Exjade

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

EXJADE 90 mg comprimés pelliculés
EXJADE 180 mg comprimés pelliculés
EXJADE 360 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

EXJADE 90 mg comprimés pelliculés
Chaque comprimé pelliculé contient 90 mg de déférasirox.

EXJADE 180 mg comprimés pelliculés
Chaque comprimé pelliculé contient 180 mg de déférasirox.

EXJADE 360 mg comprimés pelliculés
Chaque comprimé pelliculé contient 360 mg de déférasirox.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

EXJADE 90 mg comprimés pelliculés
Comprimé pelliculé bleu clair, ovoïde, biconvexe, avec des bords biseautés et portant les inscriptions NVR sur une face et 90 sur l'autre. Dimensions approximatives du comprimé de 10,7 mm x 4,2 mm.

EXJADE 180 mg comprimés pelliculés
Comprimé pelliculé bleu, ovoïde, biconvexe, avec des bords biseautés et portant les inscriptions NVR sur une face et 180 sur l'autre. Dimensions approximatives du comprimé de 14 mm x 5,5 mm.

EXJADE 360 mg comprimés pelliculés
Comprimé pelliculé bleu foncé, ovoïde, biconvexe, avec des bords biseautés et portant les inscriptions NVR sur une face et 360 sur l'autre. Dimensions approximatives du comprimé de 17 mm x 6,7 mm.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

EXJADE est indiqué dans le traitement de la surcharge en fer chronique secondaire à des transfusions sanguines fréquentes (≥ 7 mL/kg/mois de concentrés érythrocytaires) chez les patients de 6 ans et plus qui présentent une bétâ-thalassémie majeure.

EXJADE est aussi indiqué dans le traitement de la surcharge en fer chronique secondaire à des transfusions sanguines lorsque le traitement par la déféroxamine est contre-indiqué ou inadapté chez les groupes de patients suivants :

- les patients pédiatriques âgés de 2 à 5 ans présentant une bétâ-thalassémie majeure avec une surcharge en fer chronique secondaire à des transfusions sanguines fréquentes (≥ 7 mL/kg/mois de concentrés érythrocytaires),
- les patients adultes et pédiatriques âgés de 2 ans et plus présentant une bétâ-thalassémie majeure avec une surcharge en fer chronique secondaire à des transfusions sanguines peu fréquentes (< 7 mL/kg/mois de concentrés érythrocytaires),
- les patients adultes et pédiatriques âgés de 2 ans et plus présentant d'autres types d'anémies.

EXJADE est également indiqué dans le traitement de la surcharge en fer chronique nécessitant un traitement chélateur du fer chez les patients de 10 ans et plus présentant des syndromes thalassémiques non dépendants des transfusions, lorsque le traitement par déféroxamine est contre-indiqué ou inadapté.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par EXJADE doit être initié et conduit par des médecins expérimentés dans le traitement de la surcharge en fer.

Posologie

Une surcharge en fer post-transfusionnelle et les syndromes thalassémiques non dépendants des transfusions nécessitent des posologies différentes. Tous les médecins qui ont l'intention de prescrire EXJADE doivent s'assurer qu'ils ont reçu et qu'ils connaissent le matériel éducationnel destiné aux médecins (Guide destiné aux professionnels de santé qui inclut également une checklist prescripteur).

Surcharge en fer post-transfusionnelle

Les doses (en mg/kg de poids corporel) doivent être calculées et arrondies au comprimé le plus proche.

Une attention particulière doit être appliquée pendant le traitement chélateur du fer pour minimiser le risque de chélation excessive chez tous les patients traités (voir rubrique 4.4).

Dans l'Union Européenne, les médicaments contenant du déférasirox sont disponibles sous forme de comprimés pelliculés et de comprimés dispersibles commercialisés sous différents noms de spécialités en tant qu'alternatives génériques d'EXJADE. En raison des différents profils pharmacocinétiques, une réduction de 30% de la dose de la forme comprimés pelliculés d'EXJADE est nécessaire par rapport à la dose recommandée pour la forme comprimés dispersibles d'EXJADE (voir rubrique 5.1).

Dose initiale
Il est recommandé que le traitement soit initié après la transfusion d'environ 20 unités de concentrés érythrocytaires (CE) (soit 100 mL/kg) ou lorsque le suivi clinique met en évidence la présence d'une surcharge en fer (par exemple ferritinémie > 1 000 µg/L) (voir Tableau 1).

Tableau 1 Doses initiales recommandées en cas de surcharge en fer post-transfusionnelle

Dose initiale recommandée			
Ferritinémie		**Population de patients**	**Dose initiale recommandée**
> 1 000 µg/L	ou	Patients ayant déjà reçu environ 20 unités de concentrés érythrocytaires (soit 100 mL/kg).	**14 mg/kg/jour**
Doses initiales alternatives			
Population de patients			**Doses initiales alternatives**
Patients qui ne nécessitent pas de réduction du taux de fer et qui reçoivent également < 7 mL/kg/mois de concentrés érythrocytaires (environ < 2 unités/mois pour un adulte). La réponse du patient doit être contrôlée, et une augmentation de la dose devra être envisagée si une efficacité suffisante n'est pas obtenue.			7 mg/kg/jour
Patients qui nécessitent une réduction de leur surcharge en fer et qui reçoivent également > 14 mL/kg/mois de concentrés érythrocytaires (environ > 4 unités/mois pour un adulte).			21 mg/kg/jour
Patients qui sont bien équilibrés avec un traitement par déféroxamine.			Un tiers de la dose de déféroxamine*
*Une dose initiale égale à un tiers de la dose de déféroxamine (par exemple, le traitement d'un patient par 40 mg/kg/jour de déféroxamine pendant 5 jours par semaine [ou équivalent] pourra être substitué par une dose initiale de 14 mg/kg/jour d'EXJADE comprimés pelliculés). Lorsque la dose journalière résultante est < 14 mg/kg, la réponse du patient devra être contrôlée et une augmentation de la dose devra être envisagée si une efficacité suffisante n'est pas obtenue (voir rubrique 5.1).			

Ajustement de la dose
Il est recommandé de contrôler la ferritinémie tous les mois et d'ajuster la dose d'EXJADE comprimés pelliculés si nécessaire, tous les 3 à 6 mois en fonction des variations de la ferritinémie (voir Tableau 2). Les ajustements de dose doivent être réalisés par paliers de 3,5 à 7 mg/kg/jour et doivent être adaptés à la réponse individuelle du patient et aux objectifs thérapeutiques (maintien ou réduction de la surcharge en fer).

Tableau 2 Recommandations d'ajustement de dose en cas de surcharge en fer post-transfusionnelle

Ferritinémie (suivi mensuel)	**Recommandations d'ajustement de dose**
> 2 500 µg/L de façon persistante et n'ayant pas tendance à diminuer avec le temps	Augmenter la dose tous les 3 à 6 mois par paliers de 3,5 à 7 mg/kg/jour. **La dose maximale autorisée est 28 mg/kg/jour.** Si seulement un très faible contrôle de l'hémosidérose à des doses allant jusqu'à 21 mg/kg/jour est atteint, une autre augmentation (jusqu'à un maximum de 28 mg/kg/jour) pourrait ne pas entraîner un contrôle satisfaisant, et d'autres options thérapeutiques devront donc être envisagées. Si un contrôle satisfaisant n'est pas atteint à des doses supérieures à 21 mg/kg/jour, un traitement à de telles doses ne devra pas être maintenu et d'autres options thérapeutiques devront être envisagées quand cela sera possible.
> 1 000 µg/L mais ≤ 2 500 µg/L de façon persistante avec une tendance à diminuer avec le temps	Diminuer la dose tous les 3 à 6 mois par paliers de 3,5 à 7 mg/kg/jour chez les patients traités à des doses > 21 mg/kg/jour, jusqu'à ce que l'objectif de 500 à 1 000 µg/L soit atteint.
500 à 1 000 µg/L (valeurs cibles)	Diminuer la dose par paliers de 3,5 à 7 mg/kg/jour tous les 3 à 6 mois afin de maintenir la ferritinémie dans ces valeurs cibles et de minimiser le risque de chélation excessive.
< 500 µg/L de façon persistante	Envisager l'interruption du traitement (voir rubrique 4.4).

Les données d'efficacité et de sécurité d'emploi à long terme provenant d'études cliniques menées avec EXJADE comprimés dispersibles à des doses supérieures à 30 mg/kg (équivalent à 21 mg/kg en cas d'administration sous forme de comprimés pelliculés) sont actuellement limitées (264 patients suivis pendant un 1 an en moyenne après augmentation de dose). Les doses supérieures à 28 mg/kg/jour ne sont pas recommandées car l'expérience avec des doses supérieures à cette valeur est limitée (voir rubrique 5.1).

Syndromes thalassémiques non dépendants des transfusions

Le traitement chélateur du fer ne doit être initié que lorsque la présence d'une surcharge en fer a été mise en évidence (concentration hépatique en fer [CHF] ≥ 5 mg Fe/g de poids sec ou ferritinémie persistante > 800 µg/L). La mesure de la CHF est la méthode de choix pour évaluer la surcharge en fer, elle doit être employée lorsqu'elle est disponible. Une attention particulière doit être appliquée pendant le traitement chélateur afin de minimiser le risque de chélation excessive chez tous les patients traités (voir rubrique 4.4).

Dans l'Union Européenne, les médicaments contenant du déférasirox sont disponibles sous forme de comprimés pelliculés et de comprimés dispersibles commercialisés sous différents noms de spécialités en tant qu'alternatives génériques d'EXJADE. En raison des différents profils pharmacocinétiques, une réduction de 30% de la dose de la forme comprimés pelliculés d'EXJADE est nécessaire par rapport à la dose recommandée pour la forme comprimés dispersibles d'EXJADE (voir rubrique 5.1).

Dose initiale
La dose journalière initiale recommandée d'EXJADE comprimés pelliculés chez les patients présentant des syndromes thalassémiques non dépendants des transfusions est de 7 mg/kg de poids corporel/jour.

Ajustement de la dose
Il est recommandé de contrôler la ferritinémie tous les mois afin d'évaluer la réponse du patient au traitement et de minimiser le risque de chélation excessive (voir rubrique 4.4). Les recommandations d'ajustement de dose en cas de syndromes thalassémiques non dépendants des transfusions sont résumées dans le Tableau 3.

Tableau 3 Recommandations d'ajustement de dose en cas de syndromes thalassémiques non dépendants des transfusions

Ferritinémie (suivi mensuel)		**Concentration hépatique en fer (CHF)***	**Recommandations d'ajustement de dose**
> 2 000 µg/L de façon persistante et n'ayant pas tendance à diminuer	ou	≥ 7 mg Fe/g de poids sec	Augmenter la dose tous les 3 à 6 mois par paliers de 3,5 à 7 mg/kg/jour si le patient tolère bien le médicament. **La dose maximale autorisée est 14 mg/kg/jour pour les patients adultes et 7 mg/kg/jour pour les patients pédiatriques.** Les doses supérieures à 14 mg/kg/jour ne sont pas recommandées car il n'y a pas d'expérience à ces doses chez les patients qui présentent des syndromes thalassémiques non dépendants des transfusions.
≤ 2 000 µg/L	ou	< 7 mg Fe/g de poids sec	Diminuer la dose tous les 3 à 6 mois par paliers de 3,5 à 7 mg/kg/jour jusqu'à atteindre la dose de 7 mg/kg/jour (ou moins) chez les patients traités avec des doses > 7 mg/kg/jour.
< 300 µg/L	ou	< 3 mg Fe/g de poids sec	Le traitement doit être arrêté lorsqu'une charge corporelle en fer satisfaisante a été obtenue.
Il n'y a pas de données disponibles sur la reprise du traitement chez des patients ayant de nouveau accumulé du fer après avoir atteint une charge corporelle en fer satisfaisante, par conséquent la reprise du traitement ne peut être recommandée.			
*La CHF est la méthode privilégiée pour la détermination des surcharges en fer.			

Chez les patients pédiatriques et adultes pour qui la CHF n'a pas été évaluée et pour qui la ferritinémie est ≤ 2 000 µg/L, la dose d'EXJADE comprimés pelliculés ne doit pas dépasser 7 mg/kg/jour.

Populations particulières

Sujets âgés (≥ à 65 ans)
Les recommandations sur la posologie chez le sujet âgé sont les mêmes que celles décrites ci-dessus. Dans les études cliniques, la fréquence des effets indésirables a été plus élevée chez les sujets âgés que chez les sujets plus jeunes (en particulier, les diarrhées). Une surveillance attentive des effets indésirables nécessitant un ajustement de la dose est nécessaire chez ces patients.

Population pédiatrique
Surcharge en fer post-transfusionnelle :
Les recommandations sur la posologie chez l'enfant âgé de 2 à 17 ans présentant une surcharge en fer post transfusionnelle sont les mêmes que chez l'adulte (voir rubrique 4.2). Il est recommandé de contrôler la ferritinémie tous les mois afin d'évaluer la réponse du patient au traitement et de minimiser le risque de chélation excessive (voir rubrique 4.4). L'évolution du poids au cours du temps chez l'enfant doit être prise en considération dans le calcul de la dose.

Chez les enfants âgés de 2 à 5 ans présentant une surcharge en fer post transfusionnelle, l'exposition est plus faible que chez l'adulte (voir rubrique 5.2). Ce groupe d'âge peut nécessiter des doses plus élevées que celles nécessaires chez l'adulte. Toutefois, la dose initiale devra être la même que celle de l'adulte, elle sera adaptée ensuite individuellement.

Syndromes thalassémiques non dépendants des transfusions :
Chez les enfants présentant un syndrome thalassémique non dépendant des transfusions, la dose d'EXJADE comprimés pelliculés ne doit pas dépasser 7 mg/kg/jour. Chez ces patients, un contrôle plus étroit de la CHF et de la ferritinémie est indispensable pour éviter une chélation excessive (voir rubrique 4.4). En plus des contrôles mensuels de la ferritinémie, la CHF doit être contrôlée tous les trois mois lorsque la ferritine sérique est ≤800 µg/L.

Enfants âgés de 0 à 23 mois :
La sécurité et l'efficacité d'EXJADE chez les enfants âgés de 0 à 23 mois n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Patients avec insuffisance rénale
EXJADE n'a pas été étudié chez les patients ayant une insuffisance rénale et il est contre-indiqué chez les patients présentant une clairance de la créatinine estimée inférieure à 60 mL/min (voir rubrique 4.3 et 4.4).

Patients avec insuffisance hépatique
EXJADE n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh Classe C). Chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh Classe B), la dose doit être considérablement réduite suivie d'une augmentation progressive sans dépasser 50 % de la dose de traitement recommandée pour les patients ayant une fonction hépatique normale (voir rubriques 4.4 et 5.2) et EXJADE doit être utilisé avec précautions chez ces patients. La fonction hépatique devra être contrôlée chez tous les patients avant traitement, toutes les 2 semaines pendant le premier mois, puis tous les mois (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration
Par voie orale.

Les comprimés pelliculés doivent être avalés entiers avec de l'eau. Chez les patients qui ne peuvent pas avaler les comprimés en entier, les comprimés pelliculés peuvent être écrasés et administrés en saupoudrant la dose totale dans une petite quantité de nourriture non solide, tel qu'un yaourt ou une compote de pomme par exemple. La dose doit être prise immédiatement et complètement et ne pas être conservée pour une utilisation ultérieure.

Les comprimés pelliculés doivent être pris une fois par jour, de préférence à la même heure tous les jours, et peuvent être pris à jeun ou avec un repas léger (voir rubriques 4.5 et 5.2).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

L'association à d'autres traitements chélateurs du fer car la tolérance de ces associations n'a pas été étudiée (voir rubrique 4.5).

Patients présentant une clairance de la créatinine estimée inférieure à 60 mL/min.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Fonction rénale

Le déférasirox a été étudié uniquement chez les patients présentant des valeurs initiales de la créatininémie dans les limites de la normale en fonction de l'âge.

Au cours des études cliniques, des augmentations de plus de 33 % de la créatininémie, obtenues au moins à deux occasions successives, parfois au-dessus de la limite supérieure de la normale, ont été observées chez 36 % des patients. Elles étaient dose-dépendantes. Chez environ deux tiers des patients qui ont eu une augmentation de la créatininémie, un retour à un niveau inférieur à 33 % est observé sans ajustement de la dose. Chez le tiers restant, l'augmentation de la créatininémie n'a pas toujours répondu à une réduction de dose ou à une interruption du traitement. Dans certains cas, seule une stabilisation des valeurs de la créatinine sérique a été observée après une réduction de dose. Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés depuis la commercialisation du déférasirox (voir rubrique 4.8). Dans certains cas, la détérioration de la fonction rénale a conduit à une insuffisance rénale nécessitant une dialyse temporaire ou permanente.

Les raisons des augmentations de la créatininémie n'ont pas été élucidées. Il faut donc particulièrement faire attention au contrôle de la créatininémie chez les patients qui reçoivent de façon concomitante des médicaments qui altèrent la fonction rénale et chez les patients qui reçoivent de fortes doses de déférasirox et/ou de faibles quantités de transfusions (< 7 mL/kg/mois de concentrés érythrocytaires ou < 2 unités/mois pour un adulte). Alors que dans les études cliniques, il n'a pas été observé d'augmentation des évènements indésirables rénaux après une augmentation à des doses d'EXJADE supérieures à 30 mg/kg (forme comprimé dispersible), une augmentation du risque d'événements indésirables rénaux ne peut être exclue pour la forme comprimés pelliculés avec des doses de déférasirox supérieures à 21 mg/kg.

Il est recommandé de mesurer la créatininémie à deux reprises avant l'initiation du traitement. **La créatininémie et la clairance de la créatinine** (estimée avec la formule de Cockcroft-Gault ou la formule MDRD chez l'adulte et la formule de Schwartz chez l'enfant) et/ou les taux plasmatiques de cystatine C **doivent être contrôlés avant le traitement, chaque semaine le premier mois après initiation ou modification du traitement avec EXJADE (y compris lors du changement de forme pharmaceutique), puis chaque mois.** Les patients présentant des anomalies rénales pré existantes et les patients recevant un traitement médical néphrotoxique peuvent présenter plus de risques de complications. Une attention particulière devra être apportée chez les patients présentant des diarrhées ou des vomissements afin d'assurer une hydratation suffisante.

Des cas d'acidose métabolique survenant pendant le traitement par déférasirox ont été rapportés depuis sa commercialisation. La majorité de ces patients étaient atteints d'insuffisance rénale, de tubulopathie rénale (syndrome de Fanconi) ou de diarrhées, ou de pathologies ayant pour complication connue un déséquilibre acido-basique. Dans ces populations de patients, l'équilibre acido-basique doit être surveillé en fonction du tableau clinique. L'interruption du traitement par EXJADE doit être envisagée chez les patients qui développent une acidose métabolique.

Des cas de formes sévères de tubulopathies rénales (telles que le syndrome de Fanconi) et d'insuffisance rénale associées à des modifications de

l'état de conscience dans un contexte d'encéphalopathie hyperammoniémique ont été rapportés après la commercialisation chez des patients traités par déférasirox, principalement chez des enfants. Il est recommandé d'envisager l'apparition de cas d'encéphalopathie hyperammoniémique et de réaliser des dosages du taux sérique d'ammoniaque chez les patients qui développent des modifications inexpliquées de leur état mental au cours du traitement par EXJADE.

Tableau 4 Ajustement de la dose et interruption de traitement pour la surveillance de la fonction rénale

	Créatininémie		**Clairance à la créatinine**
Avant l'initiation du traitement	Deux fois (2x)	et	Une fois (1x)
Contre-indication			**< 60 mL/min**
Surveillance			
- Premier mois après le début du traitement ou une modification de dose (y compris lors du changement de forme pharmaceutique)	Hebdomadaire	et	Hebdomadaire
- Après le premier mois	Mensuelle	et	Mensuelle
Réduction de la dose journalière de 7 mg/kg/jour (forme comprimés pelliculés), *si les paramètres de fonction rénale suivants sont observés lors de **deux** visites consécutives et s'ils ne peuvent pas être attribués à d'autres causes*			
Patients adultes	> 33% au-dessus de la moyenne avant traitement	et	Diminution < LIN* (< 90 mL/min)
Patients pédiatriques	> LSN** de la tranche d'âge appropriée	et/ou	Diminution < LIN* (< 90 mL/min)
Après diminution de la dose, interrompre le traitement si			
Patients adultes et pédiatriques	Reste à > 33% au-dessus de la moyenne avant traitement	et/ou	Diminution < LIN* (< 90 mL/min)
*LIN : limite inférieure des valeurs normales **LSN : limite supérieure des valeurs normales			

fonction

e, la

phosphaturie, l'aminoacidurie (surveillance si nécessaire).
Les cas de tubulopathie rénale ont été principalement observés chez les enfants et les adolescents présentant des bêta-thalassémies traitées par EXJADE.
Les patients doivent être adressés à un néphrologue, et des examens supplémentaires (telle qu'une biopsie rénale) peuvent être envisagés si les signes suivants apparaissent malgré une réduction de la dose ou une interruption du traitement :
- La créatininémie reste significativement élevée et,
- Une anomalie persiste sur d'autres marqueurs de la fonction rénale (par exemple protéinurie, Syndrome de Fanconi).

Fonction hépatique

Des élévations des tests de la fonction hépatique ont été observées chez des patients traités par déférasirox. Depuis la commercialisation du déférasirox, des cas d'insuffisance hépatique, d'évolution parfois fatale, ont été rapportés. Des formes sévères associées à des modifications de l'état de conscience dans un contexte d'encéphalopathie hyperammoniémique peuvent survenir chez des patients traités par déférasirox, en particulier chez les enfants. Il est recommandé d'envisager une encéphalopathie hyperammoniémique et des dosages du taux sérique d'ammoniaque chez les patients développant des modifications inexpliquées de leur état mental au cours du traitement par EXJADE. Une attention particulière doit être apportée au maintien d'une hydratation adéquate chez les patients qui présentent des événements de déplétion volémique (tels que diarrhée ou vomissements) notamment chez les enfants présentant une maladie aigüe. Dans la plupart des cas d'insuffisance hépatique, les patients présentaient des comorbidités significatives, notamment des maladies hépatiques chroniques préexistantes (dont cirrhose hépatique et hépatite C) et une défaillance multiviscérale. Le rôle du déférasirox en tant que facteur contributif ou aggravant ne peut être exclu (voir rubrique 4.8).

Il est recommandé de contrôler le taux de transaminases, de bilirubine et de phosphatases alcalines sériques avant le début du traitement, toutes les 2 semaines pendant le 1er mois puis une fois par mois. En cas d'élévation progressive et persistante des transaminases hépatiques ne pouvant être attribuée à d'autres causes, le traitement par EXJADE doit être arrêté. Lorsque l'origine des anomalies biologiques hépatiques a été clarifiée ou après la normalisation de ces examens une reprise du traitement peut être envisagée avec précaution à une dose plus faible suivie d'une augmentation progressive de dose.

EXJADE n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh Classe C) (voir rubrique 5.2).

Tableau 5 Résumé des recommandations de suivi de la sécurité d'emploi

Examen	**Fréquence**
Créatininémie	À deux reprises avant l'instauration du traitement. Chaque semaine durant le premier mois de

	traitement ou après une modification de dose (y compris lors du changement de forme pharmaceutique). Chaque mois par la suite.
Clairance de la créatinine et/ou de la cystatine C plasmatique	Avant le traitement. Chaque semaine durant le premier mois de traitement ou après une modification de dose (y compris lors du changement de forme pharmaceutique). Chaque mois par la suite.
Protéinurie	Avant le traitement. Chaque mois par la suite.
Autres marqueurs de la fonction tubulaire rénale (tels que la glycosurie chez les patients non-diabétiques et les faibles taux de kaliémie, phosphatémie, magnésémie ou uricémie, phosphaturie, aminoacidurie)	En cas de nécessité.
Transaminases, bilirubine, phosphatases alcalines sériques	Avant l'instauration du traitement. Toutes les deux semaines durant le premier mois de traitement. Chaque mois par la suite.
Tests auditif et visuel	Avant l'instauration du traitement. Chaque année par la suite.
Poids, taille, et développement sexuel.	Avant le traitement. Chaque année chez les patients pédiatriques.

Cl ılièrement lorsque
de férieur aux
ris
D er, les diarrhées).

Les données chez les enfants présentant un syndrome thalassémique non dépendant des transfusions sont très limitées (voir rubrique 5.1). Par conséquent, le traitement par EXJADE doit être surveillé étroitement afin de détecter les effets indésirables et de suivre la surcharge en fer chez les patients pédiatriques. De plus, avant de traiter un enfant atteint de syndrome thalassémique non dépendant des transfusions et présentant une importante surcharge en fer, le médecin doit avoir conscience que les conséquences de l'exposition à long terme au traitement ne sont actuellement pas connues chez ces patients.

Affections gastro-intestinales

Des ulcérations et des hémorragies gastro-intestinales hautes ont été rapportées chez des patients traités par déférasirox, y compris chez des enfants et des adolescents. Des ulcères multiples ont été observés chez certains patients (voir rubrique 4.8). Il y a eu des cas rapportés d'ulcères compliqués avec perforation digestive. Il y a également eu des cas rapportés d'hémorragies gastro-intestinales d'évolution fatale, particulièrement chez des patients âgés qui présentaient des pathologies malignes hématologiques et/ou un faible taux de plaquettes. Les médecins et les patients doivent rester attentifs à tous signes et symptômes d'ulcérations et d'hémorragies gastro-intestinales pendant le traitement par EXJADE. En cas d'ulcération ou d'hémorragie gastro-intestinale, EXJADE doit être interrompu et une prise en charge des patients doit être instaurée rapidement. La prudence est requise chez les patients qui reçoivent EXJADE en association à des substances connues pour leur potentiel ulcérogène, tels que les AINS, les corticoïdes ou les bisphosphonates oraux, chez les patients recevant des anticoagulants et chez les patients avec un taux de plaquettes en dessous de 50 000/mm^3 (50 x 10^9/L) (voir rubrique 4.5).

Affections de la peau

Des éruptions cutanées peuvent apparaître au cours du traitement par EXJADE. Dans la plupart des cas, ces éruptions disparaissent spontanément. Lorsque l'interruption du traitement est nécessaire, il peut être repris après la résolution de l'éruption, à une dose plus faible suivie d'une augmentation progressive de dose. Dans les cas sévères, la reprise du traitement pourra être menée en association avec une corticothérapie de courte durée par voie orale. Des effets indésirables cutanés graves (EICG) incluant des cas de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), de nécrolyse épidermique toxique (NET) et des syndromes d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital ou conduire au décès, ont été rapportés. Si un effet indésirable cutané grave est suspecté, EXJADE doit être arrêté immédiatement et ne doit pas être réintroduit. Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et des symptômes des réactions cutanées sévères, et doivent être étroitement surveillés.

Réactions d'hypersensibilité

Des cas de réactions sévères d'hypersensibilité (tels que anaphylaxie et angioedème) ont été rapportés chez des patients traités par déférasirox, le début de ces réactions survenant dans la majorité des cas au cours du premier mois de traitement (voir rubrique 4.8). Si de telles réactions surviennent, EXJADE doit être interrompu et le patient doit faire l'objet d'une prise en charge médicale adaptée. Le déférasirox ne doit pas être réintroduit chez les patients ayant présenté une réaction d'hypersensibilité en raison du risque de choc anaphylactique (voir rubrique 4.3).

Troubles de la vision et de l'audition

Des troubles de l'audition (diminution de l'audition) et oculaires (opacification du cristallin) ont été rapportés (voir rubrique 4.8). Un test de l'audition et un examen ophtalmologique (avec examen du fond d'œil) sont recommandés avant de débuter un traitement par EXJADE, puis à intervalles réguliers (tous les 12 mois). En cas d'apparition de troubles au cours du traitement, une réduction de dose ou une interruption du traitement peut être envisagée.

Affections hématologiques

Des cas de leucopénie, thrombopénie ou pancytopénie (ou une aggravation de ces cytopénies) et d'anémie aggravée ont été rapportés chez des patients traités par déférasirox après sa commercialisation. La plupart de ces patients présentaient des troubles hématologiques préexistants qui sont fréquemment associés à une insuffisance médullaire. Cependant, un rôle contributif ou aggravant du déférasirox ne peut pas être exclu. Une interruption du traitement doit être envisagée chez les patients qui développent une cytopénie inexpliquée.

Autres précautions
Il est recommandé de contrôler tous les mois la ferritinémie afin d'évaluer la réponse du patient au traitement et d'éviter une chélation excessive (voir rubrique 4.2). Une réduction de la dose ou des contrôles plus rapprochés des fonctions rénale et hépatique et de la ferritinémie sont recommandés pendant les périodes de traitement à forte dose et lorsque la ferritinémie est proche de la valeur cible. Si la ferritinémie chute de façon persistante en dessous de 500 µg/L (en cas de surcharge en fer post-transfusionnelle) ou en dessous de 300 µg/L (dans les syndromes thalassémiques non dépendants des transfusions), l'interruption du traitement doit être envisagée.

L'évolution des résultats de la créatininémie, de la ferritinémie et des transaminases sériques doit être évaluée régulièrement.

Dans trois études cliniques, la croissance et le développement sexuel des enfants traités jusqu'à 5 ans par déférasirox n'ont pas été altérés (voir rubrique 4.8). Toutefois, par mesure de prudence, dans le cadre de la prise en charge d'enfants avec une surcharge en fer post-transfusionnelle, le poids corporel, la taille et le développement sexuel des enfants doivent être contrôlés avant le traitement et à intervalles réguliers (tous les 12 mois).

Un dysfonctionnement de la fonction cardiaque est l'une des complications connues de la surcharge en fer. La fonction cardiaque doit être contrôlée chez les patients ayant une surcharge en fer sévère au cours des traitements à long terme par EXJADE.

Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

La tolérance de l'association du déférasirox avec d'autres traitements chélateurs du fer n'a pas été établie. Par conséquent, il ne doit pas être associé avec d'autres traitements chélateurs du fer (voir rubrique 4.3).

Interaction avec la nourriture
La C_{max} du déférasirox comprimés pelliculés était augmentée (de 29 %) lors de la prise avec un repas riche en graisses. EXJADE comprimés pelliculés peut donc être pris soit à jeun, soit avec un repas léger, de préférence à la même heure tous les jours (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Agents susceptibles de diminuer l'exposition systémique d'EXJADE
Le métabolisme du déférasirox dépend des enzymes UGT. Dans une étude menée sur des volontaires sains, l'administration concomitante du déférasirox (dose unique de 30 mg/kg, sous forme de comprimé dispersible) avec un inducteur puissant de l'UGT la rifampicine, (doses répétées de 600 mg/jour) a entraîné une diminution de l'exposition au déférasirox de 44 % (IC à 90 % : 37 % - 51 %). Par conséquent, l'administration concomitante d'EXJADE avec des inducteurs puissants de l'UGT (tels que rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, ritonavir) peut entraîner une diminution de l'efficacité d'EXJADE. La ferritinémie du patient doit être contrôlée au cours et après tout traitement associé, la dose d'EXJADE doit être adaptée si nécessaire.

La cholestyramine a réduit de manière significative l'exposition au déférasirox dans une étude mécanistique déterminant le degré du cycle entéro-hépatique (voir rubrique 5.2).

Interaction avec le midazolam et d'autres agents métabolisés par le CYP3A4
Dans une étude menée chez le volontaire sain, l'administration concomitante de comprimés dispersibles de déférasirox et de midazolam (un substrat du CYP3A4) a entraîné une diminution de l'exposition au midazolam de 17 % (IC à 90 % : 8 % - 26 %). En clinique, cet effet peut être plus prononcé. Par conséquent, en raison d'une diminution possible de l'efficacité, la prudence est requise lors d'une utilisation concomitante du déférasirox avec des substances métabolisées par le CYP3A4 (ciclosporine, simvastatine, médicaments contraceptifs, bépridil, ergotamine).

Interaction avec le répaglinide et d'autres agents métabolisés par le CYP2C8
Dans une étude menée chez des volontaires sains, l'administration concomitante de déférasirox, inhibiteur modéré du CYP2C8 (30 mg/kg/jour, sous forme de comprimé dispersible), avec le répaglinide, un substrat du CYP2C8, administré à une dose unique de 0,5 mg, a augmenté l'AUC du répaglinide d'environ 2,3 fois (IC à 90 % [2,03-2,63]) et son C_{max} d'environ 1,6 fois (IC à 90 % [1,42-1,84]). Etant donné que l'interaction avec des doses supérieures à 0,5 mg de répaglinide n'a pas été étudiée, l'utilisation concomitante de déférasirox et de répaglinide doit être évitée. Si l'association apparaît nécessaire, une surveillance étroite de l'état clinique et de la glycémie doit être réalisée (voir rubrique 4.4). Une interaction entre le déférasirox et les autres substrats du CYP2C8 tel que le paclitaxel ne peut être exclue.

Interaction avec la théophylline et d'autres agents métabolisés par le CYP1A2
Dans une étude menée chez le volontaire sain, l'administration concomitante du déférasirox, inhibiteur de CYP1A2 (dose répétée de 30 mg/kg/jour, sous forme de comprimé dispersible) et de théophylline, un substrat du CYP1A2 (dose unique de 120 mg) a entrainé une augmentation de l'AUC de la théophylline de 84 % (IC à 90 % : 73 % à 95 %). Le C_{max} avec une dose unique n'a pas été affecté, mais une augmentation du C_{max} de la théophylline devrait se produire avec une administration chronique. En conséquence, l'utilisation concomitante du déférasirox avec la théophylline n'est pas recommandée. Si le déférasirox et la théophylline sont administrés de façon concomitante, le suivi de la concentration de théophylline et la réduction des doses de théophylline doivent être envisagés. Une interaction entre le déférasirox et d'autres substrats du CYP1A2 ne peut être exclue. Pour les substrats métabolisés de façon prédominante par le CYP1A2 et avec une fenêtre thérapeutique étroite (ex : clozapine, tizanidine), les mêmes recommandations que celles de la théophylline sont à appliquer.

Autres informations
L'administration de déférasirox associée à des antiacides contenant de l'aluminium n'a pas été étudiée. Même si le déférasirox a une plus faible affinité pour l'aluminium que pour le fer, il n'est pas recommandé de prendre des comprimés de déférasirox avec des antiacides contenant de l'aluminium.

L'administration concomitante du déférasirox avec des substances connues pour leur potentiel ulcérogène tels que les AINS (y compris l'acide acétylsalicylique à forte dose), les corticoïdes ou les bisphosphonates oraux peuvent augmenter le risque de toxicité gastro-intestinale (voir rubrique 4.4). L'administration concomitante du déférasirox avec des anticoagulants peut également augmenter le risque d'hémorragie gastro-intestinale. Une surveillance clinique étroite est nécessaire quand le déférasirox est utilisé avec ces substances.

L'administration concomitante du déférasirox et du busulfan a conduit à une augmentation de l'exposition du busulfan (ASC), mais le mécanisme de cette interaction reste encore incertain. Si possible, une évaluation des paramètres pharmacocinétiques (ASC, clairance) d'une dose-test de busulfan doit être effectuée pour permettre un ajustement posologique.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Pour le déférasirox, il n'existe pas de données sur l'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction à des doses maternotoxiques (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu.

Par précaution, il est recommandé de ne pas utiliser EXJADE pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue.

EXJADE peut diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux (voir rubrique 4.5). Pour les femmes en âge de procréer il est recommandé d'utiliser des méthodes de contraception non-hormonales supplémentaires ou alternatives lors de l'utilisation d'EXJADE.

Allaitement
Dans les études chez l'animal, le déférasirox est rapidement excrété et en quantité importante dans le lait maternel. Aucun effet n'a cependant été noté chez les descendants. On ne sait pas si le déférasirox est excrété dans le lait maternel de la femme. La prise d'EXJADE au cours de l'allaitement n'est pas recommandée.

Fertilité
Aucune donnée sur la fertilité n'est disponible chez l'homme. Chez l'animal, aucun effet indésirable n'a été mis en évidence sur la fertilité chez le mâle ou chez la femelle (voir rubrique 5.3).

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

EXJADE a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients souffrant d'effets indésirables peu fréquents tels que les vertiges doivent faire preuve de prudence lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité
Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les études cliniques, au cours du traitement chronique par déférasirox comprimés dispersibles chez des patients adultes et pédiatriques comprennent les troubles gastro-intestinaux (principalement nausées, vomissements, diarrhées, ou douleurs abdominales) et les éruptions cutanées. Les diarrhées sont rapportées plus fréquemment chez les enfants âgés de 2 à 5 ans que chez les personnes âgées. Ces réactions sont doses-dépendantes, essentiellement légères à modérées, généralement transitoires et pour la plupart résolutives même si le traitement est poursuivi.

Au cours des études cliniques, des augmentations dose-dépendantes de la créatininémie ont été observées chez 36 % des patients, même si la plupart sont restées dans la limite supérieure de la normale. Des diminutions de la moyenne de la clairance de la créatinine ont été observées chez les patients pédiatriques et chez les patients adultes présentant une bêta-thalassémie avec une surcharge en fer durant la première année de traitement, mais il a été mis en évidence qu'il n'y a pas eu davantage de diminution au cours des années suivantes de traitement. Des élévations des transaminases hépatiques ont été rapportées. Des calendriers de surveillance de la sécurité des paramètres rénaux et hépatiques sont recommandés. Les troubles auditifs (diminution de l'audition) et oculaires (opacités du cristallin) sont peu fréquents, et des examens annuels sont également recommandés (voir rubrique 4.4).

Des effets indésirables cutanés graves (EICG) incluant des cas de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), de nécrolyse épidermique toxique (NET) et de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) ont été rapportés après l'administration d'EXJADE (voir rubrique 4.4).

Tableau listant les effets indésirables
Les effets indésirables ci-dessous sont classés en utilisant la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 6

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquence indéterminée :	Pancytopénie[1], thrombopénie[1], anémie aggravée[1], neutropénie[1]

Affections du système immunitaire

Fréquence indéterminée :	Réactions d'hypersensibilité (y compris réactions anaphylactiques et angioedème)[1]

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquence indéterminée :	Acidose métabolique[1]

Affections psychiatriques

Peu fréquent :	Anxiété, troubles du sommeil

Affections du système nerveux

Fréquent :	Céphalées
Peu fréquent :	Vertiges

Affections oculaires

Peu fréquent :	Cataracte, maculopathie
Rare :	Névrite optique

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Peu fréquent :	Surdité

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent :	Douleurs laryngées

Affections gastro-intestinales

Fréquent :	Diarrhées, constipation, vomissements, nausées, douleurs abdominales, ballonnements, dyspepsie
Peu fréquent :	Hémorragie digestives, ulcère gastrique (y compris ulcères multiples), ulcères duodénaux, gastrite
Rare :	Oesophagite
Fréquence indéterminée :	Perforation gastro-intestinale[1], pancréatite aiguë[1]

Affections hépatobiliaires

Fréquent :	Augmentation des transaminases
Peu fréquent :	Hépatite, lithiase biliaire
Fréquence indéterminée :	Insuffisance hépatique[1, 2]

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent :	Eruption cutanée, prurit
Peu fréquent :	Troubles de la pigmentation
Rare :	Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)
Fréquence indéterminée :	Syndrome de Stevens-Johnson[1], vascularites d'hypersensibilité[1], urticaire[1], érythème polymorphe[1], alopécie[1], nécrolyse épidermique toxique (NET)[1]

Affections du rein et des voies urinaires

Très fréquent :	Augmentation de la créatininémie
Fréquent :	Protéinurie

Peu fréquent :	Trouble de la fonction tubulaire rénale[2] (syndrome de Fanconi acquis), glycosurie
Fréquence indéterminée :	Insuffisance rénale aiguë[1, 2], néphrite tubulo-interstitielle[1], lithiase rénale[1], nécrose tubulaire rénale[1]
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent :	Pyrexie, œdème, fatigue

[1] Effets indésirables rapportés depuis la commercialisation d'EXJADE. Il s'agit de notifications spontanées pour lesquelles il est impossible de déterminer la fréquence ou la relation de causalité avec l'exposition au produit.
[2] Des formes sévères associées à des modifications de l'état de conscience dans un contexte d'encéphalopathie hyperammoniémique ont été rapportées.

Description des effets indésirables sélectionnés
Des calculs biliaires et des troubles biliaires ont été rapportés chez environ 2 % des patients. Des augmentations des transaminases hépatiques ont été rapportées comme effet indésirable chez 2 % des patients. Des augmentations des transaminases supérieures à 10 fois la limite supérieure de la normale, suggérant une hépatite, ont été peu fréquentes (0,3 %). Depuis la commercialisation du déférasirox, des cas d'insuffisance hépatique, d'évolution parfois fatale, ont été rapportés (voir rubrique 4.4). Des cas d'acidose métabolique ont été rapportés depuis la commercialisation. La majorité de ces patients étaient atteints d'insuffisance rénale, de tubulopathie rénale (syndrome de Fanconi) ou de diarrhées, ou de pathologies ayant pour complication connue un déséquilibre acido-basique (voir rubrique 4.4). Des cas de pancréatite aiguë sévère ont été observés sans troubles biliaires sous-jacents confirmés. Comme avec les autres traitements chélateurs du fer, une perte d'audition des hautes fréquences et des opacités du cristallin (cataracte précoce) ont été peu fréquemment observées chez les patients traités par déférasirox (voir rubrique 4.4).

Clairance de la créatinine lors d'une surcharge en fer post-transfusionnelle
Dans une méta-analyse rétrospective menée sur 2 102 patients bêta-thalassémiques adultes et enfants présentant une surcharge en fer post-transfusionnelle traités par déférasirox sous forme de comprimé dispersible dans deux études cliniques randomisées et quatre études en ouvert d'une durée pouvant atteindre 5 ans, une diminution moyenne de la clairance de la créatinine de 13,2 % chez les patients adultes (95 % IC : -14,4 % à -12,1 % ; n = 935) et de 9,9 % chez les enfants (95 % IC : -11,1 % à -8,6 % ; n = 1 142) a été observée durant la première année de traitement. Chez 250 patients ayant été suivi jusqu'à 5 ans, aucune baisse ultérieure de la clairance moyenne de la créatinine n'a été observée.

Etude clinique chez les patients présentant un syndrome thalassémique non dépendant des transfusions
Au cours d'une étude d'un an chez des patients présentant des syndromes thalassémiques non dépendants des transfusions et une surcharge en fer (traités par les comprimés dispersibles à la posologie de 10 mg/kg/jour), les diarrhées (9,1 %), les éruptions cutanées (9,1 %) et les nausées (7,3 %) ont été les événements indésirables liés à la prise du médicament les plus fréquemment rapportés. Des anomalies des valeurs de la créatininémie et de la clairance de la créatinine ont été rapportées respectivement chez 5,5 % et 1,8 % des patients. Des élévations des transaminases hépatiques supérieures à 2 fois la valeur initiale et à 5 fois la limite supérieure de la normale ont été rapportées chez 1,8 % des patients.

Population pédiatrique
Dans trois études cliniques, la croissance et le développement sexuel des enfants traités par déférasirox pendant une durée allant jusqu'à 5 ans n'ont pas été altérés (voir rubrique 4.4).

La diarrhée est observée plus fréquemment chez les enfants âgés de 2 à 5 ans que chez les enfants plus âgés.

La tubulopathie rénale a été principalement observée chez les enfants et adolescents atteints de bêta-thalassémie traités par déférasirox. Depuis la mise sur le marché, une proportion élevée de cas d'acidose métabolique sont survenus chez des enfants atteints du syndrome de Fanconi.

Des pancréatites aiguës ont été rapportées, en particulier chez les enfants et les adolescents.

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:

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance:
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet: www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Les signes précoces d'un surdosage aigu sont des effets digestifs tels que des douleurs abdominales, des diarrhées, des nausées et des vomissements. Des troubles hépatiques et rénaux ont été rapportés tels qu'une augmentation des enzymes hépatiques et de la créatinine, revenues à la normale après interruption du traitement. Une dose unique de 90 mg/kg, administrée par erreur a entrainé un syndrome de Fanconi, résolu après arrêt du traitement.

Il n'existe aucun antidote spécifique au déférasirox. Des procédures standards de gestion du surdosage peuvent être indiquées ainsi qu'un traitement symptomatique médicalement approprié.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : chélateurs du fer, code ATC : V03AC03

Mécanisme d'action
Le déférasirox est un chélateur par voie orale possédant une forte affinité pour le fer trivalent. Il s'agit d'un ligand tridenté, fixant le fer avec une haute affinité, dans une proportion de 2 : 1. Le déférasirox favorise l'excrétion du fer essentiellement par la bile. Le déférasirox a une faible affinité pour le zinc et le cuivre et n'altère pas les faibles taux sériques constants de ces métaux.

Effets pharmacodynamiques
Dans une étude clinique sur le métabolisme de la balance martiale menée chez des patients thalassémiques surchargés en fer, aux doses journalières de 10, 20 et 40 mg/kg, le déférasirox (sous forme de comprimé dispersible) induit une excrétion moyenne nette du fer respectivement de 0,119, 0,329 et 0,445 mg Fe/kg poids corporel/jour.

Efficacité et sécurité cliniques
Les études cliniques d'efficacité ont été conduites avec EXJADE comprimés dispersibles (nommé ci-dessous « déférasirox »). Comparé à la formulation déférasirox comprimé dispersible, la dose de déférasirox comprimés pelliculés est inférieure de 30 % à la dose de déférasirox comprimés dispersibles, arrondie au comprimé entier le plus proche (voir section 5.2).

Le déférasirox a été étudié chez 411 adultes (âgés de 16 ans et plus) et chez 292 enfants (âgés de 2 à moins de 16 ans) présentant une surcharge chronique en fer post-transfusionnelle. Parmi les enfants, 52 étaient âgés de 2 à 5 ans. Les pathologies transfusion-dépendantes sont les β-thalassémies, la drépanocytose et d'autres anémies congénitales ou acquises (syndromes myélodysplasiques [SMD], syndrome de Blackfan Diamond, des aplasies médullaires et d'autres anémies très rares).

Chez des patients adultes et enfants atteints d'une β-thalassémie fréquemment transfusés, les doses journalières de traitement par déférasirox sous forme de comprimé dispersible de 20 et 30 mg/kg/j pendant 1 an ont conduit à une réduction des marqueurs de la charge en fer total de l'organisme ; la concentration hépatique en fer a diminué en moyenne, respectivement, de -0,4 et -8,9 mg Fe/g de poids sec (biopsie hépatique), la ferritinémie a diminué en moyenne, respectivement, de -36 et -926 µg/L. A ces mêmes doses, le ratio excrétion en fer/apport en fer était respectivement de 1,02 (indiquant clairement une balance martiale neutre) et 1,67 (indiquant clairement une élimination du fer). Le déférasirox entraîne des réponses semblables chez des patients atteints d'anémies et présentant une surcharge en fer. Les doses journalières de 10 mg/kg/j (sous forme de comprimé dispersible) pendant 1 an pourraient permettre de maintenir des taux stables de fer hépatique et de ferritinémie et d'induire une balance martiale neutre chez des patients recevant peu fréquemment des transfusions ou des échanges transfusionnels. La ferritinémie contrôlée tous les mois reflétait les variations de la concentration hépatique en fer, indiquant que l'évolution de la ferritinémie peut être utilisée pour contrôler la réponse au traitement. Des données cliniques limitées (29 patients avec une fonction cardiaque initiale normale) utilisant l'IRM montrent que le traitement par déférasirox aux doses de 10 à 30 mg/kg/j (sous forme de comprimé dispersible) pendant 1 an peut aussi réduire les taux de fer cardiaque (l'IRM en T2* augmenté de 18,3 à 23,0 millisecondes, en moyenne).

L'analyse principale de l'étude pivotale comparative menée chez 586 patients présentant une β-thalassémie et présentant une surcharge en fer post-transfusionnelle, n'a pas montré la non-infériorité du déférasirox comprimés dispersibles par rapport à la déféroxamine dans l'analyse sur la population totale. Dans une analyse post-hoc du sous-groupe de patients ayant une concentration hépatique en fer ≥ 7 mg Fe/g de poids sec traité par déférasirox comprimés dispersibles (à 20 et 30 mg/kg) ou par la déféroxamine (35 à ≥ 50 mg/kg), le critère de non-infériorité était atteint. Toutefois, chez les patients avec une concentration hépatique en fer < 7 mg Fe/g de poids sec traité par déférasirox comprimés dispersibles (5 et 10 mg/kg) ou par la déféroxamine (20 à 35 mg/kg), la non-infériorité n'a pas été établie en raison du déséquilibre des doses de deux chélateurs. Ce déséquilibre s'est produit car les patients qui recevaient un traitement antérieur par la déféroxamine avaient la possibilité de reprendre le schéma thérapeutique avant inclusion dans l'étude et de garder la même dose même si cette dernière était supérieure aux doses recommandées dans le protocole. Cinquante-six patients âgés de moins de 6 ans ont participé à cette étude dont 28 ont reçu du déférasirox comprimés dispersibles.

Il apparaît selon les études précliniques et cliniques que le déférasirox comprimés dispersibles serait aussi actif que la déféroxamine lorsqu'il est administré avec un rapport de dose de 2 : 1 (c'est-à-dire une dose de déférasirox comprimés dispersibles correspondant à la moitié de celle de la déféroxamine). Pour les comprimés pelliculés de déférasirox, un rapport de dose de 3 : 1 peut être pris en compte (c'est-à-dire une dose de déférasirox comprimés pelliculés correspondant au tiers de celle de la déféroxamine). Toutefois, cette recommandation de dose n'a pas été étudiée de manière prospective dans les études cliniques.

De plus, chez des patients avec une concentration hépatique en fer ≥ 7 mg Fe/g de poids sec et présentant différentes anémies rares ou une drépanocytose, le déférasirox comprimés dispersibles, à la dose de 20 mg/kg jusqu'à 30 mg/kg, induit une diminution de la concentration en fer hépatique et de la ferritinémie comparable à celle obtenue chez des patients β-thalassémiques.

Une étude randomisée versus placebo a été réalisée sur 225 patients présentant un SMD (risque Faible/Int-1) et une surcharge en fer post-transfusionnelle. Les résultats de cette étude suggèrent un impact positif du déférasirox sur la survie sans événement (SSE, un des critères d'évaluation incluant les événements cardiaques ou hépatiques non létaux) et sur les taux de ferritine sérique. Le profil de sécurité était concordant avec les études précédentes menées chez les patients SMD adultes.

Au cours d'une étude observationnelle de cinq ans chez 267 enfants âgés de 2 à < 6 ans (à l'inclusion) présentant des hémosidéroses transfusionnelles et traités par déférasirox, aucune différence cliniquement significative concernant le profil de sécurité et de tolérance d'Exjade n'a été observée dans la population pédiatrique âgée de 2 à < 6 ans comparée à la population adulte globale et pédiatrique de 6 ans ou plus, incluant des augmentations de la créatinémie de > 33 % et au-dessus de la limite supérieure de la normale à ≥ 2 reprises consécutives (3,1 %), et l'élévation de l'alanine aminotransférase (ALAT) à plus de 5 fois la limite supérieure de la normale (4,3 %). Des évènements isolés d'élévation de l'alanine aminotransférase (ALAT) et de l'aspartate aminotransférase (ASAT) ont été rapportés respectivement chez 20,0 % et 8,3 %, des 145 patients qui ont terminé l'étude.

173 patients adultes et pédiatriques atteints de thalassémie dépendante des transfusions ou de syndrome myélodysplasique ont été traités pendant 24 semaines dans une étude visant à évaluer les profils de tolérance du déférasirox sous forme de comprimé pelliculé et de comprimé dispersible. Un profil de tolérance comparable a été observé entre les formes comprimés pelliculés et comprimés dispersibles.

Une étude randomisée 1:1 en ouvert a été réalisée chez 224 patients pédiatriques âgés de 2 à < 18 ans présentant une anémie avec dépendance transfusionnelle et une surcharge en fer afin d'évaluer l'observance du traitement, l'efficacité et la sécurité de la formulation de déférasirox granulés comparée à la formulation en comprimés dispersibles. La majorité des patients (142, 63,4 %) de l'étude avait une bêta-thalassémie majeure, 108 (48,2 %) patients étaient naïfs de traitement par chélateur du fer (âge médian de 2 ans, 92,6 % âgés de 2 à < 10 ans) et 116 (51,8 %) étaient prétraités par chélateurs du fer (âge médian de 7,5 ans, 71,6 % âgés de 2 à < 10 ans) dont 68,1 % préalablement traités par déférasirox. Lors de l'analyse principale réalisée chez les patients naïfs de traitement par chélateur du fer après 24 semaines de traitement, le taux d'observance était, respectivement, de 84,26 % et 86,84 % dans le bras déférasirox comprimés dispersibles et dans le bras déférasirox granulés, sans différence statistiquement significative. De même, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les moyennes de variations de la ferritinémie par rapport à la valeur initiale entre les deux bras de traitements (-171,52 µg/L [95 % IC : -517,40 ; 174,36] pour les comprimés dispersibles et 4,84 µg/L [95 % IC : -333,58 ; 343,27] pour la formulation granulés, la différence entre les moyennes [granulés - comprimés dispersibles] étant de 176,36 µg/L [95 % IC : -129,00, 481,72], p-value bilatérale = 0,25). L'étude a conclu que l'observance du traitement et l'efficacité n'étaient pas différentes entre les bras déférasirox granulés et déférasirox comprimés dispersibles aux différents moments (24 et 48 semaines). Le profil de sécurité était globalement comparable entre les formulations granulés et comprimés dispersibles.

Le traitement par déférasirox comprimés dispersibles a été évalué chez des patients présentant un syndrome thalassémique non dépendant des transfusions et une surcharge en fer au cours d'une étude randomisée, en double aveugle versus placebo, d'une durée d'un an. L'étude a comparé l'efficacité de deux protocoles de traitement par déférasirox comprimés dispersibles (dose initiale de 5 ou de 10 mg/kg/jour, 55 patients dans chaque bras), au placebo (56 patients). L'étude a inclus 145 adultes et 21 patients pédiatriques. Le critère principal d'efficacité était la variation de la concentration hépatique en fer (CHF) après 12 mois de traitement par rapport à la valeur de départ. Un des critères secondaires d'efficacité était la variation de la ferritinémie entre la valeur de départ et le quatrième trimestre. A la dose initiale de 10 mg/kg/jour, déférasirox comprimés dispersibles a permis une réduction des indicateurs de la charge en fer corporel totale. En moyenne, la concentration hépatique en fer a diminué de 3,80 mg Fe/g de poids sec chez les patients traités par déférasirox comprimés dispersibles (ayant débuté à la dose de 10 mg/kg/jour) et a augmenté de 0,38 mg/Fe/g de poids sec chez les patients traités par placebo (p < 0,001). En moyenne, la ferritinémie a diminué de 222,0 µg/L chez les patients traités par déférasirox comprimés dispersibles (ayant débuté à la dose de 10 mg/kg/jour) et a augmenté de 115 µg/L chez les patients traités par placebo (p < 0,001).

Dans une étude observationnelle d'une durée de 5 ans incluant 45 patients pédiatriques âgés de 10 à < 18 ans présentant des syndromes thalassémiques non dépendants des transfusions et une surcharge en fer traités par déférasirox, aucun nouveau risque n'a été identifié concernant la sécurité à long terme. L'analyse des données de l'étude suggère que le déférasirox n'altère pas la croissance ou le développement sexuel dans ce groupe d'âge de patients pédiatriques ; toutefois, les résultats doivent être interprétés avec prudence en raison du nombre limité de patients et de données disponibles.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La forme EXJADE comprimés pelliculés a montré une biodisponibilité plus élevée par rapport à la forme EXJADE comprimés dispersibles. Après ajustement de la dose, la forme comprimés pelliculés (dosée à 360 mg) était équivalente à la forme EXJADE comprimés dispersibles (dosée à 500 mg) en termes de moyenne de l'aire sous la courbe (ASC) obtenue dans des conditions de jeûne. La C_{max} a été augmentée de 30 % (IC à 90 % : 20,3 % - 40,0 %) ; cependant l'exposition clinique/l'analyse de la réponse n'ont pas démontré d'effets cliniquement pertinents tels qu'une réponse augmentée.

Absorption
Le déférasirox (sous forme de comprimé dispersible) est absorbé après administration par voie orale avec un temps médian pour atteindre la concentration plasmatique maximale (t_{max}) allant de 1,5 à 4 heures. La biodisponibilité absolue (AUC) du déférasirox (sous forme de comprimé dispersible est d'environ 70 % par rapport à une dose intraveineuse. La biodisponibilité absolue de la forme comprimés pelliculés n'a pas été déterminée. La biodisponibilité du déférasirox comprimés pelliculés était supérieure à 36 % par rapport à celle des comprimés dispersibles.

Une étude sur l'effet de la nourriture suite à l'administration des comprimés pelliculés à des volontaires sains dans des conditions de jeûne et avec un repas faible en lipides (teneur en lipides < 10 % de calories) ou riche en lipides (teneur en lipides > 50 % des calories) a démontré que l'ASC et la C_{max} ont été légèrement diminuées après un repas faible en lipides (de 11 % et 16 % respectivement). Après un repas riche en lipides, l'ASC et la C_{max} ont été augmentées (de 18 % et 29 % respectivement). Les augmentations de la C_{max} dues à la modification de la formulation et dues à l'effet d'un repas riche en lipides peuvent s'ajouter et par conséquent, il est recommandé que les comprimés pelliculés doivent être pris soit à jeun soit avec un repas léger.

Distribution
Le déférasirox est fortement lié aux protéines plasmatiques (99 %), presque exclusivement à l'albumine sérique, et présente un faible volume de distribution, approximativement 14 litres chez l'adulte.

Biotransformation
La glucuronidation constitue la voie métabolique principale du déférasirox, suivie d'une excrétion biliaire. Une déconjugaison des glucuronides dans l'intestin avec une réabsorption consécutive (cycle entéro-hépatique) peut probablement se produire : dans une étude chez des volontaires sains, l'administration de cholestyramine après une dose unique de déférasirox a entrainé une diminution de l'exposition au déférasirox de 45 % (AUC).

Le déférasirox est principalement glucuronidé par l'UGT1A1 et dans une moindre mesure par l'UGT1A3. Le métabolisme oxydatif du déférasirox catalysé par le CYP450 semble être mineur chez l'homme (environ 8 %). Aucune inhibition du métabolisme du déférasirox par l'hydroxyurée n'a été observée *in vitro*.

Elimination
Le déférasirox et ses métabolites sont principalement éliminés par les fèces (84 % de la dose). L'excrétion rénale du déférasirox et de ses métabolites est minime (8 % de la dose). La demi-vie d'élimination moyenne ($t_{1/2}$) varie de 8 à 16 heures après administration orale. Les transporteurs MRP2 et MXR (BCRP) sont impliqués dans l'excrétion biliaire du déférasirox.

Linéarité/non-linéarité
Le C_{max} et l'AUC_{0-24h} du déférasirox augmentent approximativement de façon linéaire en fonction de la dose à l'état d'équilibre. Après l'administration de doses multiples, l'exposition a augmenté par un facteur d'accumulation allant de 1,3 à 2,3.

Populations particulières de patients
Patients pédiatriques
L'exposition totale au déférasirox après l'administration d'une dose unique et de doses répétées était plus faible chez les adolescents (12 à 17 ans au plus) et chez les enfants (2 à moins de 12 ans) que chez l'adulte. Chez l'enfant âgé de moins de 6 ans, l'exposition correspondait environ à 50 % de celle des adultes. L'ajustement de la dose se faisant individuellement en fonction de la réponse thérapeutique, cela ne devrait pas entraîner de conséquences cliniques.

Sexe
Les femmes présentent une clairance apparente modérément plus faible (environ 17,5 %) du déférasirox par rapport aux hommes. L'ajustement de la dose se faisant en fonction de la réponse thérapeutique individuelle, cela ne devrait pas entraîner de conséquences cliniques.

Patients âgés
La pharmacocinétique du déférasirox n'a pas été étudiée chez les patients âgés (âgés de 65 ans et plus).

Insuffisances rénale et hépatique
La pharmacocinétique du déférasirox n'a pas été étudiée chez les patients ayant une insuffisance rénale. La pharmacocinétique du déférasirox n'a pas été influencée par des taux des transaminases hépatiques allant jusqu'à 5 fois la limite supérieure de la normale.

Dans une étude clinique utilisant du déférasirox comprimés dispersibles à la dose unique de 20 mg/kg, l'exposition moyenne a été augmentée de 16 % chez les sujets atteints d'une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh Classe A) et de 76 % chez les sujets atteints d'une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh Classe B) par rapport aux sujets avec une fonction hépatique normale. Le C_{max} moyen du déférasirox chez les sujets atteints d'une insuffisance hépatique légère à modérée a été augmenté de 22 %. L'exposition a été augmentée de 2,8 fois chez un sujet atteint d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh Classe C) (voir rubriques 4.2 et 4.4).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et cancérogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Les principaux résultats étaient une toxicité rénale et une opacité du cristallin (cataracte). Des résultats semblables ont été observés chez les animaux nouveau-nés et chez les jeunes animaux. La toxicité rénale est principalement due à la carence en fer provoquée chez des animaux qui n'étaient pas préalablement surchargés en fer.

Les tests de génotoxicité *in vitro* étaient négatifs (test d'Ames, test d'aberration chromosomique) alors que le déférasirox, aux doses létales, a entraîné la formation de micronuclei *in vivo* dans la moelle osseuse mais pas dans le foie des rats non surchargés en fer. De tels effets n'ont pas été observés chez des rats ayant été chargés en fer au préalable. Une étude de deux ans chez le rat et une autre étude de six mois chez la souris transgénique hétérozygote p53+/- n'ont pas mis en évidence d'effet carcinogène du déférasirox.

La toxicité potentielle sur la reproduction a été étudiée chez le rat et le lapin. Le déférasirox n'était pas tératogène, mais il a entraîné une augmentation de l'incidence de troubles squelettiques ainsi qu'une augmentation du nombre de mort-nés chez le rat, à de fortes doses entrainant une toxicité sévère, chez des femelles non surchargées en fer. Le déférasirox n'a pas eu d'effet sur la fertilité, ni sur les fonctions de la reproduction.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :
Cellulose microcristalline
Crospovidone
Povidone
Stéarate de magnésium
Silice colloïdale anhydre
Poloxamère

Pelliculage :
Hypromellose
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol (4000)
Talc
Laque aluminique de carmin d'indigo (E132)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).

Conditionnements unitaires contenant 30 ou 90 comprimés pelliculés et conditionnements multiples contenant 300 comprimés pelliculés (10 boîtes de 30).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

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

EXJADE 90 mg comprimés pelliculés
EU/1/06/356/011
EU/1/06/356/012
EU/1/06/356/013

EXJADE 180 mg comprimés pelliculés
EU/1/06/356/014
EU/1/06/356/015
EU/1/06/356/016

EXJADE 360 mg comprimés pelliculés
EU/1/06/356/017
EU/1/06/356/018
EU/1/06/356/019

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

Date de première autorisation : 28 août 2006
Date du dernier renouvellement : 18 avril 2016

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

04.02.2026

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament
https://www.ema.europa.eu