

INFORMATION IMPORTANTE DE PHARMACOVIGILANCE

RISQUE D'AGRANULOCYTOSES FATALES ET DE TROUBLES NEUROLOGIQUES LORS DE L'UTILISATION DE FERRIPROX® (DEFERIPRONE)

Cher confrère,

En accord avec l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) et les autorités de santé européennes, et suite à la notification récente de cas fatals d'agranulocytose et de troubles neurologiques, Chiesi souhaite vous rappeler les mises en gardes, précautions d'emploi et posologie de Ferriprox®.

Ferriprox® est indiqué dans le traitement de la surcharge en fer chez les patients qui présentent une thalassémie majeure et pour lesquels un traitement par la déféroxamine est contre-indiqué ou inadapté. Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de Ferriprox® est joint à ce courrier.

Risque d'agranulocytose:

L'agranulocytose (polynucléaires neutrophiles $< 0.5 \times 10^9/l$) est un effet indésirable potentiellement fatal connu avec Ferriprox®. Des données cliniques suggèrent que les agranulocytoses induites par Ferriprox® sont de nature idiosyncrasique et ne sont pas dose-dépendantes. De plus, le délai de survenue observé est extrêmement variable (de quelques semaines à 9 ans).

L'incidence rapportée des agranulocytoses dans les études cliniques est de 0,5 cas pour 100 patients-année de traitement, tandis que l'incidence observée des neutropénies (polynucléaires neutrophiles $< 1,5 \times 10^9/l$), facteur prédictif de survenue d'une agranulocytose est de 2,5 cas pour 100 patients-année.

Depuis l'obtention de l'Autorisation de Mise sur le Marché en 1999, le suivi de pharmacovigilance a identifié 46 cas d'agranulocytose associés à l'utilisation de Ferriprox®. Parmi ces cas, 9 ont eu une issue fatale et quatre d'entre eux sont survenus depuis septembre 2005. Les données issues de ces cas suggèrent que les recommandations du RCP n'ont pas été respectées. Dans tous les cas d'évolution fatale, la réalisation d'une surveillance hebdomadaire (du nombre de polynucléaires neutrophiles) n'était pas précisée. De plus, dans 3 cas sur 9, Ferriprox® n'a pas été arrêté immédiatement mais seulement 2 à 7 jours après la survenue de la neutropénie ou de l'agranulocytose. Enfin, 5 des cas d'issue fatale sont survenus chez des patients à qui Ferriprox® était prescrit dans une indication différente de celle autorisée.

Aussi, nous souhaitons vous rappeler l'absolue nécessité de suivre les recommandations du RCP relatives à la prévention et au traitement des agranulocytoses chez les patients qui présentent une thalassémie majeure traités par Ferriprox®:

- Le traitement par Ferriprox® ne doit pas être débuté si le patient présente une neutropénie.
- Tout patient traité par Ferriprox® doit faire l'objet d'une **surveillance hebdomadaire du nombre de polynucléaires neutrophiles. Le traitement doit être interrompu dès les premiers signes d'une neutropénie** (polynucléaires neutrophiles $< 1,5 \times 10^9/l$) et les mesures thérapeutiques appropriées doivent être prises.
- Si le patient traité par Ferriprox® développe une infection, le traitement par la défériprone 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 évocateur d'une infection, par exemple une fièvre, un mal de gorge et des manifestations semblables aux symptômes de la grippe.
- L'association à d'autres traitements susceptibles d'augmenter le risque d'agranulocytose doit être évitée.

En cas de neutropénie:

- Le traitement par Ferriprox® et tous les autres médicaments susceptibles de provoquer une neutropénie doivent être immédiatement arrêtés.
- Il doit être conseillé 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, une numération formule sanguine (NFS) doit être pratiquée, 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 ; ces examens doivent être répétés 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 évocateurs d'une infection simultanée à la neutropénie, les cultures appropriées et les procédures de diagnostic nécessaires doivent être réalisées et le schéma thérapeutique adéquat mis en oeuvre.
- Une réadministration du traitement n'est pas recommandée.

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

- Les modalités et procédures décrites ci-dessus doivent être suivies et un traitement adéquat doit être administré, par exemple des facteurs de 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.
- Un isolement protecteur doit être fourni au patient et celui-ci doit être admis à l'hôpital si la situation clinique l'indique.
- Une réadministration du traitement est contre-indiquée.

Risque de troubles neurologiques :

Deux cas de surdosage chronique avec Ferriprox[®] ont été récemment rapportés chez deux enfants âgés de 7 et 9 ans traités au long cours (respectivement 1 et 2 ans) avec une dose supérieure à 2 fois et demi la dose recommandée de 100 mg/kg/jour.

Ces patients ont présenté des troubles neurologiques tels que nystagmus, trouble de la marche, ataxie, dystonie, et l'un d'entre eux a développé un ralentissement psychomoteur.

Dans les deux cas, les troubles neurologiques ont diminué progressivement après l'arrêt de la prise de Ferriprox[®].

La rubrique 4.9 « Surdosage » du RCP met en garde contre le risque de survenue de troubles neurologiques en cas de surdosage chronique avec Ferriprox[®]. Une mise à jour du RCP est en cours de discussion avec l'Agence Européenne du Médicament (EMA).

Nous souhaitons vous rappeler que:

- Ferriprox[®] est généralement administré par voie orale à raison de 25 mg/kg de poids corporel trois fois par jour, soit une dose quotidienne totale de 75 mg/kg de poids corporel.
- Les doses supérieures à 100 mg/kg/jour ne sont pas recommandées en raison du risque potentiellement accru de survenue d'effets indésirables.

Nous vous recommandons de respecter scrupuleusement les mises en gardes et les précautions concernant la prévention et le traitement des agranulocytoses et les recommandations de posologie du Résumé des Caractéristiques du Produit lorsque vous utilisez Ferriprox[®].

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être déclaré au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'Afssaps www.afssaps.sante.fr, ou dans le Dictionnaire Vidal).

Le laboratoire Chiesi se tient également à votre disposition pour toute information complémentaire (n° vert : 0800 10 25 81).

Je vous prie de croire, cher confrère, à l'assurance de ma considération distinguée.

Sophie Bourjac
Pharmacien Responsable

Dr Capucine de Meynard
Directeur Médical
ou
Dr Daniel Vesque
Responsable Pharmacovigilance