

## MENTIONS LÉGALES A MAXIMA

### EXJADE 125 mg , 500 mg Comprimé dispersible (déférasirox)

#### FORME, PRÉSENTATION ET COMPOSITION

Boîtes de 28 comprimés dispersibles dosés à 125 mg de déférasirox, blanc cassé, ronds, plats, avec des bords biseautés, gravés (NVR sur une face et J 125 sur l'autre) ou 500 mg de déférasirox, blanc cassé, ronds, plats, avec des bords biseautés, gravés (NVR sur une face et J 500 sur l'autre) sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium).

Excipients communs : lactose monohydraté, crospovidone de type A, cellulose microcristalline, povidone, laurylsulfate de sodium, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.

#### DONNEES CLINIQUES

##### Indications thérapeutiques

EXJADE est indiqué dans le traitement de la surcharge en fer chronique secondaire à des transfusions sanguines fréquentes ( $\geq 7$  ml/kg/mois de concentrés érythrocytaires) chez les patients de 6 ans et plus qui présentent une bêta-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 présentant d'autres anémies,
- les patients âgés de 2 à 5 ans,
- les patients présentant une bêta-thalassémie majeure avec une surcharge en fer chronique secondaire à des transfusions sanguines peu fréquentes ( $< 7$  ml/kg/mois de concentrés érythrocytaires).

##### 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 post transfusionnelle. Il est recommandé que le traitement soit initié après la transfusion d'environ 20 unités de concentrés érythrocytaires (soit 100 ml/kg) ou lorsque le suivi clinique met en évidence la présence d'une surcharge en fer (par exemple ferritinémie  $> 1\ 000$   $\mu\text{g/l}$ ). Les doses (en mg/kg) doivent être calculées et arrondies au comprimé le plus proche.

Les objectifs du traitement chélateur du fer sont d'éliminer le fer apporté par les transfusions et si nécessaire de réduire la surcharge en fer existante.

##### Dose initiale :

La dose journalière initiale recommandée d'EXJADE est de 20 mg/kg de poids corporel.

Une dose initiale journalière de 30 mg/kg peut être envisagée pour les patients qui nécessitent une réduction de leur surcharge en fer et qui reçoivent plus de 14 ml/kg/mois de concentrés érythrocytaires (approximativement > 4 unités/mois pour un adulte).

Une dose initiale journalière de 10 mg/kg peut être envisagée pour les patients qui ne nécessitent pas une réduction de leur surcharge en fer et qui reçoivent moins de 7 ml/kg/mois de concentrés érythrocytaires (approximativement < 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 (cf. Propriétés Pharmacodynamiques).

Chez les patients déjà bien équilibrés avec un traitement par la déféroxamine, une dose initiale d'EXJADE qui est numériquement la moitié de celle de la déféroxamine pourra être envisagée (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 d'EXJADE de 20 mg/kg/j). Lorsque la dose journalière résultante est de moins de 20 mg/kg/j, la réponse du patient devra être contrôlée et une augmentation de la dose devra être envisagée si une efficacité suffisante n'a pas été obtenue (cf. Propriétés Pharmacodynamiques).

#### Dose d'entretien :

Il est recommandé de contrôler la ferritinémie tous les mois et d'ajuster la dose d'EXJADE si nécessaire, tous les 3 à 6 mois en fonction des variations de la ferritinémie. Les ajustements de la dose doivent être réalisés par paliers de 5 à 10 mg/kg et doivent être adaptés à la réponse individuelle du patient et aux objectifs thérapeutiques (maintien ou réduction de la surcharge en fer). Chez les patients qui ne sont pas correctement contrôlés à des doses de 30 mg/kg (par exemple ferritinémie persistant au-dessus de 2500 µg/l et n'ayant pas tendance à diminuer avec le temps), des doses allant jusqu'à 40 mg/kg peuvent être envisagées. Les données d'efficacité et de sécurité d'emploi à long terme avec des doses d'EXJADE supérieures à 30 mg/kg sont actuellement limitées (264 patients suivis pendant un 1 an en moyenne après augmentation de dose). Si seulement un très faible contrôle de l'hémosidérose à des doses supérieures à 30 mg/kg est atteint, une autre augmentation (jusqu'à un maximum de 40 mg/kg) 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 30 mg/kg, un traitement à de telles doses ne devra pas être maintenu et d'autres options thérapeutiques devront être envisagées quand cela sera possible. Les doses supérieures à 40 mg/kg sont déconseillées car l'expérience avec des doses supérieures à cette valeur est limitée.

Chez les patients traités à des doses supérieures à 30 mg/kg, des réductions de dose par paliers de 5 à 10 mg/kg devront être envisagées quand le contrôle a été atteint (par exemple, ferritinémie persistant au-dessous de 2500 µg/l et ayant tendance à diminuer avec le temps). Chez les patients pour lesquels la ferritinémie a atteint son objectif (habituellement entre 500 et 1000 µg/l), des réductions de dose par paliers de 5 à 10 mg/kg devront être envisagées afin de maintenir la ferritinémie dans ces valeurs cibles. Si la ferritinémie chute de façon persistante en dessous de 500 µg/l, l'interruption du traitement doit être envisagée (Cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

#### Mode d'emploi :

EXJADE doit être pris une fois par jour, à jeun, au moins 30 minutes avant de prendre un repas, de préférence à la même heure tous les jours (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions et Propriétés pharmacocinétiques). Les

comprimés doivent être complètement dissous en les mélangeant dans un verre d'eau, de jus d'orange ou de jus de pomme (100 ml à 200 ml) jusqu'à l'obtention d'une suspension fine. Après avoir bu la suspension, toute quantité restante doit être remise en suspension avec un peu d'eau ou de jus de fruit puis avalée. Les comprimés ne doivent pas être mâchés ni avalés tels que (cf. Incompatibilités).

#### Sujets âgés :

Les recommandations sur la posologie 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 événements indésirables nécessitant un ajustement de la dose est nécessaire chez ces patients.

#### Enfants (âgés de 2 à 17 ans) :

Les recommandations sur la posologie chez l'enfant sont les mêmes que chez l'adulte. 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, l'exposition est plus faible que chez l'adulte (cf. Propriétés pharmacocinétiques). 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.

#### 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 inférieure à 60 ml/min (cf. Contre-indications et Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

#### Patients avec insuffisance hépatique :

EXJADE n'a pas été étudié chez les patients ayant une insuffisance hépatique et doit être utilisé avec précautions chez ces patients. Les recommandations sur la posologie chez ces patients sont les mêmes que celles décrites ci-dessus. La fonction hépatique devra être contrôlée chez tous les patients avant traitement, toutes les 2 semaines pendant le premier mois, puis tous les mois (Cf. Mises en spéciales et précautions d'emploi).

Coût de traitement journalier : 17,38 à 81,09 € (comprimés à 125 mg) ; 16,13 à 75,30 € (comprimés à 500 mg) (posologie moyenne de 20 mg/kg/j ; min = enfant de 15 kg à max = adulte de 70 kg).

### **Contre-indications**

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

L'association à d'autres traitements chélateurs du fer car la tolérance de ces associations n'a pas été étudiée (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

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

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

Fonction rénale :

EXJADE 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 essais 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. Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés depuis la commercialisation d'EXJADE (cf. Effets indésirables). 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 d'EXJADE 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 essais cliniques, il n'a pas été observé d'augmentation des événements indésirables rénaux après augmentation à des doses supérieures à 30 mg/kg, une augmentation du risque d'événements indésirables rénaux avec des doses d'EXJADE supérieures à 30 mg/kg ne peut être exclue.

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 chaque semaine le premier mois après initiation ou modification du traitement avec EXJADE, 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.

Chez les patients adultes, la dose journalière peut être diminuée de 10 mg/kg s'il est observé une augmentation de la créatininémie supérieure à 33% de la valeur moyenne des mesures effectuées avant traitement à deux visites successives et une diminution de la clairance de la créatinine estimée en dessous de la limite inférieure de la normale (<90 ml/min) qui ne peut être attribuée à toutes autres causes (cf. Posologie et mode d'administration). Chez les patients pédiatriques, la dose peut être diminuée de 10 mg/kg si la clairance de la créatinine estimée diminue en dessous de la limite inférieure de la normale (< 90 ml/min) et/ou les taux de la créatininémie augmentent au delà de la limite supérieure de la normale en fonction de l'âge, à deux visites successives.

Après une réduction de la dose, chez les patients adultes et enfants, le traitement devra être interrompu s'il est observé une augmentation de la créatininémie supérieure à 33 % et/ou la clairance de la créatinine estimée chute en dessous de la limite inférieure de la normale. Le traitement peut être repris en fonction de la situation clinique individuelle.

Des tubulopathies rénales ont été principalement rapportées chez des enfants et des adolescents présentant une bêta-thalassémie traités par EXJADE. La protéinurie devra être mesurée chaque mois. Des marqueurs complémentaires de la fonction tubulaire rénale pourront aussi être mesurés si nécessaire (pour surveiller par exemple, la glycosurie des patients non-diabétiques et les faibles taux de la kaliémie, la phosphatémie, la magnésémie ou l'urémie, la phosphaturie, l'aminoacidurie). Une réduction de dose ou une interruption du traitement pourra être envisagée si des anomalies des taux des marqueurs de la fonction tubulaire rénale persistent et/ou si cela est indiqué cliniquement.

Si malgré la réduction de dose ou l'interruption du traitement, la créatininémie reste significativement élevée et une anomalie persiste aussi sur d'autres marqueurs de la fonction rénale (par exemple protéinurie, syndrome de Fanconi), le patient devra être adressé à un néphrologue et des explorations supplémentaires spécifiques (telles que la biopsie rénale) pourront être envisagées.

#### Fonction hépatique :

Des élévations des tests de la fonction hépatique ont été observées chez des patients traités par EXJADE. Depuis la commercialisation d'EXJADE, des cas d'insuffisance hépatique, d'évolution parfois fatale ont été rapportés chez des patients traités par EXJADE. Dans la plupart des cas, les patients présentaient des comorbidités significatives dont une cirrhose hépatique et une défaillance multiviscérale. Le rôle d'EXJADE en tant que facteur contributif ou aggravant ne peut être exclu (cf. Effets indésirables).

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 1<sup>er</sup> 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 car cela n'a pas été étudié chez ces patients. Le traitement a été initié uniquement chez des patients avec une valeur de base des transaminases hépatiques jusqu'à 5 fois la limite supérieure de la normale (cf. Propriétés pharmacocinétiques).

Chez les patients avec une courte espérance de vie (par exemple, en cas de syndromes myelodysplasiques à risque élevé), particulièrement lorsque des co-morbidités peuvent augmenter le risque des événements indésirables, le bénéfice d'EXJADE peut être limité et se trouver inférieur aux risques. En conséquence, le traitement par EXJADE chez ces patients est déconseillé.

Des précautions devront être prises chez les patients âgés en raison d'une fréquence d'effets indésirables plus élevée (en particulier, les diarrhées).

Des ulcérations et des hémorragies gastro-intestinales hautes ont été rapportées chez des patients traités par EXJADE, y compris chez des enfants et des adolescents. Des ulcères multiples ont été observés chez certains patients (Cf. Effets indésirables). Il y a 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. Il convient d'instaurer rapidement une prise en charge des patients en cas de suspicion d'un événement indésirable gastro-intestinal grave. 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 50000/mm<sup>3</sup> ( $50 \times 10^9/l$ ) (Cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

Des rashes cutanés peuvent apparaître au cours du traitement par EXJADE. Dans la plupart des cas, ces rashes 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 cas de réactions sévères d'hypersensibilité (tels que anaphylaxie et angioedème) ont été rapportés chez des patients traités par EXJADE, le début de ces réactions survenant dans la majorité des cas au cours du premier mois de traitement (cf. Effets indésirables). Si de telles réactions surviennent, EXJADE doit être interrompu et le patient doit faire l'objet d'une prise en charge médicale adaptée.

Des troubles de l'audition (diminution de l'audition) et oculaires (opacification du cristallin) ont été rapportés (cf. Effets indésirables). Un test de l'audition et un examen ophtalmologique (avec examen du fond d'œil) sont recommandés avant de débiter 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.

Des cas de leucopénie, thrombopénie ou pancytopenie ou une aggravation des cytopénies ont été rapportés chez des patients traités par EXJADE 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 d'EXJADE ne peut pas être exclu. Une interruption du traitement doit être envisagée chez les patients qui développent une cytopénie inexplicée.

Il est recommandé de contrôler tous les mois la ferritinémie afin d'évaluer la réponse du patient au traitement (cf. Posologie et mode d'administration). Si la ferritinémie chute de façon persistante en dessous de 500 µg/l, 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. Ces résultats doivent être rapportés dans le carnet patient fourni.

Dans une étude clinique, la croissance et le développement sexuel des enfants traités jusqu'à 5 ans par EXJADE n'ont pas été altérés. 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 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.

Les comprimés contiennent du lactose (1,1 mg de lactose par mg de déférasirox). Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

L'utilisation concomitante de déférasirox avec des préparations antiacides contenant de l'aluminium n'est pas recommandée. La prudence est recommandée lorsque le déférasirox est associé à des inducteurs puissants de l'UDP-glucuronyl transférase (UGT) ou du CYP2C8 (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

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

L'administration d'EXJADE 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 d'EXJADE avec des antiacides contenant de l'aluminium (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

La biodisponibilité du déférasirox était augmentée dans des proportions variables lors de la prise pendant les repas. EXJADE doit donc être pris à jeun au moins 30 minutes avant la prise d'un repas, de préférence à la même heure tous les jours (cf. Posologie et mode d'administration et Propriétés pharmacocinétiques).

Le métabolisme du déférasirox dépend des enzymes UGT. Dans une étude menée sur des volontaires sains, l'administration concomitante d'EXJADE (dose unique de 30 mg/kg) 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% (90% IC : 37% - 51%). Par conséquent, l'administration concomitante d'EXJADE avec des inducteurs puissants de l'UGT (tels que rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, phenobarbital, ritonavir) peut entraîner une diminution de l'efficacité d'EXJADE (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). La ferritinémie du patient doit être contrôlée au cours et après tout traitement associé, la dose d'EXJADE doit être adaptée si nécessaire.

Dans une étude menée chez le volontaire sain, l'administration concomitante d'EXJADE et de midazolam (un substrat du CYP3A4) a entraîné une diminution de l'exposition au midazolam de 17% (90% IC : 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).

La tolérance de l'association d'EXJADE avec d'autres traitements chélateurs du fer n'a pas été établie. Il ne doit donc pas être associé à d'autres traitements chélateurs du fer (cf. Contre-indications).

Aucune interaction n'a été observée entre EXJADE et la digoxine chez le volontaire sain.

Dans une étude menée chez des volontaires sains, l'administration concomitante de déférasirox, inhibiteur modéré du CYP2C8 (30 mg/kg/jour), 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 90% [2,03-2,63]) et son  $C_{max}$  d'environ 1,6 fois (IC 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 (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Une interaction entre le déférasirox et les autres substrats du CYP2C8 tel que le paclitaxel ne peut être exclue (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

L'administration concomitante d'EXJADE avec de la vitamine C n'a pas formellement été étudiée. Des doses de vitamine C allant jusqu'à 200 mg par jour n'ont pas été associées à des effets indésirables.

L'administration concomitante d'EXJADE avec des substances connues pour leur potentiel ulcérogène tels que les AINS (y compris l'acide salicylique à forte dose), les corticoïdes ou les bisphosphonates oraux peut augmenter le risque de toxicité gastro-intestinale (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). L'administration concomitante d'EXJADE 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.

## **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 (cf. Données de sécurité précliniques). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu.

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

### 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 et la femelle.

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

Les effets d'EXJADE sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. 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 (cf. Effets indésirables).

## Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement chronique par EXJADE chez des patients adultes et pédiatriques comprennent les troubles gastro-intestinaux chez environ 26 % des patients (principalement nausées, vomissements, diarrhées, ou douleurs abdominales) et un rash cutané chez environ 7 % des patients. Les diarrhées sont rapportées plus fréquemment chez les enfants âgés de 2 à 5 ans que chez les patients plus âgés. Ces réactions sont doses-dépendantes, essentiellement légères à modérées, généralement transitoires et pour la plupart résolutive même si le traitement est poursuivi.

Au cours des essais 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. En effet, dans certains cas, seule une stabilisation des valeurs de la créatininémie a été observée après réduction de dose (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

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 d'EXJADE, des cas d'insuffisance hépatique, d'évolution parfois fatale ont été rapportés, particulièrement chez des patients avec une cirrhose du foie pré-existante (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). 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 EXJADE (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Les effets indésirables ci-dessous sont classés en utilisant la convention suivante : 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 ( $< 1/10\ 000$ ) ; 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 1

<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	
Fréquence indéterminée :	Pancytopénie <sup>1</sup> , thrombopénie <sup>1</sup>
<b>Affections du système immunitaire</b>	
Fréquence indéterminée :	Réactions d'hypersensibilité (y compris anaphylaxie et angioedème) <sup>1</sup>
<b>Affections psychiatriques</b>	
Peu fréquent :	Anxiété, troubles du sommeil
<b>Affections du système nerveux</b>	
Fréquent :	Céphalées
Peu fréquent :	Vertiges

**Affections oculaires**

Peu fréquent : Cataracte précoce, maculopathie

**Affections de l'oreille et du labyrinthe**

Peu fréquent : Perte d'audition

**Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales**

Peu fréquent : Douleurs pharyngolaryngées

**Affections gastro-intestinales**

Fréquent : Diarrhées, constipation, vomissements, nausées, douleurs abdominales, ballonnements, dyspepsie

Peu fréquent : Hémorragies digestives, ulcère gastrique (y compris ulcères multiples), ulcères duodénaux, gastrite

Rare : Oesophagite

**Affections hépatobiliaires**

Fréquent : Augmentation des transaminases

Peu fréquent : Hépatite, lithiase biliaire

Fréquence indéterminée : Insuffisance hépatique<sup>1</sup>

indéterminée :

**Affections de la peau et du tissu sous-cutané**

Fréquent : Eruption cutanée, prurit

Peu fréquent : Troubles de la pigmentation

Fréquence indéterminée : Vascularites leucocytoclastiques<sup>1</sup>, urticaire<sup>1</sup>, érythème polymorphe<sup>1</sup>, alopecie<sup>1</sup>

**Affections du rein et des voies urinaires**

Très fréquent : Augmentation de la créatininémie

Fréquent : Protéinurie

Peu fréquent : Tubulopathie rénale (syndrome de Fanconi acquis), glycosurie

Fréquence indéterminée : Insuffisance rénale aiguë<sup>1</sup>

indéterminée :

**Troubles généraux et anomalies au site d'administration**

Peu fréquent : Pyrexie, œdème, fatigue

<sup>1</sup> 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.

**Surdosage**

Des cas de surdosage (2 - 3 fois la dose prescrite pendant plusieurs semaines) ont été rapportés. Dans un cas, cela s'est traduit par une hépatite sans signe clinique, résolue à l'interruption du traitement. Des doses uniques à 80 mg/kg chez des patients thalassémiques avec une surcharge en fer ont entraîné des nausées et des diarrhées légères.

Les signes aigus de surdosage comprennent des nausées, des vomissements, des céphalées et des diarrhées. Un surdosage peut être traité en déclenchant des vomissements ou par lavage gastrique et traitement symptomatique.

**PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES****Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : chélateur du fer, code ATC : V03AC03

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.

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 EXJADE induit une excrétion moyenne nette du fer respectivement de 0,119, 0,329 et 0,445 mg Fe/kg poids corporel/jour.

EXJADE 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 un surcharge chronique en fer post-transfusionnelle. Parmi les enfants, 52 étaient âgés de 2 à 5 ans. Les pathologies transfusion-dépendantes sont les  $\beta$ -thalassémies, la drépanocytose et d'autres anémies congénitales ou acquises (syndromes myélodysplasiques, syndrome de Blackfan Diamond, des aplasies médullaires et d'autres anémies très rares).

Chez des patients adultes et enfants atteints d'une  $\beta$ -thalassémie fréquemment transfusés, les doses journalières de traitement 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  $\mu$ g/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). EXJADE entraîne des réponses semblables chez des patients atteints d'anémies et présentant une surcharge en fer. Les doses journalières de 10 mg/kg/j 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 EXJADE aux doses de 10 à 30 mg/kg/j 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  $\beta$ -thalassémie et présentant une surcharge en fer post-transfusionnelle, n'a pas montré la non-infériorité d'EXJADE 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  $\geq 7$  mg Fe/g de poids sec traité par EXJADE (à 20 et 30 mg/kg/j) ou par la déféroxamine (35 à  $\geq 50$  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 EXJADE (5 et 10 mg/kg/j) 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 EXJADE.

Il apparaît selon les études précliniques et cliniques qu'EXJADE serait aussi actif que la déféroxamine lorsqu'il est administré avec un rapport de dose de 2 : 1 (c'est-à-dire une dose d'EXJADE correspondant à la moitié 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  $\geq 7$  mg Fe/g de poids sec et présentant différentes anémies rares ou une drépanocytose, EXJADE, 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  $\beta$ -thalassémiques.

## Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

Le déférasirox 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, substance active des comprimés d'EXJADE, est d'environ 70 % par rapport à une dose intraveineuse. L'exposition totale (AUC) est approximativement doublée s'il est pris au cours d'un petit-déjeuner riche en lipides (teneur en lipides > 50 % des calories) et environ 50 % plus élevé s'il est pris au cours d'un petit-déjeuner standard. La biodisponibilité (AUC) du déférasirox était modérément augmentée (approximativement de 13 à 25 %) lorsqu'il était pris 30 minutes avant un repas ayant une teneur normale ou élevée en graisses.

### 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.

### Métabolisme

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 entraîné 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%). L'inhibition du métabolisme du déférasirox par l'hydroxyurée n'a pas été observée in vitro.

### Élimination

Le déférasirox et ses métabolites sont principalement éliminés par les fèces (84 % de la dose reçue). 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 ou une insuffisance hépatique. 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.

### **Données de sécurité précliniques**

Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie par administration répétée, génotoxicité et cancérogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour les patients présentant une surcharge en fer. Les principaux résultats étaient une toxicité rénale et une opacité du cristallin (cataracte). Des résultats semblables ont été observés chez les animaux nouveaux-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) ou positifs (V79 screen). 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 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, à des fortes doses responsables d'une toxicité sévère, chez des femelles non surchargées en fer, une augmentation de l'incidence de troubles

squelettiques et de mort-nés chez le rat. Le déférasirox n'a pas eu d'effet sur la fertilité, ni sur les fonctions de la reproduction.

## **DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **Incompatibilités**

La dissolution n'est pas recommandée dans des boissons gazeuses en raison de la formation de mousse ni dans du lait en raison d'une lente dispersion.

### **Précautions particulières de conservation**

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

### **Liste I**

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière semestrielle (les établissements de transfusion sanguine autorisés à dispenser des médicaments dérivés du sang aux malades qui y sont traités, inclus). Renouvellement non restreint. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

**Exjade 125 mg** : EU/1/06/356/001 (2006, révisée 23.11.09) ; CIP : 376 951.1 – boîte de 28.  
Prix : 202,73 €.

**Exjade 500 mg** EU/1/06/356/005 (2006, révisée 23.11.09) ; CIP : 376 955.7 – boîte de 28.  
Prix : 752,95 €.

Remb. Séc. Soc. à 65 % - agréé Collect.

## **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Royaume-Uni

Représentant local :

**Novartis Pharma S.A.S**

2 et 4, rue Lionel Terray

92500 Rueil-Malmaison

Tél : 01.55.47.60.00

Information et Communication Médicales : Tél : 01.55.47.66.00

icm.phfr@novartis.com

*« Le fichier utilisé pour vous communiquer le présent document est déclaré auprès de la CNIL. En application des dispositions des articles 34 et suivants de la loi "Informatique et Libertés" du 6 janvier 1978 et de ses textes subséquents, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification auprès du Pharmacien Responsable de notre laboratoire ».*