 déféripone.

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

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Agents chélateurs du fer, Code ATC: V03AC02

#### Mécanisme d'action

Le principe actif est la déféripone (3-hydroxy-1,2-diméthylpyridin-4-one), ligand bidenté qui se lie au fer selon un rapport molaire de 3:1.

#### Effets pharmacodynamiques

Les études cliniques ont démontré que la Ferriprox favorise l'excrétion de fer, une dose de 25 mg/kg trois fois 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, le 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 clinique

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. Le 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 Apotex, 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.

Un essai en double aveugle, randomisé et contrôlé 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 (1574  $\mu\text{g/l}$  à 598  $\mu\text{g/l}$  avec le traitement concomitant contre 1379  $\mu\text{g/l}$  à 1146  $\mu\text{g/l}$  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  $\mu\text{mol/l}$ ) que chez les patients à jeun (126  $\mu\text{mol/l}$ ), 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 l'innocuité, la tolérabilité et la pharmacocinétique d'une dose orale unique de 33 mg/kg de Ferriprox. Les sujets ont été classés en 4 groupes en fonction du taux de filtration glomérulaire estimé (eGFR) : volontaires sains (eGFR  $\geq$  90 mL/min/1,73m<sup>2</sup>), insuffisance rénale légère (eGFR 60-89 mL/min/1,73m<sup>2</sup>), insuffisance rénale modérée (eGFR 30-59 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) et insuffisance rénale grave (eGFR 15-29 mL/min/1,73m<sup>2</sup>). 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<sub>max</sub> 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. L'innocuité 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 l'innocuité, la tolérabilité et la pharmacocinétique d'une dose orale unique de 33 mg/kg de Ferriprox. 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<sub>max</sub> et ASC. L'ASC de la déféripone n'a présenté aucune différence entre les groupes de traitement, tandis que la C<sub>max</sub> a diminué de 20 % chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée par rapports aux sujets sains. L'ASC du glucuronide 3-O de déféripone a diminué de 10 % et la C<sub>max</sub> de 20 % chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée par rapports 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. L'innocuité et la pharmacocinétique de Ferriprox chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave sont inconnues.

## **5.3 Données de sécurité précliniques**

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 *in vivo* 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**

Eau purifiée  
Hydroxyéthylcellulose  
Glycérol (E422)  
Acide chlorhydrique concentré, pour l'ajustement du pH  
Arôme artificiel de cerise  
Essence de menthe  
Jaune orangé S (E110)  
Sucralose (E955)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.  
À utiliser dans les 35 jours consécutifs à l'ouverture.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver à une température ne dépassant pas 30°C. À conserver dans l'emballage d'origine pour protéger le médicament de la lumière.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacons en polyéthylène téréphtalate (PET) avec fermeture de sécurité enfants (polypropylène) et une mesurette graduée (polypropylène).

Chaque conditionnement contient un flacon de 250 ml ou 500 ml de solution buvable.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **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**

Apotex Europe B.V.  
Archimedesweg 2  
2333 CN Leiden  
Pays-Bas

## **8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/99/108/002  
EU/1/99/108/003

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

Date de première autorisation: 25 août 1999  
Date du dernier renouvellement: 25 août 2009

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

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

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS RELATIVES À LA FOURNITURE' AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

### Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Apotex Nederland B.V.  
Archimedesweg 2  
2333 CN Leiden  
Pays-Bas

## **B. CONDITIONS RELATIVES À LA FOURNITURE**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

### **• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiée sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

### **• Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions décrites dans le plan de gestion des risques (PGR) présenté dans le Module 1.8.2 d'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

### **• Mesures additionnelles de réduction du risque**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra fournir avec chaque boîte, une carte de rappel patient/soignant, dont le texte figure dans la notice.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE  
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**FLACON DE 100 COMPRIMÉS**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Ferriprox 500 mg comprimés pelliculés  
défériprone

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Un comprimé contient 500 mg de défériprone.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

100 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale

Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE  
CONSERVÉ HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

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

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON  
UTILISÉS OU DES DÉCHÊTS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A  
LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Apotex Europe B.V.  
Archimedesweg 2  
2333 CN Leiden  
Pays-Bas

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

EU/1/99/108/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Ferriprox 500 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:



**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**FLACONS DE 250 ML OU 500 ML**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Ferriprox 100 mg/ml, solution buvable  
défériprone

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque ml de solution contient 100 mg de défériprone (25 g de défériprone dans 250 ml).  
Chaque ml de solution contient 100 mg de défériprone (50 g de défériprone dans 500 ml).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du jaune orangé S (E110), voir notice pour de plus amples informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

250 ml, solution buvable  
500 ml, solution buvable

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale

Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

À utiliser dans les 35 jours consécutifs à l'ouverture.

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

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

À conserver dans l'emballage d'origine pour protéger le médicament de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHÊTS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Apotex Europe B.V.  
Archimedesweg 2  
2333 CN Leiden  
Pays-Bas

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

EU/1/99/108/002  
EU/1/99/108/003

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Ferriprox 100 mg/ml

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE  
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**FLACON DE 50 COMPRIMÉS**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Ferriprox 1000 mg comprimés pelliculés  
défériprone

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Un comprimé contient 1000 mg de défériprone.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

50 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale

Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE  
CONSERVÉ HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

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

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver à une température ne dépassant pas 30°C.  
À conserver hermétiquement fermé pour protéger de l'humidité.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHÊTS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Apotex Europe B.V.  
Archimedesweg 2  
2333 CN Leiden  
Pays-Bas

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/99/108/004

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Ferriprox 1000 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

**B. NOTICE**

## **Notice: information de l'utilisateur**

### **Ferriprox 500 mg comprimés pelliculés** défériprone

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.
- Jointe à cette notice, vous trouverez une carte de rappel patient/soignant. Détachez-la, complétez-la, lisez-la soigneusement et portez-la toujours sur vous.

#### **Que contient cette notice?**

1. Qu'est-ce que Ferriprox et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Ferriprox
3. Comment prendre Ferriprox
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Ferriprox
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que Ferriprox et dans quels cas est-il utilisé ?**

Ferriprox contient la substance active défériprone. Ferriprox est un chélateur du fer, un type de médicament qui permet de supprimer le fer en excès dans le corps.

Ferriprox est utilisé pour traiter la surcharge en fer provoquée par de transfusions sanguines fréquentes chez les patients présentant une thalassémie majeure lorsque le traitement chélateur en cours est contre-indiqué ou inadapté.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Ferriprox ?**

##### **Ne prenez jamais Ferriprox**

- si vous êtes allergique à la défériprone ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous avez des antécédents d'épisodes répétés de neutropénie (faible nombre de globules blancs (neutrophiles)).
- si vous avez des antécédents d'agranulocytose (nombre très faible de globules blancs (neutrophiles)).
- si vous prenez actuellement des médicaments connus pour provoquer une neutropénie ou une agranulocytose (voir rubrique « Autres médicaments et Ferriprox »).
- si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.

##### **Avertissements et précautions**

- l'effet indésirable le plus important susceptible d'accompagner la prise de Ferriprox est un nombre très faible de globules blancs (neutrophiles). Cet état, connu sous le nom de neutropénie sévère ou agranulocytose, a été observé chez 1 à 2 personnes sur 100 prenant du Ferriprox lors d'études cliniques. Étant donné que les globules blancs aident à combattre les infections, un faible nombre de neutrophiles peut vous exposer au risque de développer une infection grave mettant en jeu le pronostic vital. Pour surveiller votre état, votre médecin vous demandera d'effectuer un contrôle

sanguin (pour surveiller votre numération en globules blancs) régulièrement, plus précisément toutes les semaines, pendant la durée de votre traitement par Ferriprox. Il est très important pour vous de respecter ces rendez-vous. Veuillez vous reporter à la carte de rappel patient/soignant jointe à ce feuillet. Signalez immédiatement à votre médecin tout symptôme d'infection tel que fièvre, maux de gorge, ou encore des symptômes de type grippal.

- si vous êtes séropositif(ve) VIH ou en cas de dysfonctionnement hépatique, votre médecin pourra être amené à vous prescrire des examens supplémentaires.

Votre médecin vous demandera également d'effectuer des examens destinés à surveiller votre charge en fer. Enfin, il vous demandera de vous soumettre à des biopsies du foie.

### **Autres médicaments et Ferriprox**

Ne prenez pas de médicaments connus pour causer une neutropénie ou une agranulocytose (voir rubrique « Ne prenez jamais Ferriprox »). Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance.

Ne prenez pas d'antiacides à base d'aluminium en même temps que votre traitement par Ferriprox.

Veuillez consulter votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre de la vitamine C avec Ferriprox.

### **Grossesse et allaitement**

Ne prenez pas ce médicament si vous êtes enceinte ou prévoyez de le devenir. Ce médicament peut être très nocif pour votre bébé. Pendant la durée de votre traitement par Ferriprox, vous devrez recourir à une méthode contraceptive efficace. Votre médecin pourra vous indiquer la méthode la mieux adaptée à votre cas. Si vous vous rendez compte que vous êtes enceinte alors que vous prenez Ferriprox, arrêtez immédiatement de prendre ce médicament et informez-en votre médecin.

N'utilisez pas Ferriprox si vous allaitez. Veuillez consulter la carte de rappel patient/soignant jointe à cette notice.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Sans objet.

## **3. Comment prendre Ferriprox ?**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute. La quantité de Ferriprox à prendre dépend de votre poids. La dose habituelle est de 25 mg/kg, 3 fois par jour, soit une dose quotidienne totale de 75 mg/kg. La dose quotidienne totale ne doit pas dépasser 100 mg/kg. Prenez votre première dose le matin, votre seconde dose à la mi-journée et votre troisième dose le soir. Ferriprox peut être pris avec ou sans nourriture; toutefois, vous pourrez peut-être vous rappeler plus facilement de prendre Ferriprox si vous le prenez avec vos repas.

### **Si vous avez pris plus de Ferriprox que vous n'auriez dû**

Il n'existe aucun rapport indiquant une surdose aiguë attribuable à Ferriprox. Si vous avez, par accident, pris plus que la dose prescrite, vous devez contacter votre médecin.

### **Si vous oubliez de prendre Ferriprox**

Ferriprox sera plus efficace si vous ne manquez aucune dose. Si vous manquez une dose, prenez-la dès l'oubli constaté et prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Si vous manquez plus d'une dose, ne prenez pas de double dose pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre, mais contentez-vous de reprendre le schéma d'administration normal. Ne modifiez pas la dose que vous prenez quotidiennement sans avoir au préalable consulté votre médecin.

#### 4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

L'effet indésirable le plus grave de Ferriprox est une diminution très importante du nombre de globules blancs (neutrophiles). Cette pathologie, dénommée neutropénie sévère ou agranulocytose, est survenue chez 1 à 2 personnes sur 100 ayant reçu Ferriprox lors des études cliniques. Elle peut être associée à une infection grave, mettant en jeu le pronostic vital. En cas d'apparition de symptômes infectieux (fièvre, angine ou symptômes de type grippal), contactez immédiatement votre médecin.

**Effets indésirables très fréquents** (pouvant affecter plus d'1 personne sur 10):

- douleurs abdominales
- états nauséux
- vomissements
- coloration rougeâtre/brune de l'urine

En cas de nausées ou de vomissements, il peut être utile de prendre Ferriprox avec de la nourriture. La coloration des urines est un effet très fréquent sans conséquence.

**Effets indésirables fréquents** (pouvant affecter de 1 à 10 personnes sur 100):

- faible nombre de globules blancs (agranulocytose et neutropénie)
- maux de tête
- diarrhées
- augmentation du nombre d'enzymes hépatiques
- fatigue
- augmentation de l'appétit

**Fréquence indéterminée** (ne peut être estimée sur la base des données disponibles):

- réactions allergiques, incluant des irritations ou des éruptions cutanées

Les manifestations de douleur et de tuméfactions articulaires allaient d'une douleur discrète dans une ou plusieurs articulations jusqu'à une incapacité sévère. Dans la plupart des cas, les douleurs ont disparu lors de la poursuite du traitement par Ferriprox.

Des troubles neurologiques (par exemple des tremblements, des difficultés à marcher, une vision double, des contractions musculaires involontaires, des problèmes de coordination des mouvements) ont été signalés chez des enfants auxquels on avait délibérément prescrit plus du double de la dose maximale recommandée de 100 mg/kg/jour pendant plusieurs années et ont également été observés chez des enfants traités avec des doses standard de déféripone. Pour ces enfants, ces symptômes ont disparu après l'interruption de Ferriprox.

#### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

#### 5. Comment conserver Ferriprox

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et la boîte après EXP.



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

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## 6. Contenu de l'emballage et autres informations

### Ce que contient Ferriprox

La substance active est la déféripone. Chaque comprimé 500 mg contient 500 mg de la déféripone.

Les autres composants sont: *Noyau du comprimé*: Cellulose microcristalline, Stéarate de magnésium, Silice colloïdale. *Pelliculage*: Hypromellose, Macrogol, Dioxyde de titane.

### Qu'est ce que Ferriprox et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés de Ferriprox 500 mg sont blancs à blanc cassé, en forme de gélules, pelliculés et ils portent sur une face divisée en deux les inscriptions « APO » et « 500 » et rien sur l'autre face. Les comprimés sont sécables et peuvent être coupés en deux. Ferriprox est conditionné en flacons de 100 comprimés.

### Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché: Apotex Europe B.V.  
Archimedesweg 2  
2333 CN Leiden  
Pays-Bas

Titulaire de l'Autorisation de fabrication: Apotex Nederland B.V.  
Archimedesweg 2  
2333 CN Leiden  
Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:

#### **België/Belgique/Belgien**

Swedish Orphan Biovitrum BVBA  
Tél/Tel: + 32 2880 6119

#### **Lietuva**

Swedish Orphan Biovitrum International AB  
c/o UAB CentralPharma Communications  
Tel: + 370 5 2430444

#### **България**

Chiesi Bulgaria Ltd.  
Тел.: +359 29236524

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Swedish Orphan Biovitrum BVBA  
Tél/Tel: + 32 2880 6119

#### **Česká republika**

Apotex (ČR) s.r.o.  
Tel: +00420 234 705 700

#### **Magyarország**

Chiesi Hungary Kft.  
Tel.: + 36-1-429 1060

#### **Danmark**

Swedish Orphan Biovitrum A/S  
Tlf: + 45 32 96 68 69

#### **Malta**

Swedish Orphan Biovitrum S.R.L.  
Tel: + 39 0521 19 111

#### **Deutschland**

Swedish Orphan Biovitrum GmbH  
Tel: +49 89 5506676-0

#### **Nederland**

Swedish Orphan Biovitrum BVBA  
Tel: +32 2880 6119

**Eesti**

Swedish Orphan Biovitrum International AB  
c/o CentralPharma Communications OÜ  
Tel: +372 6 015 540

**Ελλάδα**

DEMO ABEE  
Τηλ: + 30 210 8161802

**España**

Swedish Orphan Biovitrum S.L.  
Tel: + 34 913 91 35 80

**France**

Swedish Orphan Biovitrum SARL  
Tél: + 33 1 85 78 03 40

**Hrvatska**

Providens d.o.o.  
Tel: + 385 1 4874 500

**Ireland**

Swedish Orphan Biovitrum Ltd  
Tel: + 44 1223 891854

**Ísland**

Swedish Orphan Biovitrum A/S  
Sími: + 45 32 96 68 69

**Italia**

Chiesi Farmaceutici S.p.A  
Tel: + 39 0521 2791

**Κύπρος**

The Star Medicines Importers Co. Ltd.  
Τηλ: + 357 25 371056

**Latvija**

Swedish Orphan Biovitrum International AB  
c/o CentralPharma Communications SIA  
Tel: + 371 67 450 497

**Norge**

Swedish Orphan Biovitrum AS  
Tlf: + 47 66 82 34 00

**Österreich**

Swedish Orphan Biovitrum GmbH  
Tel: +49 89 5506676-0

**Polska**

Chiesi Poland Sp.z.o.o.  
Tel.: + 48 22 6201421

**Portugal**

Swedish Orphan Biovitrum S.L.  
Tel: + 34 913 91 35 80

**România**

CHIESI ROMÂNIA S.R.L.  
Tel: + 4021 202 36 42

**Slovenija**

Chiesi Slovenija d.o.o.  
Tel: + 386-1-43 00 901

**Slovenská republika**

Chiesi Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421-2-59 30 00 60

**Suomi/Finland**

Oy Swedish Orphan Biovitrum Ab  
Puh/Tel: +358 201 558 840

**Sverige**

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)  
Tel: + 46 8 697 20 00

**United Kingdom**

Swedish Orphan Biovitrum Ltd  
Tel: + 44 1223 891854

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est .**

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

## **Notice: information de l'utilisateur**

### **Ferriprox 100 mg/ml, solution buvable** défériprone

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.
- Jointe à cette notice, vous trouverez une carte de rappel patient/soignant. Détachez-la, complétez-la, lisez-la soigneusement et portez-la toujours sur vous.

#### **Que contient cette notice?**

1. Qu'est-ce que Ferriprox et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Ferriprox
3. Comment prendre Ferriprox
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Ferriprox
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que Ferriprox et dans quels cas est-il utilisé ?**

Ferriprox contient la substance active défériprone. Ferriprox est un chélateur du fer, un type de médicament qui permet de supprimer le fer en excès dans le corps.

Ferriprox est utilisé pour traiter la surcharge en fer provoquée par de transfusions sanguines fréquentes chez les patients présentant une thalassémie majeure lorsque le traitement chélateur en cours est contre-indiqué ou inadapté.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Ferriprox ?**

##### **Ne prenez jamais Ferriprox**

- si vous êtes allergique à la défériprone ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous avez des antécédents d'épisodes répétés de neutropénie (faible nombre de globules blancs (neutrophiles)).
- si vous avez des antécédents d'agranulocytose (nombre très faible de globules blancs (neutrophiles)).
- si vous prenez actuellement des médicaments connus pour provoquer une neutropénie ou une agranulocytose (voir rubrique « Autres médicaments et Ferriprox »).
- si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.

##### **Avertissements et précautions**

- l'effet indésirable le plus important susceptible d'accompagner la prise de Ferriprox est un nombre très faible de globules blancs (neutrophiles). Cet état, connu sous le nom de neutropénie sévère ou agranulocytose, a été celui de 1 à 2 personnes sur 100 prenant du Ferriprox lors d'études cliniques. Étant donné que les globules blancs aident à combattre les infections, un faible nombre de neutrophiles peut vous exposer au risque de développer une infection grave mettant en jeu le pronostic vital. Pour surveiller votre état, votre médecin vous demandera d'effectuer un contrôle

sanguin (pour surveiller votre numération en globules blancs) régulièrement, plus précisément toutes les semaines, pendant la durée de votre traitement par Ferriprox. Il est très important pour vous de respecter ces rendez-vous. Veuillez vous reporter à la carte de rappel patient/soignant jointe à ce feuillet. Signalez immédiatement à votre médecin tout symptôme d'infection tel que fièvre, maux de gorge, ou encore des symptômes de type grippal.

- si vous êtes séropositif(ve) VIH ou en cas de dysfonctionnement hépatique, votre médecin pourra être amené à vous prescrire des examens supplémentaires.

Votre médecin vous demandera également d'effectuer des examens destinés à surveiller votre charge en fer. Enfin, il vous demandera de vous soumettre à des biopsies du foie.

### **Autres médicaments et Ferriprox**

Ne prenez pas de médicaments connus pour causer une neutropénie ou une agranulocytose (voir rubrique « Ne prenez jamais Ferriprox »). Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez ou avez récemment pris ou pourriez prendre un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance.

Ne prenez pas d'antiacides à base d'aluminium en même temps que votre traitement par Ferriprox.

Veillez consulter votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre de la vitamine C avec Ferriprox.

### **Grossesse et allaitement**

Ne prenez pas ce médicament si vous êtes enceinte ou prévoyez de le devenir. Ce médicament peut être très nocif pour votre bébé. Pendant la durée de votre traitement par Ferriprox, vous devrez recourir à une méthode contraceptive efficace. Votre médecin pourra vous indiquer la méthode la mieux adaptée à votre cas. Si vous vous rendez compte que vous êtes enceinte alors que vous prenez Ferriprox, arrêtez immédiatement de prendre ce médicament et informez-en votre médecin.

N'utilisez pas Ferriprox si vous allaitez. Veuillez consulter la carte de rappel patient/soignant jointe à cette notice.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Sans objet.

La solution buvable Ferriprox contient du jaune orangé S (E110) susceptible de provoquer des réactions allergiques.

## **3. Comment prendre Ferriprox ?**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou votre pharmacien en cas de doute. La quantité de Ferriprox à prendre dépend de votre poids. La dose habituelle est de 25 mg/kg, 3 fois par jour, soit une dose quotidienne totale de 75 mg/kg. La dose quotidienne totale ne doit pas dépasser 100 mg/kg. Utilisez la mesurette pour mesurer le volume prescrit par votre médecin. Prenez votre première dose le matin, votre seconde dose à la mi-journée et votre troisième dose le soir. Ferriprox peut être pris avec ou sans nourriture; toutefois, vous pourrez peut-être vous rappeler plus facilement de prendre Ferriprox si vous le prenez avec vos repas.

### **Si vous avez pris plus de Ferriprox que vous n'auriez dû**

Il n'existe aucun rapport indiquant une surdose aiguë attribuable à Ferriprox. Si vous avez, par accident, pris plus que la dose prescrite, vous devez contacter votre médecin.

### **Si vous oubliez de prendre Ferriprox**

Ferriprox sera plus efficace si vous ne manquez aucune dose. Si vous manquez une dose, prenez-la dès l'oubli constaté et prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Si vous manquez plus d'une dose, ne

prenez pas de double dose pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre, mais contentez-vous de reprendre le schéma d'administration normal. Ne modifiez pas la dose que vous prenez quotidiennement sans avoir au préalable consulté votre médecin.

#### 4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

L'effet indésirable le plus grave de Ferriprox est une diminution très importante du nombre de globules blancs (neutrophiles). Cette pathologie, dénommée neutropénie sévère ou agranulocytose, est survenue chez 1 à 2 personnes sur 100 ayant reçu Ferriprox lors des études cliniques. Elle peut être associée à une infection grave, mettant en jeu le pronostic vital. En cas d'apparition de symptômes infectieux (fièvre, angine ou symptômes de type grippal), contactez immédiatement votre médecin.

**Effets indésirables très fréquents** (pouvant affecter plus d'1 personne sur 10):

- douleurs abdominales
- états nauséux
- vomissements
- coloration rougeâtre/brune de l'urine

En cas de nausées ou de vomissements, il peut être utile de prendre Ferriprox avec de la nourriture. La coloration des urines est un effet très fréquent sans conséquence.

**Effets indésirables fréquents** (pouvant affecter de 1 à 10 personnes sur 100):

- faible nombre de globules blancs (agranulocytose et neutropénie)
- maux de tête
- diarrhées
- augmentation du nombre d'enzymes hépatiques
- fatigue
- augmentation de l'appétit

**Fréquence indéterminée** (ne peut être estimée sur la base des données disponibles):

- réactions allergiques, incluant des irritations ou des éruptions cutanées

Les manifestations de douleur et de tuméfactions articulaires allaient d'une douleur discrète dans une ou plusieurs articulations jusqu'à une incapacité sévère. Dans la plupart des cas, les douleurs ont disparu lors de la poursuite du traitement par Ferriprox.

Des troubles neurologiques (par exemple des tremblements, des difficultés à marcher, une vision double, des contractions musculaires involontaires, des problèmes de coordination des mouvements) ont été signalés chez des enfants auxquels on avait délibérément prescrit plus du double de la dose maximale recommandée de 100 mg/kg/jour pendant plusieurs années et ont également été observés chez des enfants traités avec des doses standard de déféripone. Pour ces enfants, ces symptômes ont disparu après l'interruption de Ferriprox.

#### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## 5. Comment conserver Ferriprox

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et la boîte après EXP.

À utiliser dans les 35 jours consécutifs à l'ouverture. À conserver à une température ne dépassant pas 30°C. À conserver dans l'emballage d'origine pour protéger le médicament de la lumière.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## 6. Contenu de l'emballage et autres informations

### Ce que contient Ferriprox

La substance active est la déféripone. Chaque ml de solution contient 100 mg de déféripone.

Les autres composants sont: eau purifiée; hydroxyéthylcellulose; glycérol (E422); acide chlorhydrique concentré (pour l'ajustement du pH); arôme artificiel de cerise; essence de menthe; jaune orangé S (E110); sucralose (E955).

### Qu'est ce que Ferriprox et contenu de l'emballage extérieur

Ferriprox, solution buvable, est un liquide transparent rouge orangé. Il est conditionné dans des flacons de 250 ml ou 500 ml.

### Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché: Apotex Europe B.V.  
Archimedesweg 2  
2333 CN Leiden  
Pays-Bas

Titulaire de l'Autorisation de fabrication: Apotex Nederland B.V.  
Archimedesweg 2  
2333 CN Leiden  
Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:

### **België/Belgique/Belgien**

Swedish Orphan Biovitrum BVBA  
Tél/Tel: + 32 2880 6119

### **Lietuva**

Swedish Orphan Biovitrum International AB  
c/o UAB CentralPharma Communications  
Tel: + 370 5 2430444

### **България**

Chiesi Bulgaria Ltd.  
Тел.: +359 29236524

### **Luxembourg/Luxemburg**

Swedish Orphan Biovitrum BVBA  
Tél/Tel: + 32 2880 6119

### **Česká republika**

Apotex (ČR) s.r.o.  
Tel: +00420 234 705 700

### **Magyarország**

Chiesi Hungary Kft.  
Tel.: + 36-1-429 1060

**Danmark**

Swedish Orphan Biovitrum A/S  
Tlf: + 45 32 96 68 69

**Deutschland**

Swedish Orphan Biovitrum GmbH  
Tel: +49 89 5506676-0

**Eesti**

Swedish Orphan Biovitrum International AB  
c/o CentralPharma Communications OÜ  
Tel: +372 6 015 540

**Ελλάδα**

DEMO ABEE  
Τηλ: + 30 210 8161802

**España**

Swedish Orphan Biovitrum S.L.  
Tel: + 34 913 91 35 80

**France**

Swedish Orphan Biovitrum SARL  
Tél: + 33 1 85 78 03 40

**Hrvatska**

Providens d.o.o.  
Tel: + 385 1 4874 500

**Ireland**

Swedish Orphan Biovitrum Ltd  
Tel: + 44 1223 891854

**Ísland**

Swedish Orphan Biovitrum A/S  
Sími: + 45 32 96 68 69

**Italia**

Chiesi Farmaceutici S.p.A  
Tel: + 39 0521 2791

**Κύπρος**

The Star Medicines Importers Co. Ltd.  
Τηλ: + 357 25 371056

**Latvija**

Swedish Orphan Biovitrum International AB  
c/o CentralPharma Communications SIA  
Tel: + 371 67 450 497

**Malta**

Swedish Orphan Biovitrum S.R.L.  
Tel: + 39 0521 19 111

**Nederland**

Swedish Orphan Biovitrum BVBA  
Tel: +32 2880 6119

**Norge**

Swedish Orphan Biovitrum AS  
Tlf: + 47 66 82 34 00

**Österreich**

Swedish Orphan Biovitrum GmbH  
Tel: +49 89 5506676-0

**Polska**

Chiesi Poland Sp.z.o.o.  
Tel.: + 48 22 6201421

**Portugal**

Swedish Orphan Biovitrum S.L.  
Tel: + 34 913 91 35 80

**România**

CHIESI ROMÂNIA S.R.L.  
Tel: + 4021 202 36 42

**Slovenija**

Chiesi Slovenija d.o.o.  
Tel: + 386-1-43 00 901

**Slovenská republika**

Chiesi Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421-2-59 30 00 60

**Suomi/Finland**

Oy Swedish Orphan Biovitrum Ab  
Puh/Tel: +358 201 558 840

**Sverige**

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)  
Tel: + 46 8 697 20 00

**United Kingdom**

Swedish Orphan Biovitrum Ltd  
Tel: + 44 1223 891854

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est .**

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

## **Notice: information de l'utilisateur**

### **Ferriprox 1000 mg comprimés pelliculés défériprone**

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.
- Jointe à cette notice, vous trouverez une carte de rappel patient/soignant. Détachez-la, complétez-la, lisez-la soigneusement et portez-la toujours sur vous.

#### **Que contient cette notice?**

1. Qu'est-ce que Ferriprox et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Ferriprox
3. Comment prendre Ferriprox
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Ferriprox
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que Ferriprox et dans quels cas est-il utilisé ?**

Ferriprox contient la substance active défériprone. Ferriprox est un chélateur du fer, un type de médicament qui permet de supprimer le fer en excès dans le corps.

Ferriprox est utilisé pour traiter la surcharge en fer provoquée par de transfusions sanguines fréquentes chez les patients présentant une thalassémie majeure lorsque le traitement chélateur en cours est contre-indiqué ou inadapté.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Ferriprox ?**

##### **Ne prenez jamais Ferriprox**

- si vous êtes allergique à la défériprone ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous avez des antécédents d'épisodes répétés de neutropénie (faible nombre de globules blancs (neutrophiles)).
- si vous avez des antécédents d'agranulocytose (nombre très faible de globules blancs (neutrophiles)).
- si vous prenez actuellement des médicaments connus pour provoquer une neutropénie ou une agranulocytose (voir rubrique « Autres médicaments et Ferriprox »).
- si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.

##### **Avertissements et précautions**

- l'effet indésirable le plus important susceptible d'accompagner la prise de Ferriprox est un nombre très faible de globules blancs (neutrophiles). Cet état, connu sous le nom de neutropénie sévère ou agranulocytose, a été observé chez 1 à 2 personnes sur 100 prenant du Ferriprox lors d'études cliniques. Étant donné que les globules blancs aident à combattre les infections, un faible nombre de neutrophiles peut vous exposer au risque de développer une infection grave mettant en jeu le pronostic vital. Pour surveiller votre état, votre médecin vous demandera d'effectuer un contrôle



sanguin (pour surveiller votre numération en globules blancs) régulièrement, plus précisément toutes les semaines, pendant la durée de votre traitement par Ferriprox. Il est très important pour vous de respecter ces rendez-vous. Veuillez vous reporter à la carte de rappel patient/soignant jointe à ce feuillet. Signalez immédiatement à votre médecin tout symptôme d'infection tel que fièvre, maux de gorge, ou encore des symptômes de type grippal.

- si vous êtes séropositif(ve) VIH ou en cas de dysfonctionnement hépatique, votre médecin pourra être amené à vous prescrire des examens supplémentaires.

Votre médecin vous demandera également d'effectuer des examens destinés à surveiller votre charge en fer. Enfin, il vous demandera de vous soumettre à des biopsies du foie.

### **Autres médicaments et Ferriprox**

Ne prenez pas de médicaments connus pour causer une neutropénie ou une agranulocytose (voir rubrique « Ne prenez jamais Ferriprox »). Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez ou avez récemment pris ou pourriez prendre un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance.

Ne prenez pas d'antiacides à base d'aluminium en même temps que votre traitement par Ferriprox.

Veuillez consulter votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre de la vitamine C avec Ferriprox.

### **Grossesse et allaitement**

Ne prenez pas ce médicament si vous êtes enceinte ou prévoyez de le devenir. Ce médicament peut être très nocif pour votre bébé. Pendant la durée de votre traitement par Ferriprox, vous devrez recourir à une méthode contraceptive efficace. Votre médecin pourra vous indiquer la méthode la mieux adaptée à votre cas. Si vous vous rendez compte que vous êtes enceinte alors que vous prenez Ferriprox, arrêtez immédiatement de prendre ce médicament et informez-en votre médecin.

N'utilisez pas Ferriprox si vous allaitez. Veuillez consulter la carte de rappel patient/soignant jointe à cette notice.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Sans objet.

## **3. Comment prendre Ferriprox ?**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les instructions de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute. La quantité de Ferriprox à prendre dépend de votre poids. La dose habituelle est de 25 mg/kg, 3 fois par jour, soit une dose quotidienne totale de 75 mg/kg. La dose quotidienne totale ne doit pas dépasser 100 mg/kg. Prenez votre première dose le matin, votre seconde dose à la mi-journée et votre troisième dose le soir. Ferriprox peut être pris avec ou sans nourriture; toutefois, vous pourrez peut-être vous rappeler plus facilement de prendre Ferriprox si vous le prenez avec vos repas.

### **Si vous avez pris plus de Ferriprox que vous n'auriez dû**

Il n'existe aucun rapport indiquant une surdose aiguë attribuable à Ferriprox. Si vous avez, par accident, pris plus que la dose prescrite, vous devez contacter votre médecin.

### **Si vous oubliez de prendre Ferriprox**

Ferriprox sera plus efficace si vous ne manquez aucune dose. Si vous manquez une dose, prenez-la dès l'oubli constaté et prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Si vous manquez plus d'une dose, ne prenez pas de double dose pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre, mais contentez-vous de reprendre le schéma d'administration normal. Ne modifiez pas la dose que vous prenez quotidiennement sans avoir au préalable consulté votre médecin.

#### 4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

L'effet indésirable le plus grave de Ferriprox est une diminution très importante du nombre de globules blancs (neutrophiles). Cette pathologie, dénommée neutropénie sévère ou agranulocytose, est survenue chez 1 à 2 personnes sur 100 ayant reçu Ferriprox lors des études cliniques. Elle peut être associée à une infection grave, mettant en jeu le pronostic vital. En cas d'apparition de symptômes infectieux (fièvre, angine ou symptômes de type grippal), contactez immédiatement votre médecin.

**Effets indésirables très fréquents** (pouvant affecter plus d'1 personne sur 10):

- douleurs abdominales
- états nauséux
- vomissements
- coloration rougeâtre/brune de l'urine

En cas de nausées ou de vomissements, il peut être utile de prendre Ferriprox avec de la nourriture. La coloration des urines est un effet très fréquent sans conséquence.

**Effets indésirables fréquents** (pouvant affecter de 1 à 10 personnes sur 100):

- faible nombre de globules blancs (agranulocytose et neutropénie)
- maux de tête
- diarrhées
- augmentation du nombre d'enzymes hépatiques
- fatigue
- augmentation de l'appétit

**Fréquence indéterminée** (ne peut être estimée sur la base des données disponibles):

- réactions allergiques, incluant des irritations ou des éruptions cutanées

Les manifestations de douleur et de tuméfactions articulaires allaient d'une douleur discrète dans une ou plusieurs articulations jusqu'à une incapacité sévère. Dans la plupart des cas, les douleurs ont disparu lors de la poursuite du traitement par Ferriprox.

Des troubles neurologiques (par exemple des tremblements, des difficultés à marcher, une vision double, des contractions musculaires involontaires, des problèmes de coordination des mouvements) ont été signalés chez des enfants auxquels on avait délibérément prescrit plus du double de la dose maximale recommandée de 100 mg/kg/jour pendant plusieurs années et ont également été observés chez des enfants traités avec des doses standard de déféripone. Pour ces enfants, ces symptômes ont disparu après l'interruption de Ferriprox.

#### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

#### 5. Comment conserver Ferriprox

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et la boîte après EXP.

À conserver à une température ne dépassant pas 30°C. À conserver hermétiquement fermé pour protéger de l'humidité. À utiliser dans les 50 jours consécutifs à l'ouverture.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## 6. Contenu de l'emballage et autres informations

### Ce que contient Ferriprox

La substance active est la défériprone. Chaque comprimé 1000 mg contient 1000 mg de défériprone.

Les autres composants sont: *Noyau du comprimé*: Méthylcellulose, Crospovidone, Stéarate de magnésium. *Pelliculage*: Hypromellose, Cellulose d'hydroxypropyle, Macrogol, Dioxyde de titane.

### Qu'est ce que Ferriprox et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés de Ferriprox 1000 mg sont blancs à blanc cassé, en forme de gélules, pelliculés et ils portent sur une face divisée en deux les inscriptions « APO » et « 1000 » et rien sur l'autre face. Les comprimés sont sécables et peuvent être coupés en deux. Ferriprox est disponible en flacons de 50 comprimés.

### Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché: Apotex Europe B.V.  
Archimedesweg 2  
2333 CN Leiden  
Pays-Bas

Titulaire de l'Autorisation de fabrication: Apotex Nederland B.V.  
Archimedesweg 2  
2333 CN Leiden  
Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:

#### **België/Belgique/Belgien**

Swedish Orphan Biovitrum BVBA  
Tél/Tel: + 32 2880 6119

#### **България**

Chiesi Bulgaria Ltd.  
Тел.: +359 29236524

#### **Česká republika**

Apotex (ČR) s.r.o.  
Tel: +00420 234 705 700

#### **Danmark**

Swedish Orphan Biovitrum A/S  
Tlf: + 45 32 96 68 69

#### **Deutschland**

Swedish Orphan Biovitrum GmbH  
Tel: +49 89 5506676-0

#### **Lietuva**

Swedish Orphan Biovitrum International AB  
c/o UAB CentralPharma Communications  
Tel: + 370 5 2430444

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Swedish Orphan Biovitrum BVBA  
Tél/Tel: + 32 2880 6119

#### **Magyarország**

Chiesi Hungary Kft.  
Tel.: + 36-1-429 1060

#### **Malta**

Swedish Orphan Biovitrum S.R.L.  
Tel: + 39 0521 19 111

#### **Nederland**

Swedish Orphan Biovitrum BVBA  
Tel: +32 2880 6119

**Eesti**

Swedish Orphan Biovitrum International AB  
c/o CentralPharma Communications OÜ  
Tel: +372 6 015 540

**Ελλάδα**

DEMO ABEE  
Τηλ: + 30 210 8161802

**España**

Swedish Orphan Biovitrum S.L.  
Tel: + 34 913 91 35 80

**France**

Swedish Orphan Biovitrum SARL  
Tél: + 33 1 85 78 03 40

**Hrvatska**

Providens d.o.o.  
Tel: + 385 1 4874 500

**Ireland**

Swedish Orphan Biovitrum Ltd  
Tel: + 44 1223 891854

**Ísland**

Swedish Orphan Biovitrum A/S  
Sími: + 45 32 96 68 69

**Italia**

Chiesi Farmaceutici S.p.A  
Tel: + 39 0521 2791

**Κύπρος**

The Star Medicines Importers Co. Ltd.  
Τηλ: + 357 25 371056

**Latvija**

Swedish Orphan Biovitrum International AB  
c/o CentralPharma Communications SIA  
Tel: + 371 67 450 497

**Norge**

Swedish Orphan Biovitrum AS  
Tlf: + 47 66 82 34 00

**Österreich**

Swedish Orphan Biovitrum GmbH  
Tel: +49 89 5506676-0

**Polska**

Chiesi Poland Sp.z.o.o.  
Tel.: + 48 22 6201421

**Portugal**

Swedish Orphan Biovitrum S.L.  
Tel: + 34 913 91 35 80

**România**

CHIESI ROMÂNIA S.R.L.  
Tel: + 4021 202 36 42

**Slovenija**

Chiesi Slovenija d.o.o.  
Tel: + 386-1-43 00 901

**Slovenská republika**

Chiesi Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421-2-59 30 00 60

**Suomi/Finland**

Oy Swedish Orphan Biovitrum Ab  
Puh/Tel: +358 201 558 840

**Sverige**

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)  
Tel: + 46 8 697 20 00

**United Kingdom**

Swedish Orphan Biovitrum Ltd  
Tel: + 44 1223 891854

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est .**

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

**CARTE DE RAPPEL PATIENT/SOIGNANT**

<p>((Première de couverture))</p> <p><b>Rappels de sécurité importants pour les patients prenant du Ferriprox (défériprone)</b></p> <p>Médecin prescripteur: _____</p> <p>N° de téléphone: _____</p>	<p>((Couverture arrière))</p> <p><b>POUR LES FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER</b></p> <p>Ne prenez pas Ferriprox si vous êtes enceinte ou tentez de le devenir. Pris pendant la grossesse, Ferriprox risque d'être très nocif pour l'enfant à naître.</p> <p>Vous devez utiliser une contraception efficace pendant que vous prenez Ferriprox. Demandez à votre médecin quelle méthode vous convient le mieux. Si vous devenez enceinte pendant que vous prenez Ferriprox, arrêtez immédiatement de prendre le médicament et informez-en votre médecin. N'utilisez pas Ferriprox si vous allaitez.</p>
<p>((Intérieur 1))</p> <p><b>SURVEILLANCE DE VOS GLOBULES BLANCS AVEC FERRIPROX</b></p> <p>Il existe un faible risque que vous développiez une agranulocytose (faible nombre de globules blancs) pendant le traitement avec Ferriprox, pouvant entraîner une infection grave. Même si l'agranulocytose affecte de 1 à 2 utilisateurs sur 100 seulement, il est important de surveiller votre numération sanguine régulièrement.</p>	<p>((Intérieur 2))</p> <p>Veillez à faire ce qui suit:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Faites analyser votre sang une fois par semaine.</li><li>2. Appelez immédiatement votre médecin si vous avez de la fièvre, des maux de gorge ou des symptômes grippaux.</li></ol>