

**ANNEXE I**  
**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Deferiprone Lipomed 500 mg comprimés pelliculés

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

### **Chaque comprimé pelliculé**

contient 500 mg de défériprome.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimés pelliculés.

Les comprimés sont blancs à blanc cassé, à surface glacée, ovales, pelliculés . Le comprimé est sécable et mesure 8,2 mm x 17,2 mm x 6,7 mm. Le comprimé peut être divisé en deux doses égales.

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Deferiprone Lipomed 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.

Deferiprone Lipomed 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 reméde de manière rapide et efficace (voir rubrique 4.2).

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

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

#### **Posologie**

La défériprome 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 incrément 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 incrément de 10 kg sont présentés.

**Tableau posologique pour Deferiprone Lipomed en comprimés pelliculés de 500 mg**

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

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 Deferiprone Lipomed 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 Deferiprone Lipomed, 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 défériprome 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, Deferiprone Lipomed 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, Deferiprone Lipomed 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 (voir rubrique 4.4).

#### Populations spéciales

##### *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 Deferiprone Lipomed 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 Deferiprone Lipomed chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave sont inconnues.

##### *Population pédiatrique*

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

## 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 défériprome, les patients ne doivent pas prendre d'autres médicaments connus pour être associés avec une neutropénie, ni ceux susceptibles de provoquer une agranulocytose (voir rubrique 4.5).

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Neutropénie/Agranulocytose

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

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

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

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

Les modalités suggérées pour la prise en charge des cas de neutropénie sont présentées ci-dessous. Il est recommandé de mettre en place ce protocole de prise en charge avant d'instaurer un traitement par la défériprome chez un patient.

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

#### Pour les cas de neutropénie (PNN < 1,5 x 10<sup>9</sup>/l et > 0,5 x 10<sup>9</sup>/l):

Demander au patient d'arrêter immédiatement le traitement par la défériprome 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 plaquettaires 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 plaquettaires 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 oeuvre.

#### Pour l'agranulocytose (PNN < 0,5 x 10<sup>9</sup>/l):

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

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

#### Pouvoir cancérogène/mutagène

Cependant, en raison des résultats de génotoxicité obtenus, un pouvoir cancérogène de la défériprome 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 défériprome chez les séropositifs pour le VIH ou les autres patients immunodéprimés. Dans la mesure où la défériprome 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 défériprome. En cas d'augmentation persistante de lalanine aminotransférase (ALT) sérique, une interruption du traitement par la défériprome 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-déférifrone.

#### Troubles neurologiques

Des troubles neurologiques ont été observés chez des enfants traités avec plus de deux fois et demi la dose maximale recommandée pendant plusieurs années, mais ont également été observés avec des doses standard de déférifrone. 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 déférifrone (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 déférifrone 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 de la déférifrone et du déférasirox et il convient d'être très prudent lorsqu'une telle combinaison est envisagée.

#### Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé et est dès lors essentiellement « sans sodium ».

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

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

Étant donné que la déférifrone se lie aux cations métalliques, il existe une possibilité d'interactions entre la déférifrone 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 déférifrone n'est pas recommandée.

L'innocuité d'une utilisation concomitante de la déférifrone 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 déférifrone et de la vitamine C.

### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

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

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

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

#### Grossesse

Aucune donnée pertinente n'est disponible en ce qui concerne l'utilisation de la défériprome 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 enceintes d'interrompre immédiatement la prise de défériprome (voir rubrique 4.3).

#### Allaitement

On ignore si la défériprome est excrétée dans le lait maternel. Aucune étude de reproduction prénatale ou postnatale n'a été menée chez les animaux. La défériprome 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**

Ce médicament n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de sécurité

Les réactions indésirables les plus courantes rapportées lors du traitement par défériprome 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 défériprome 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

Les réactions indésirables sont listées ci-dessous par classe de système d'organes et par fréquence, avec les fréquences définies comme suit: très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100, < 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\,000, < 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$ ) ; très rare ( $< 1/10\,000$ ) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque fréquence de groupe, les réactions indésirables sont présentées suivant un ordre décroissant de gravité.

<b>Classe de système d'organes</b>	<b>Très fréquent</b>	<b>Fréquent</b>	<b>Fréquence indéterminée</b>
Affections hémato-lymphatiques et du système lymphatique		Agranulocytose Neutropénie	
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	Vomissements Nausées Douleurs abdominales	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 défériprome 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). Les données tirées d'études cliniques regroupées chez des patients présentant une surcharge en fer systémique montrent que 63 % des épisodes d'agranulocytose sont survenus au cours des six premiers mois de traitement, 74 % au cours de la première année et 26 % après un an de traitement. Le délai médian avant le début du premier épisode d'agranulocytose était de 190 jours (intervalle de 22 jours - 17,6 ans) et la durée médiane était de 10 jours dans les essais cliniques. Un décès a été observé dans 8,3 % des épisodes d'agranulocytose signalés lors des essais cliniques et après la commercialisation.

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 déféripnone. 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 déféripnone, 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 déféripnone. Les arthopathies légères sont généralement transitoires.

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

Le profil d'innocuité du traitement combiné (déféripnone 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 à la déféripnone et 244 années-patients d'exposition à la déféripnone 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-squelettiques 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).

### Population pédiatrique

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 défériprome.

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

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

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

#### Mécanisme d'action

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

#### Effets pharmacodynamiques

Les études cliniques ont démontré que la défériprome favorise l'excration 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 de la défériprome conjointement avec la déféroxamine (administration des deux chélateurs dans la même journée, que ce soit en même temps ou à la suite, par exemple, la défériprome le jour et la déféroxamine la nuit), entraîne une plus grande excration de fer que l'utilisation d'un médicament seul. Les doses de défériprome lors de ces études allaient de 50 à 100 mg/kg/jour et les doses de déféroxamine de 40 à 60 mg/kg/jour. Cependant, le traitement chélateur est susceptible de ne pas protéger contre des lésions organiques induites par le fer.

#### Efficacité et sécurité cliniques

Les études LA16-0102, LA-01 et LA08-9701 ont comparé l'efficacité de la défériprome 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. La défériprome 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 résonnance 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'Ejection Ventriculaire (FEV)) a été documentée.

L'étude LA16-0102 a comparé l'efficacité de la défériprome 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 à la défériprome (à une dose moyenne de 92 mg/kg/jour; N = 29). Sur la période des 12 mois de l'étude, la défériprome s'est avérée supérieure à la déféroxamine pour la réduction de la charge cardiaque ferrique. Les patients traités par défériprome 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 défériprome, 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 défériprome (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 défériprome par rapport à 16 % pour déféroxamine). Parmi les patients atteints de troubles cardiaques lors de la première évaluation, aucun traité par défériprome 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 défériprome (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 défériprome que dans le groupe déféroxamine (4 % versus 20 %,  $p=0,007$ ).

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

Un essai en double aveugle, randomisé et contrôlé par placebo a évalué l'effet du traitement concomitant défériprome 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 la défériprome (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 µg/l à 598 µg/l avec le traitement concomitant contre 1379 µg/l à 1146 µg/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 déféripnone (33 mg/kg) et d'une dose suprapharmacocinétique (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 Limite Supérieure de Contrôle (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 suprapharmacocinétique et le placebo. Il a été conclu que la déféripnone ne prolongeait pas de manière significative l'intervalle QT.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

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

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

### Biotransformation

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

### Élimination

Chez l'être humain, la déféripnone 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 déféripnone libre, du métabolite glycuroconjugué ou du complexe fer-déféripnone. 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 déféripnone. Les sujets ont été classés en 4 groupes en fonction du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe): volontaires sains (DFGe  $\geq$  90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), insuffisance rénale légère (DFGe 60-89 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), insuffisance rénale modérée (DFGe 30-59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) et insuffisance rénale grave (DFGe 15-29 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). L'exposition systémique à la déféripnone et à son métabolite, le glucuronide 3-O de déféripnone, a été évaluée à l'aide des paramètres pharmacocinétiques Concentration Maximum (C<sub>max</sub>) et Aire Sous la Courbe (ASC).

Quel que soit le degré de l'insuffisance rénale, la majeure partie de la dose de la déféripnone a été excrétée dans l'urine au cours des 24 premières heures sous forme de glucuronide 3-O de déféripnone. Aucun effet significatif de l'insuffisance rénale n'a été observé sur l'exposition systémique à la déféripnone. L'exposition systémique au glucuronide 3-O inactif a augmenté avec la diminution du DFGe. D'après les résultats de cette étude, aucun ajustement de la posologie de la déféripnone n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale. L'innocuité et la pharmacocinétique de la déféripnone 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 défériprome. 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 défériprome et à son métabolite, le glucuronide 3-*O* de défériprome, a été évaluée à l'aide des paramètres pharmacocinétiques  $C_{max}$  et ASC. L'ASC de la deferiprone n'a présenté aucune différence entre les groupes de traitement, tandis que la  $C_{max}$  a diminué de 20 % chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée par rapports aux sujets sains. L'ASC du glucuronide 3-*O* de défériprome a diminué de 10 % et la  $C_{max}$  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 la défériprome 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 défériprome et du glucuronide 3-*O* de défériprome n'a pas été évaluée. L'innocuité et la pharmacocinétique de la défériprome chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave sont inconnues.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

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

Les observations les plus courantes chez les animaux ne présentant pas de surcharge en fer à des doses supérieures ou égales à 100 mg/kg/jour ont été des effets hématologiques tels qu'une hypocellularité de la moelle osseuse, ainsi que des diminutions du nombre de globules blancs, de globules rouges et/ou de plaquettes dans le sang périphérique.

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

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

La défériprome s'est révélée tératogène et embryotoxique au cours des études de reproduction chez les rats et les lapins 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 défériprome 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 oestral 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

#### Noyau du comprimé

Hypromellose  
Croscarmellose sodique  
Silice colloïdale anhydre  
Cellulose microcristalline  
Stéarate de magnésium

#### Pelliculage

Hypromellose  
Macrogol 6 000  
Dioxyde de titane

### 6.2 Incompatibilités

Sans objet.

### 6.3 Durée de conservation

5 ans.

### 6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

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

Plaquettes thermosoudées aluminium/PVC-PVDC en conditionnements de 100 comprimés pelliculés.

### 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

Lipomed GmbH  
Hegenheimer Strasse 2  
79576 Weil am Rhein  
Allemagne  
Téléphone: +49 7621 1693 472  
Télécopie: +49 7621 1693 474  
Courrier électronique: lipomed@lipomed.com

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

EU/1/18/1310/001

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

Date de première autorisation: 20 septembre 2018  
Date du dernier renouvellement:

**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 RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- 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 RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

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

Lipomed GmbH  
Hegenheimer Strasse 2  
79576 Weil am Rhein  
ALLEMAGNE

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

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 (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs 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 publiées 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 requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'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 veillera à ce que, dans tous les États membres où Deferiprone Lipomed est mis sur le marché, tous les patients/soignants susceptibles d'utiliser Deferiprone Lipomed se voient fournir la carte patient dans l'emballage extérieur.

La carte patient contient les messages principaux suivants (dont le texte complet figure à l'Annexe IIIA de l'autorisation de mise sur le marché):

- Pour accroître la prise de conscience par les patients de l'importance d'un contrôle régulier du nombre de neutrophiles pendant le traitement avec Deferiprone Lipomed.
- Pour accroître la prise de conscience par les patients de l'importance de tout symptôme d'infection pendant qu'ils prennent Deferiprone Lipomed.
- Pour avertir les femmes en âge de procréer de ne pas contracter de grossesse parce que la défériprome peut causer des dommages graves au fœtus.

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

## **A. ÉTIQUETAGE**

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

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Deferiprone Lipomed comprimés pelliculés 500 mg  
déférifrone

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

Chaque comprimé pelliculé contient 500 mg de déférifrone.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

100 comprimés pelliculés

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

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE  
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE 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 25 °C.

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

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

Lipomed GmbH  
Hegenheimer Strasse 2  
79576 Weil am Rhein  
Allemagne  
Tel: +49 7621 1693 472  
Fax: +49 7621 1693 474  
lipomed@lipomed.com

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

EU/1/18/1310/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

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

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Deferiprone Lipomed 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 MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOSOUDÉS**

**PLAQUETTE THERMOSOUDÉE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Deferiprone Lipomed 500 mg comprimés pelliculés  
déférifproné

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Lipomed GmbH

**3. DATE DE PÉREMOPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

## CARTE PATIENT

<p>((Avant))</p> <p><b>CARTE PATIENT</b></p> <p><b>Rappels de sécurité importants pour les patients sous Deferiprone Lipomed</b></p> <p>Médecin prescripteur: _____</p> <p>Téléphone: _____</p>	<p>((Arrière))</p> <p><b>Grossesse, fertilité, allaitement</b></p> <p>Ne prenez pas Deferiprone Lipomed si vous êtes enceinte, si vous tentez de le devenir ou si vous allaitez. Deferiprone Lipomed risque d'être très nocif pour l'enfant. Si vous êtes enceinte ou allaitez pendant le traitement par Deferiprone Lipomed, informez-en votre médecin et demandez un avis médical immédiatement.</p> <p>Il est recommandé aux femmes en âge de procréer d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Deferiprone Lipomed et pendant 6 mois après la dernière dose. Il est recommandé aux hommes d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant 3 mois après la dernière dose. Demandez à votre médecin quelle méthode vous convient le mieux.</p>
<p>((Intérieur 1))</p> <p><b>Contrôlez votre nombre de globules blancs lorsque vous prenez Deferiprone Lipomed</b></p> <p>Il existe une faible probabilité que vous développiez une agranulocytose (très faible nombre de globules blanc) lorsque vous prenez Deferiprone Lipomed, ce qui peut provoquer une grave infection. Bien que l'agranulocytose ne touche que 1 à 2 utilisateurs sur 100, il est important de procéder régulièrement à des contrôles sanguins.</p>	<p>((Intérieur 2))</p> <p><b>Respectez scrupuleusement les instructions suivantes:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Faites surveiller votre bilan sanguin chaque semaine pendant la première année de traitement par défériprome et aussi régulièrement que votre médecin le recommande par la suite.</li> <li>2. Si vous présentez des symptômes d'infection comme de la fièvre, des maux de gorge ou des symptômes semblables à ceux de la grippe, consultez immédiatement un médecin. Votre numération leucocytaire doit être vérifiée dans les 24 heures afin de détecter une éventuelle agranulocytose.</li> </ol>

## **B. NOTICE**

## Notice: information du patient

### Deferiprone Lipomed 500 mg comprimés pelliculés défériprone

**Veuillez 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.
- Vous trouverez dans l'emballage pliable une carte patient. Complétez-la et lisez-la soigneusement et portez-la toujours sur vous. Remettez cette carte à votre médecin si vous présentez des symptômes d'infection comme de la fièvre, des maux de gorge ou des symptômes semblables à ceux de la grippe.

#### Que contient cette notice?

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

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

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

Deferiprone Lipomed est utilisé pour traiter la surcharge en fer provoquée par des 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 Deferiprone Lipomed?

##### Ne prenez jamais Deferiprone Lipomed

- 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 Deferiprone Lipomed»);
- si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.

## **Avertissements et précautions**

L'effet indésirable le plus important susceptible d'accompagner la prise de Deferiprone Lipomed 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 de la défériprome 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 la neutropénie, votre médecin vous demandera de faire une prise de sang (pour surveiller votre numération en globules blancs) régulièrement, aussi souvent que chaque semaine, pendant la durée de votre traitement par Deferiprone Lipomed. Il est très important pour vous de respecter ces rendez-vous. Veuillez vous reporter à la carte patient fournie dans l'emballage pliable. Si vous présentez des symptômes d'infection comme de la fièvre, des maux de gorge ou des symptômes semblables à ceux de la grippe, consultez immédiatement un médecin. Votre numération leucocytaire doit être vérifiée dans les 24 heures afin de détecter une éventuelle agranulocytose.

Si vous êtes séropositif(ve) VIH ou en cas de dysfonctionnement hépatique ou rénal grave, 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 pourra vous demander de vous soumettre à des biopsies du foie.

Parlez avec votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Deferiprone Lipomed.

## **Autres médicaments et Deferiprone Lipomed**

Ne prenez pas de médicaments connus pour causer une neutropénie ou une agranulocytose (voir rubrique «Ne prenez jamais Deferiprone Lipomed»). Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout 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 Deferiprone Lipomed.

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

## **Grossesse et allaitement**

Deferiprone Lipomed peut être nocif pour l'enfant à naître lorsqu'il est utilisé chez la femme enceinte. Deferiprone Lipomed ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas d'absolue nécessité. Si vous êtes enceinte ou tombez enceinte pendant le traitement par Deferiprone Lipomed, demandez immédiatement un avis médical.

Il est recommandé tant aux femmes qu'aux hommes de prendre des précautions particulières lors de toute activité sexuelle lorsque celle-ci peut entraîner une grossesse. Il est recommandé aux femmes en âge de procréer d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Deferiprone Lipomed et pendant 6 mois après la dernière dose. Il est recommandé aux hommes d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant 3 mois après la dernière dose. Il convient d'en discuter avec votre médecin.

N'utilisez pas Deferiprone Lipomed si vous allaitez. Veuillez consulter la carte patient fournie dans l'emballage pliable.

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

Ce médicament n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

## **Deferiprone Lipomed contient du sodium**

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé et est dès lors essentiellement «sans sodium».

### **3. Comment prendre Deferiprone Lipomed?**

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 Deferiprone Lipomed 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. Deferiprone Lipomed peut être pris avec ou sans nourriture; toutefois, vous pourrez peut-être vous rappeler plus facilement de prendre Deferiprone Lipomed si vous le prenez avec vos repas.

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

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

#### **Si vous oubliez de prendre Deferiprone Lipomed**

Deferiprone Lipomed 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 oublié 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 Deferiprone Lipomed 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 de la défériprome 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 nauséeux
- vomissements
- coloration rougeâtre/brune de l'urine

En cas de nausées ou de vomissements, il peut être utile de prendre Deferiprone Lipomed 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 la défériprome.

#### **Effets indésirables supplémentaires touchant les enfants**

Dans l'expérience post-commercialisation avec la défériprome, 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 défériprome.. Pour ces enfants, ces symptômes ont disparu après l'interruption de la défériprome.

#### **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 Deferiprone Lipomed**

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

Ne pas conserver à une température supérieure à 25 °C.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et sur la plaquette après EXP. La date de péremption est le dernier jour du mois indiqué.

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 Deferiprone Lipomed**

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

Les autres composants sont:

Noyau du comprimé: hypromellose, croscarmellose sodique (voir rubrique 2 « Deferiprone Lipomed contient du sodium »), silice colloïdal anhydre, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium.

Pellage: hypromellose, macrogol 6 000, dioxyde de titane.

#### **Comment se présente Deferiprone Lipomed et contenu de l'emballage extérieur**

Les comprimés pelliculés de Deferiprone Lipomed 500 mg sont blancs à blanc cassé, à surface glacée, ovales. Les comprimés sont sécables et peuvent être coupés en deux. Deferiprone Lipomed est conditionné en plaquettes thermosoudées. Chaque conditionnement contient 100 comprimés pelliculés.

**Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant**

Lipomed GmbH

Hegenheimer Strasse 2

79576 Weil am Rhein

Allemagne

Téléphone: +49 7621 1693 472

Télécopie: +49 7621 1693 474

Courrier électronique: [lipomed@lipomed.com](mailto:lipomed@lipomed.com)

**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>.