RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

EXJADE® 250mg, **500 mg**.

2. COMPOSITION

Ingrédient	Quantité par comprimé dispersible (mg)	
Déférasirox	250 mg	**500 mg**
	250.0	**500.0**

Liste des excipients :

- Crospovidone
- Lactose monohydrate (200 mesh)
- Lactose monohydrate (séché par pulvérisation)
- Cellulose microstalline
- Povidone (K 30)
- Sodium lauryl sulfate
- Silice coloidale anhydre
- Stéarate de magnésium*
- Eau purifiée**

**Le stéarate de magnésium sous forme de poudre sèche est pulvérisé à la surface des poinçons au cours de l'étape de compression. Ainsi seulement des traces sont présentes au niveau de la composition du comprimé.*

***Eliminée au cours du traitement*

3. FORME PHARMACEUTIQUE ET PRESENTATION

Comprimés dispersibles. Boîte de 28.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement des hémosidéroses post-transfusionnelles.

Traitement de la surcharge en fer chronique nécessitant un traitement chélateur chez les patients à partir de 10 ans présentant une thalassémie non dépendante des transfusions.

4.2. Posologie et mode d'administration

Ajustement de la posologie/titration

Surcharge en fer post-transfusionnelle

Il est recommandé de doser la ferritine sérique une fois par mois et d'ajuster les doses d'Exjade par paliers de 5 à 10 mg/kg/jour tous les 3 à 6 mois. Des posologies allant jusqu'à 40 mg/kg/jour peuvent être envisagées chez les patients qui ne sont qu'insuffisamment contrôlés avec une dose de 30 mg/kg/jour (p. ex. ferritinémie constamment supérieure à 2500 µg/l sans montrer aucune tendance à la baisse).

Une posologie supérieure à 40 mg/kg/jour n'est pas recommandée car on ne dispose que d'une expérience limitée avec des doses supérieures à 40 mg/kg/jour.

Chez les patients présentant une ferritinémie qui a atteint la valeur cible (habituellement entre 500 et 1000 µg/l), des réductions de doses par paliers de 5 à 10 mg/kg doivent être envisagées pour maintenir la ferritinémie dans l'intervalle cible et minimiser le risque de surchélation (voir «Mise en garde spéciale et précautions d'emploi »).

Si la ferritinémie chute de façon persistante au-dessous de 500 µg/l, le traitement doit être interrompu. L'élimination urinaire du fer ne convient pas pour le contrôle du traitement (voir. « Propriétés Pharmacocinétiques»).

Comme lors du traitement avec d'autres chélateurs formant des complexes avec le fer, le risque de toxicité d'Exjade peut être accru si des doses trop élevées sont administrées à des patients présentant une faible charge en fer ou des taux sériques de ferritine qui ne sont que légèrement élevés (voir « Mise en garde spéciale et précautions d'emploi»).

Thalassémie non dépendante des transfusions

Il est recommandé de contrôler la ferritinémie tous les mois pour évaluer la réponse du patient au traitement et minimiser le risque d'une surchélation (voir « Mise en garde spéciale et précautions d'emploi»), et la concentration hépatique en fer (CHF) tous les 6 mois, si cette dernière est disponible. Une augmentation de la dose par paliers de 5 à 10 mg/kg doit être envisagée tous les 3 à 6 mois pendant le traitement si la CHF du patient est ≥ 7 mg Fe/g de poids sec ou si la ferritinémie est > 2000 microgrammes/l lors de 2 mesures espacées d'au moins 1 mois et si ces valeurs n'ont pas tendance à diminuer, et si le patient tolère bien le médicament. Il convient d'exclure les causes d'élévation de la ferritinémie autres qu'une surcharge en fer avant d'envisager une augmentation de la dose en raison d'une ferritine élevée.

Les posologies supérieures à 20 mg/kg ne sont pas recommandées, car on ne dispose d'aucune expérience à des doses plus élevées chez les patients atteints de syndromes thalassémiques non dépendants des transfusions.

Chez les patients chez qui la CHF n'est pas déterminée et la ferritinémie est ≤ 2000 microgrammes/l, la dose ne doit pas dépasser 10 mg/kg.

Chez les patients chez qui la dose a été augmentée à > 10 mg/kg, une réduction de la dose à 10 mg/kg ou moins est recommandée si la CHF est < 7 mg Fe/g de poids sec ou si la ferritinémie est ≤ 2000 microgrammes/l.

Le traitement doit être interrompu dès qu'un taux de fer satisfaisant dans l'organisme a été obtenu (CHF < 3 mg Fe/g de poids sec ou ferritinémie < 300 microgrammes/l). Le traitement doit être repris lorsque les contrôles cliniques mettent en évidence l'existence d'une surcharge en fer chronique.

Posologie usuelle

Surcharge en fer post-transfusionnelle

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. La décision d'utiliser un traitement chélateur du fer doit tenir compte du rapport bénéfice-risque individuel.

La dose initiale d'Exjade recommandée est de 20 mg/kg de poids corporel à prendre une fois par jour.

La prise d'Exjade doit se faire à jeun au moins 30 minutes avant le repas, idéalement toujours à la même heure.

Les comprimés doivent être délayés dans de l'eau, du jus de pomme non gazéifié ou du jus d'orange (100 à 200 ml) en mélangeant jusqu'à obtenir une suspension fine. Après la prise de la suspension, on rajoutera encore un peu d'eau ou de jus pour délayer et absorber les restes éventuels. Les comprimés ne doivent pas être mâchés, ni avalés sans être mis en suspension.

Il est recommandé, chez les patients recevant des transfusions sanguines régulières (plus de 8 unités de concentrés d'érythrocytes par an), de débuter le traitement par Exjade après la transfusion d'environ 20 unités de concentrés d'érythrocytes (correspond à environ 100 ml/kg) ainsi que lorsque les examens cliniques suggèrent l'existence d'une surcharge chronique en fer (une ferritinémie > 1000 µg/l ou une teneur en fer hépatique > 2 mg/g de poids sec).

Une dose initiale de 30 mg/kg/jour peut être envisagée chez les patients qui reçoivent plus de 14 ml/kg/mois de concentrés d'érythrocytes (à savoir plus de 4 unités/mois pour un adulte) et chez qui une réduction de la surcharge en fer est souhaitée.

Une dose initiale de 10 mg/kg/jour peut être envisagée chez les patients qui reçoivent moins de 7 ml/kg/mois de concentrés d'érythrocytes (à savoir moins de 2 unités/mois pour un adulte) et chez qui les réserves en fer de l'organisme ne doivent ni augmenter ni baisser.

Chez les patients déjà bien équilibrés avec un traitement par la déféroxamine, une dose initiale d'Exjade correspondant, en valeur absolue, à la moitié de la dose de déféroxamine devrait être envisagée (p. ex. un traitement par 40 mg/kg/jour de déféroxamine 5 jours par semaine (ou équivalent) pourrait être substitué par une dose journalière initiale de 20 mg/kg/jour d'Exjade).

Thalassémie non dépendante des transfusions

Un traitement chélateur ne doit être initié qu'en présence d'une surcharge en fer démontrée (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 privilégiée pour déterminer la surcharge en fer et elle doit être employée si elle est disponible. La prudence est de rigueur pendant le traitement chélateur afin de minimiser le risque de chélation excessive chez tous les patients traités.

La dose initiale recommandée d'Exjade est de 10 mg/kg de poids corporel une fois par jour.

Patients présentant des troubles de la fonction hépatique

La dose initiale doit être réduite à environ 50% chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B). Exjade ne doit pas être administré aux patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C).

La fonction hépatique doit être contrôlée avant le début du traitement, toutes les 2 semaines au cours du premier mois du traitement, puis chaque mois par la suite chez tous les patients (voir « Mise en garde spéciale et précautions d'emploi »).

Patients présentant des troubles de la fonction rénale

Exjade n'a pas été étudié chez les patients insuffisants rénaux. Exjade doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des taux sériques de créatinine élevés.

Pour la dose initiale, les mêmes recommandations que celles indiquées ci-dessus sont valables chez les patients insuffisants rénaux qui présentent une clairance de la créatinine ≥ 60 ml/min. Pour le contrôle de suivi et l'ajustement de la dose, voir « Mise en garde spéciale et précautions d'emploi ».

Patients âgés

Pas de recommandations particulières. Lors des études cliniques, les patients âgés ont développé des effets indésirables plus souvent que les patients plus jeunes. Ils doivent donc faire l'objet d'une surveillance attentive afin de déceler les effets indésirables susceptibles de nécessiter un ajustement posologique.

Enfants et adolescents

On ne dispose d'aucune expérience concernant le traitement des enfants < 10 ans atteints de thalassémie et ne nécessitant pas de transfusions.

En cas de surcharge en fer post-transfusionnelle, il convient de tenir compte des points suivants chez les enfants < 6 ans:

L'exposition des enfants âgés de 2 à < 6 ans est inférieure à celle des adultes. Par conséquent, des doses plus élevées que chez les adultes pourront éventuellement être nécessaires. La dose initiale doit toutefois être identique à celle des adultes et sera suivie d'une titration individuelle du dosage.

On ne dispose pas d'expérience en termes d'efficacité et de sécurité d'emploi du déférasirox chez les enfants de moins de 2 ans. Pour cette raison, un traitement n'est pas recommandé pour ce groupe d'âge (voir. «Propriétés Pharmacocinétique»).

Il est recommandé de contrôler la ferritinémie une fois par mois pour évaluer la réponse du patient au traitement et minimiser le risque d'une surchélation (voir « Mise en garde spéciale et précautions d'emploi»).

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité connue au principe actif ou à l'un des excipients.
- Clairance de la créatinine <60 ml/min.
- Patients atteints d'un SMD (syndrome myélodysplasique) à risque élevé et patients atteints d'autres maladies malignes hématologiques ou non hématologiques qui sont peu susceptibles de bénéficier d'un traitement par un chélateur en raison de la progression rapide de leur maladie.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La décision d'utiliser un traitement par un chélateur du fer doit tenir compte du rapport bénéfice-risque individuel (voir «Posologie et mode d'administration»).

Des événements tels qu'insuffisance rénale, hémorragies gastro-intestinales potentiellement fatales et décès sont survenus plus fréquemment chez les patients atteints de SMD (syndrome myélodysplasique) et chez les patients âgés que chez les patients plus jeunes sous traitement par Exjade. Étant donné que ces événements surviennent plus fréquemment chez les patients susmentionnés que chez les patients plus jeunes, il est difficile de conclure à un lien de causalité avec Exjade. Chez ces patients, le rapport bénéfice-risque devra être soigneusement évalué avant de commencer le traitement par un chélateur. Selon les directives relatives au SMD, un traitement par un chélateur du fer n'est recommandé que chez les patients nécessitant des transfusions régulières et présentant un risque de SMD faible et une espérance de vie supérieure à 1 an.

Des précautions doivent être observées lors d'un traitement par Exjade chez les patients souffrant de troubles congénitaux de la glucuronoconjugaison.

Reins

Au cours d'études cliniques, on a observé une augmentation dose-dépendante de la créatinine sérique chez une partie des patients traités par Exjade. Dans une de ces études cliniques, on a constaté, chez 38% des patients sous déférasirox (Exjade) et chez 14% des patients sous déféroxamine, une augmentation de la créatinine sérique de plus de 33% lors de deux mesures consécutives. Après la commercialisation d'Exjade, il a été fait état de cas d'insuffisance rénale aiguë (également des cas nécessitant une dialyse), d'issue parfois fatale.

Dans les cas avec issue fatale, si on ne peut pas totalement exclure qu'il y ait un lien entre Exjade et l'insuffisance rénale, il est toutefois probable que le décès de ces patients très malades soit une conséquence de leurs maladies sous-jacentes. Le fait qu'on ait observé une amélioration

de la fonction rénale après interruption du traitement dans la plupart des cas n'entraînant pas d'issue fatale suggère qu'il y a implication d'Exjade dans l'insuffisance rénale aiguë.

Il est recommandé de contrôler la créatinine sérique et/ou la clairance de la créatinine à deux reprises avant le début du traitement. Durant le premier mois de traitement, ou après une modification du traitement, il faut contrôler la créatinine sérique chaque semaine, puis chaque mois. On testera la protéinurie chaque mois. Les patients ayant une maladie rénale ou les patients sous médicaments pouvant affecter la fonction rénale peuvent présenter un risque élevé de complications.

Des cas de tubulopathie rénale sont survenus au cours d'un traitement par Exjade. La majorité de ces patients étaient des enfants et des adolescents présentant une bêta-thalassémie et une ferritinémie < 1500 microgrammes/l.

Si des particularités apparaissent pour les niveaux des marqueurs pour la fonction rénale tubulaire et/ou en cas d'indication clinique correspondante, une réduction de la dose ou une interruption du traitement peuvent être envisagées.

Des cas d'insuffisance rénale par nécrose tubulaire sont survenus au cours d'un traitement par Exjade.

La survenue d'une acidose métabolique a été rapportée au cours du traitement par Exjade après la commercialisation. La majorité de ces patients avaient une insuffisance rénale, une tubulopathie rénale (syndrome de Fanconi), une diarrhée ou des états dans lesquels un déséquilibre acido-basique était une complication éventuelle connue. Dans ces groupes de patients, l'équilibre acido-basique doit être contrôlé en cas d'indication clinique. Chez les patients développant une acidose métabolique, une interruption du traitement par Exjade doit être envisagée.

Chez les patients souffrant de diarrhées ou de vomissements, on veillera à une hydratation suffisante.

Chez les patients adultes, la dose d'Exjade peut être réduite de 10 mg/kg si la créatinine sérique augmente de façon non progressive de > 33% au-dessus de la valeur moyenne des deux mesures réalisées avant le début du traitement, lors de deux visites consécutives, et que ce changement ne peut pas être attribué à une autre cause.

On sera attentif au fait que dans des études cliniques, 11% des patients ont dû recourir à de tels ajustements posologiques en raison d'une augmentation de la créatinine sérique. Chez la plupart des patients chez qui il a fallu diminuer la dose, le taux de créatinine sérique n'est pas revenu à sa valeur initiale. Chez 60% des patients ayant diminué la dose, le taux de créatinine sérique est resté de > 33% plus élevé, sans augmentation ultérieure.

Si la créatinine sérique augmente de façon progressive, le traitement par Exjade sera interrompu. Le traitement sera également interrompu si l'élévation de la créatinine sérique reste supérieure à 33% ou si la clairance de la créatinine descend en dessous de la norme correspondant à l'âge du patient. La reprise du traitement par Exjade doit être considérée en fonction de la situation clinique individuelle.

Chez les enfants, la dose doit être réduite de 10 mg/kg si la créatinine sérique augmente au-dessus de la limite supérieure de la norme correspondant à l'âge lors de deux visites consécutives.

Foie

Exjade n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C).

Chez les patients traités par déférasirox, une augmentation des paramètres hépatiques a été observée. Le traitement par Exjade n'a été instauré que chez des patients dont les taux de transaminases hépatiques n'excédaient pas 5 fois la limite supérieure de la normale avant le début du traitement. De tels taux de transaminases n'ont pas eu d'influence sur la pharmacocinétique du déférasirox. Le déférasirox est éliminé essentiellement par glucuronoconjugaison et est métabolisé dans une très faible mesure (environ 8%) par les cytochromes P450 oxydatifs (voir « Propriétés Pharmacocinétique»).

Durant les études cliniques, une élévation des transaminases à plus de 10 fois la limite supérieure de la norme, indiquant une hépatite, a été occasionnellement observée (0,3%). Des cas de défaillance hépatique ont été rapportés après la mise sur le marché d'Exjade, dont quelques-uns ont eu une issue mortelle. Des formes graves accompagnées d'altérations de la conscience dans le cadre d'une encéphalopathie hyperammoniémique peuvent survenir chez les patients traités par déférasirox, en particulier les enfants. Il est recommandé de tenir compte de l'éventualité d'une encéphalopathie hyperammoniémique chez les patients ayant développé des altérations inexpliquées de l'état mental pendant le traitement par Exjade et de mesurer le taux d'ammoniac. Chez les patients présentant des pertes liquidiennes (telles que diarrhées ou vomissements), en particulier chez les enfants atteints de maladie aiguë, il convient de veiller à assurer un apport liquidien suffisant. La plupart des cas d'insuffisance hépatique sont apparus chez des patients présentant d'importantes comorbidités, y compris des maladies hépatiques chroniques préexistantes (incluant cirrhose du foie et hépatite C) ainsi qu'une défaillance multiorganique. Le rôle du déférasirox comme facteur contributif ou amplificateur ne peut pas être exclu (voir «Effets indésirables»).

Les transaminases sériques, la bilirubine et la phosphatase alcaline doivent être contrôlées avant le début du traitement, toutes les 2 semaines au cours du premier mois du traitement, puis chaque mois par la suite. En cas d'augmentation persistante et progressive des transaminases sériques attribuable à aucune autre cause, le traitement par Exjade sera interrompu. Une fois la cause de l'élévation anormale des valeurs des tests hépatiques établie ou après la normalisation des valeurs, on pourra envisager une reprise prudente du traitement par Exjade à faibles doses et avec une augmentation progressive de celles-ci.

Tableau 1 : Résumé de la surveillance de la sécurité recommandée

Examens	**Fréquence**
Créatinine sérique	À deux reprises avant le début du traitement. Une fois par semaine pendant le premier mois de traitement ou après modification de la dose (y compris en cas de changement de forme d'administration). Ensuite, une fois par mois
Clairance de la créatinine et/ou cystatine C plasmatique	Avant le début du traitement. Une fois par semaine pendant le premier mois de traitement ou après modification de la dose (y compris en cas de changement de forme d'administration). Ensuite, une fois par mois
Protéinurie	Avant le début du traitement. Ensuite, une fois par mois
Autres marqueurs de la fonction tubulaire rénale (p. ex. glycosurie chez les patients non diabétiques, diminution des taux sériques de potassium, de phosphate, de magnésium ou d'acide urique, phosphaturie, aminoacidurie)	Si nécessaire
Transaminases sériques, bilirubine, phosphatase alcaline	Avant le début du traitement. Toutes les 2 semaines pendant le premier mois de traitement. Ensuite, une fois par mois.
Test auditif et examen ophtalmologique	Avant le début du traitement. Ensuite, une fois par an.
Poids corporel, taille et développement sexuel	Avant le début du traitement. Une fois par an chez les patients pédiatriques.

Tractus gastro-intestinal

Des irritations gastro-intestinales peuvent apparaître pendant un traitement par Exjade. Des ulcères et des hémorragies dans la portion supérieure du tractus gastro-intestinal ont été rapportés chez des patients traités par Exjade, y compris chez l'enfant et l'adolescent. Des hémorragies gastro-intestinales d'issue fatale ont été rapportées dans de rares cas, en particulier chez des patients âgés présentant des maladies malignes hématologiques au stade avancé et/ou un faible taux de plaquettes. Des ulcères multiples ont été observés chez quelques patients

(voir «Effets indésirables»). Pendant un traitement par Exjade, les médecins et les patients doivent surveiller attentivement l'apparition de symptômes indiquant un ulcère gastro-intestinal ou une hémorragie. En cas d'ulcération ou d'hémorragie gastro-intestinales, il convient d'arrêter le traitement par Exjade, et des examens complémentaires et un traitement approprié doivent immédiatement être mis en place. Des rapports font état d'ulcères associés à une perforation gastro-intestinale (dont certains avec issue fatale).

Des cas de pancréatite aiguë sévère avec ou sans troubles biliaires sous-jacents documentés ont été observés.

La prudence est recommandée chez les patients prenant Exjade en association avec d'autres médicaments connus pour posséder un potentiel ulcérogène comme les AINS, les corticostéroïdes ou les bisphosphonates oraux, chez les patients sous anticoagulants et chez les patients présentant un taux de plaquettes $< 50 \times 10^9$/l (voir « Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions »).

Peau

Des cas de réactions indésirables cutanées sévères induites par les médicaments (severe cutaneous adverse reactions, SCARs) incluant le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la nécrolyse épidermique toxique (NET) et la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS), dont l'issue peut être fatale, ont été rapportés. Les patients doivent être informés des signes et symptômes de réactions cutanées sévères et être étroitement surveillés. Exjade doit être immédiatement arrêté en cas de suspicion de réactions indésirables cutanées sévères et ne plus être administré par la suite.

De rares cas d'érythème polymorphe ont été rapportés au cours du traitement par Exjade.

Des cas d'éruption cutanée ont été décrits sous Exjade. En cas d'éruption cutanée légère ou modérée, on peut poursuivre le traitement par Exjade sans modification des doses, car l'éruption cutanée régresse souvent spontanément. Une éruption cutanée sévère peut nécessiter l'interruption du traitement ; après la disparition de l'éruption, le traitement par Exjade peut être repris à faibles doses à augmenter progressivement.

Réactions d'hypersensibilité

De rares cas de réactions graves d'hypersensibilité (telles qu'anaphylaxie et angioedème) qui, dans la majeure partie des cas, sont survenus au cours du premier mois de traitement, ont été rapportés sous traitement par Exjade (voir « Effets indésirables »). En cas de réaction grave, il faut recourir aux mesures médicales appropriées habituelles et arrêter le traitement par Exjade. L'administration d'Exjade ne doit pas être renouvelée chez les patients ayant présenté des réactions d'hypersensibilité au déférasirox en raison d'un risque de choc anaphylactique.

Yeux et oreilles

Des troubles de l'audition (diminution de l'audition) et oculaires (opacification du cristallin) ont été rapportés sous traitement par Exjade (voir « Effets indésirables »). Un test de l'audition et un examen ophtalmologique avec examen du fond d'œil sont recommandés avant de

commencer un traitement par Exjade, puis à intervalles réguliers (tous les 12 mois). En cas d'apparition de troubles, on envisagera une réduction des doses ou l'arrêt du traitement.

Troubles hématologiques

Des cas de cytopénie ont été rapportés sous traitement par Exjade après sa commercialisation (non seulement par des annonces spontanées, mais aussi par des annonces faites lors d'essais cliniques) (voir « Effets indésirables »). La plupart de ces patients souffraient déjà de troubles hématologiques pouvant aller de pair avec une insuffisance médullaire. Le lien entre ces événements et le traitement par Exjade est incertain. La prise en charge clinique standard de tels troubles hématologiques exige de contrôler régulièrement la formule du sang périphérique. On envisagera l'interruption d'un traitement par Exjade chez des patients qui développent une cytopénie inexpliquée. La reprise du traitement par Exjade pourra être envisagée lorsque la cause de la cytopénie aura été expliquée et qu'on aura pu exclure avec une certitude suffisante tout lien avec Exjade.

Précautions générales

Comme sous tout traitement par des chélateurs du fer, le risque de toxicité d'Exjade peut être augmenté si des doses trop élevées sont administrées à des patients présentant une faible surcharge en fer ou dont la ferritinémie n'est que légèrement augmentée.

Il est conseillé de procéder à un contrôle mensuel de la ferritinémie pour évaluer la réponse des patients au traitement et éviter une surchélation. Pendant les phases de traitement à doses élevées et lorsque la ferritinémie est proche de la valeur cible, un contrôle étroit de la ferritinémie ainsi que des fonctions rénale et hépatique est recommandé. Dans ce contexte, une réduction posologique pour éviter une surchélation peut être envisagée (voir « Posologie et Mode d'administration »).

Par mesure de prudence générale, on procédera chez les patients pédiatriques à une mesure du poids et de la taille à intervalles réguliers (tous les 12 mois). Au cours du suivi des enfants pendant 5 ans réalisé dans le cadre d'études cliniques, Exjade n'a pas été associé à un retard de croissance.

Aucune donnée relative à la fréquence des crises de drépanocytose comparativement à un traitement non chélateur n'est disponible jusqu'à présent.

Exjade n'a pas été étudié chez des patients présentant une surcharge d'aluminium et ne sera pas utilisé pour cette indication.

Exjade ne doit pas être administré en association avec d'autres substances formant des complexes de fer (chélateurs), sauf si le praticien juge cela nécessaire après évaluation soigneuse du rapport bénéfice-risque. Un risque accru d'effets indésirables sous l'association d'Exjade et d'autres chélateurs ne peut être exclu sur la base des données existantes.

Les comprimés contiennent du lactose (1,1 mg de lactose par mg de déférasirox). Ce médicament n'est pas conseillé chez les patients souffrant de problèmes héréditaires rares

d'intolérance au galactose, d'un déficit total en lactase ou encore d'une malabsorption du glucose-galactose.

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

4.5. Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

L'administration concomitante d'Exjade et d'antiacides contenant de l'aluminium n'a pas été examinée de façon systématique. Bien que le déférasirox ait une affinité moindre pour l'aluminium que pour le fer, la prise, à moins de 2 heures d'intervalle, de comprimés d'Exjade et d'antiacides contenant de l'aluminium est à éviter.

Une étude menée chez des sujets sains a montré une diminution de 17% de l'exposition au midazolam (un substrat du CYP3A4) lors de l'administration concomitante d'Exjade et de midazolam. Cet effet peut être plus prononcé en pratique clinique. En conséquence, parce qu'une diminution de l'effet est possible, la prudence est aussi recommandée lorsque le déférasirox est administré en association avec d'autres substances métabolisées par le CYP3A4 (p. ex. ciclosporine, simvastatine, contraceptifs hormonaux).

Lors d'une inhibition de la réabsorption par la cholestyramine, l'exposition au déférasirox est diminuée de 45%.

Au cours d'une autre étude conduite auprès de sujets sains, l'administration concomitante d'Exjade (doses répétées de 30 mg/kg) et de répaglinide (dose unique de 0,5 mg), un substrat du CYP2C8, a conduit pour le répaglinide à une augmentation de l'ASC de 131% (IC à 90%: 103%–164%) et de la C_{max} de 62% (IC à 90%: 42%–84%). Lors de l'administration concomitante d'Exjade et de répaglinide, la glycémie doit être étroitement surveillée. La prudence est de rigueur lors de l'association d'Exjade avec d'autres substrats du CYP2C8 comme p. ex. le paclitaxel.

Dans une étude menée chez des sujets sains adultes, l'administration concomitante d'Exjade (dose répétée de 30 mg/kg/jour) et de théophylline, un substrat du CYP1A2, (dose unique de 120 mg) a entraîné une augmentation de l'ASC de la théophylline de 84% (IC à 90%: 73%–95%). Lors d'une l'administration concomitante d'Exjade et de théophylline, la concentration de la théophylline doit être surveillée et une réduction de la dose de la théophylline doit être envisagée. Des interactions entre Exjade et d'autres substrats du CYP1A2 sont possibles.

Inducteurs enzymatiques

Au cours d'une étude conduite auprès de sujets sains, l'administration concomitante d'Exjade (dose unique de 30 mg/kg) et de rifampicine (doses répétées de 600 mg/jour), un puissant inducteur de l'UDP-glucuronosyltransférase (UGT), a conduit à une diminution de l'exposition au déférasirox de 44% (IC à 90%: 37%–51%). Par conséquent, l'administration concomitante d'Exjade et de puissants inducteurs de l'UGT (comme p. ex. la rifampicine, la phénytoïne, le phénobarbital et le ritonavir) peuvent conduire à une efficacité diminuée d'Exjade et une

augmentation de la posologie d'Exjade doit alors être prise en considération en fonction de la réponse au traitement.

Autres interactions

Les interactions entre Exjade et les produits de contraste contenant du gallium n'ont pas été étudiées. Il est connu que des examens d'imagerie au gallium 67 peuvent être faussés par le chélateur du fer déféroxamine, qui fixe aussi le gallium 67. Il est recommandé d'interrompre le traitement par Exjade au moins 5 jours avant une scintigraphie au gallium 67.

On n'a pas constaté d'interaction entre Exjade et la digoxine.

L'administration concomitante d'Exjade et de vitamine C n'a pas été testée de façon systématique.

L'administration concomitante d'Exjade et de médicaments connus pour posséder un potentiel ulcérogène comme les AINS, les corticostéroïdes ou les bisphosphonates oraux peut augmenter le risque d'irritations gastro-intestinales, de même qu'une administration à des patients sous anticoagulants (voir « Mise en garde spéciale et précautions d'emploi»).

Effet d'Exjade sur d'autres médicaments

Interaction avec le busulfan

D'après des rapports bibliographiques, l'administration concomitante de déférasirox et de busulfan a entraîné une augmentation de l'exposition au busulfan (ASC). L'augmentation de l'ASC est comprise entre 40% et 150%. Le mécanisme d'interaction n'est pas clair. La prudence est de mise en cas d'administration concomitante de déférasirox et de busulfan et la concentration de busulfan dans le sang doit être surveillée.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

On ne dispose pas d'études cliniques contrôlées sur l'administration de déférasirox durant la grossesse. L'expérimentation animale a mis en évidence une certaine toxicité sur la fonction reproductrice lors de l'administration de doses toxiques à la femelle. On recommande, par mesure de prudence, de n'utiliser Exjade durant la grossesse que dans des situations d'absolue nécessité.

Allaitement

Dans les études effectuées chez l'animal, le déférasirox passe rapidement et en quantités importantes dans le lait maternel.

Aucun effet n'a cependant été mis en évidence chez les descendants. On ignore si le déférasirox passe dans le lait maternel de la femme. L'allaitement durant la prise d'Exjade est déconseillé.

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

Aucune étude n'a été effectuée pour examiner les effets sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines. Les patients souffrant de vertiges, un effet indésirable occasionnel, doivent faire preuve de prudence lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines (voir « Effets indésirables »).

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables rapportés le plus fréquemment sous traitement à long terme par Exjade chez les adultes et les enfants étaient des troubles gastro-intestinaux chez environ 26% (essentiellement des nausées, des vomissements, des diarrhées et des douleurs abdominales) et des éruptions cutanées chez environ 7% des patients. Ces réactions sont dose-dépendantes, en règle générale d'intensité légère à modérée, habituellement passagères et régressant le plus souvent spontanément malgré la poursuite du traitement d'Exjade. Une légère augmentation non progressive de la créatinine sérique, le plus souvent dans les limites de la norme, survient chez environ 36% des patients. Elle est dose-dépendante, régresse souvent spontanément et peut parfois être atténuée par une réduction de la posologie (voir « Mise en garde spéciale et précautions d'emploi »).

Une augmentation des transaminases hépatiques a été observée chez environ 2% des patients. Cette augmentation n'était pas dose-dépendante et la plupart de ces patients présentaient déjà des transaminases augmentées avant le début du traitement par Exjade. Une augmentation des transaminases à plus de 10 fois la limite supérieure de la norme, indiquant une hépatite, est survenue occasionnellement (0,3%). Des cas d'insuffisance hépatique ont été rapportés après la mise sur le marché d'Exjade. La plupart des cas d'insuffisance hépatique sont apparus chez des patients présentant d'importantes comorbidités, y compris une cirrhose du foie ou une défaillance multiorganique, et une issue fatale a été décrite dans certains cas.

Comme avec d'autres chélateurs du fer, des cas de perte d'audition dans la plage des hautes fréquences et d'opacifications du cristallin (cataracte précoce) sont occasionnellement survenus sous Exjade (voir « Mise en garde spéciale et précautions d'emploi »).

Lors d'une étude observationnelle de 5 ans, 267 enfants de 2 à moins de 6 ans (à l'inclusion) ayant une surcharge en fer post-transfusionnelle ont été traités par déférasirox. Il n'y a été observé aucun événement indésirable (EI) ni d'anomalie dans les tests de laboratoire inconnus jusqu'alors. Les événements indésirables les plus fréquents pour lesquels un lien avec le traitement a été suspecté était une élévation des ALAT/SGPT (21,1%), une élévation des ASAT/SGOT, (11,9%), des vomissements (5,4%), des éruptions cutanées (5,0%), une augmentation des taux de créatinine sérique (3,8%), des douleurs abdominales (3,1%) et de la diarrhée (1,9%).

Les effets indésirables suivants ont été rapportés après un traitement par Exjade dans le cadre des essais cliniques. Les effets indésirables figurent dans la liste ci-dessous par ordre de fréquence décroissante: très fréquents (≥ 1/10); fréquents (≥ 1/100 à < 1/10); occasionnels (≥ 1/1000 à < 1/100), rares (≥ 1/10 000 à < 1/1000), très rares (< 1/10 000).

À l'intérieur d'une classe de fréquence, les effets indésirables sont répertoriés par ordre de fréquence décroissante.

Effets indésirables issus des essais cliniques:

Troubles psychiatriques

- Occasionnels: anxiété, troubles du sommeil.

Affections du système nerveux

- Fréquents: céphalée.
- Occasionnels: vertiges.

Affections oculaires

- Occasionnels: cataracte, maculopathie.
- Rares: névrite optique.

Affections de l'oreille et du labyrinthe

- Occasionnels: surdité.

Affections gastro-intestinales

- Fréquents: diarrhées, constipation, vomissements, nausées, douleurs abdominales, ballonnements, dyspepsie.
- Occasionnels: hémorragies gastro-intestinales, ulcères gastriques (y compris ulcères multiples), ulcères duodénaux, gastrite, douleur du larynx, pancréatite aiguë.
- Rares: œsophagite.

Affections hépatobiliaires

- Fréquents: augmentation des transaminases.
- Occasionnels: hépatite, cholélithiase.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

- Fréquents: éruptions cutanées, prurit.
- Occasionnels: troubles pigmentaires.
- Rares: érythème multiforme, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS).

Affections du rein et des voies urinaires

- Fréquents: protéinurie, élévation du taux de créatinine sérique (> LSN, mais < 2 × LSN).
- Occasionnels: maladie tubulaire rénale (syndrome de Fanconi).

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

- Occasionnels: fièvre, œdèmes, fatigue.

Les effets indésirables annoncés spontanément sont rapportés volontairement, ce qui fait qu'il n'est pas toujours possible de déterminer avec précision la fréquence ou le lien causal avec le traitement.

Effets indésirables après commercialisation:

Affections hématologiques et du système lymphatique

Lors de traitement par Exjade, après sa commercialisation, il a été fait état de cas de cytopénies, y compris neutropénies, thrombopénies et pancytopénies ainsi que d'anémies aggravées (non seulement par des annonces spontanées, mais aussi par des déclarations issues des essais cliniques). La plupart de ces patients souffraient déjà de troubles hématologiques qui sont souvent liés à une insuffisance médullaire (voir « Mise en garde spéciale et précautions d'emploi »). Le lien entre ces événements et le traitement par Exjade est incertain.

Affections du système immunitaire

- Réactions d'hypersensibilité (y compris réaction anaphylactique, angioedème, urticaire).

Troubles gastro-intestinaux

- Perforation gastro-intestinale.

Affections hépatobiliaires

- Insuffisance hépatique.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

- Syndrome de Stevens-Johnson, vascularite causée par une hypersensibilité, urticaire, alopécie, nécrolyse épidermique toxique.

Affections du rein et des voies urinaires

- Nécrose tubulaire rénale.

Des cas d'insuffisance rénale aiguë, parfois avec issue fatale, ont été décrits (voir «Mise en garde spéciale et précautions d'emploi»), néphrite tubulo-interstitielle.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

- Des cas d'acidose métabolique ont été rapportés au cours du traitement par Exjade, le plus souvent chez des patients atteints d'insuffisance rénale, de maladie tubulaire rénale (syndrome de Fanconi), ou de diarrhée (voir «Mise en garde spéciale et précautions d'emploi»).

Population pédiatrique

Des cas de tubulopathie rénale sont survenus au cours d'un traitement par Exjade. La plupart de ces patients étaient des enfants et des adolescents présentant une bêta-thalassémie et une ferritinémie < 1500 microgrammes/l.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : l'Agence Marocaine du Médicament et des Produits de Santé (AMMPS) -Site internet :https://ammps.gov.ma/

4.9. Surdosage

Des doses uniques pouvant atteindre 40 mg/kg chez des personnes en bonne santé ont été bien tolérées.

Signes et symptômes

Les signes précoces de surdosage aigu comprennent des effets gastro-intestinaux comme des douleurs abdominales, des diarrhées, des nausées et des vomissements. Des affections du foie et des reins ont été signalées dont des cas d'augmentation des enzymes hépatiques ou de la créatinine qui ont régressé après la fin du traitement. Une dose unique de 90 mg/kg administrée par erreur a entraîné un syndrome de Fanconi qui a fini par être éliminé après le traitement.

Traitement

Il n'existe pas d'antidote spécifique au déférasirox. Des mesures standard pour le traitement d'un surdosage (p. ex. déclenchement de vomissements ou lavage d'estomac) ainsi qu'un traitement symptomatique, dans la mesure où ceci est judicieux d'un point de vue médical, peuvent être indiqués.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

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 à trois chaînes, fixant le fer avec une haute affinité, dans une proportion de 2:1.

Pharmacodynamique

Le déférasirox favorise l'excrétion du fer par la bile. Le déférasirox a une affinité plus faible pour l'aluminium et une affinité beaucoup plus faible pour le zinc et le cuivre.

Exjade a conduit à des résultats similaires chez les patients présentant une hémosidérose post-transfusionnelle dans le cadre de différentes maladies sous-jacentes telles que bêta-thalassémie, drépanocytose, syndrome myélodysplasique ou anémie de Blackfan-Diamond.

Efficacité clinique

Chez les adultes et les patients pédiatriques atteints d'une bêta-thalassémie et recevant fréquemment des transfusions sanguines, l'administration quotidienne d'Exjade à raison de 20 et 30 mg/kg durant un an a entraîné une diminution du fer total contenu dans l'organisme; par rapport à la concentration de fer dans le foie, il a diminué en moyenne de respectivement 0,4 et 8,9 mg Fe/g de tissu hépatique (poids sec du matériel de biopsie) et la ferritinémie de respectivement 36 et 926 µg/l en moyenne. Le quotient «excrétion du fer: apport de fer» était le suivant: 1,02 (bilan de fer équilibré) et 1,67 (élimination du fer), respectivement. L'évolution de la ferritinémie peut être utilisée comme indicateur de la réponse au traitement.

Chez les patients qui présentaient une surcharge en fer (augmentation du fer hépatique) et une fonction cardiaque normale au début de l'étude (114 patients atteints de sidérose cardiaque), la concentration de fer dans le cœur (mesurée par IRM en T2) était diminuée après 1 an de traitement et a baissé continuellement pendant les 3 ans du traitement par Exjade.

Chez les patients présentant une thalassémie non dépendante des transfusions et une surcharge en fer, le traitement par une dose de 10 mg/kg/jour d'Exjade pendant un an a réduit la concentration hépatique en fer (CHF) moyenne de 3,80 mg Fe/g de poids sec par rapport à la valeur initiale, tandis qu'une augmentation de 0,38 mg Fe/g de poids sec a été observée chez les patients ayant reçu le placebo. En outre, une réduction de la ferritinémie moyenne de 222 µg/l a été observée.

Une étude randomisée, contrôlée par placebo a été menée sur 225 patients atteints d'un SMD (risque faible/risque intermédiaire 1) et avec une surcharge en fer post-transfusionnelle. Sur ces patients, 149 ont été traités par le déférasirox tandis que 76 patients ont reçu un placebo. Les résultats de l'étude (hazard ratio 0,64 (IC à 95%: 0,42, 0,96)) suggèrent qu'il existe une influence positive du déférasirox sur la survie sans événement (SSE). (la SSE était un critère d'évaluation associé qui était défini comme la mort, l'aggravation de la fonction cardiaque, une hospitalisation en raison d'une insuffisance cardiaque décompensée, une atteinte de la fonction hépatique, une cirrhose du foie ou une progression vers une leucémie aiguë, selon l'événement survenu en premier.)

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après la prise orale, le déférasirox est résorbé et atteint un pic plasmatique (t_{max}) avec un temps médian de 1,5 à 4 heures. La biodisponibilité absolue (ASC) du déférasirox des comprimés d'Exjade est de 73,5 ± 12,8%. L'exposition totale (ASC) était environ deux fois plus élevée lorsque Exjade était pris au cours d'un petit-déjeuner riche en lipides (teneur en lipides > 50% des calories) et environ 50% plus élevée s'il était pris en même temps qu'un petit-déjeuner standard. Lorsque le déférasirox était pris 30 minutes avant un repas ayant une teneur normale ou élevée en lipides, sa biodisponibilité (ASC) était modérément augmentée (de 13 à 25%). L'exposition totale (ASC) au déférasirox après la mise en suspension des comprimés dans du jus d'orange ou du jus de pomme était équivalente à l'exposition après la mise en suspension dans de l'eau (rapports relatifs de l'ASC: respectivement 103% et 90%).

Distribution

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

Métabolisme

La glucuronoconjugaison, suivie d'une excrétion biliaire, constitue la principale voie du métabolisme du déférasirox. Le déférasirox est glucuronidé principalement par l'UGT1A1 et dans une moindre mesure par l'UGT1A3. Le métabolisme (oxydatif) du déférasirox catalysé par le CYP450 semble n'avoir qu'une importance mineure. Une déconjugaison des glucuronides dans l'intestin avec réabsorption consécutive (circulation entéro-hépatique) se produit vraisemblablement. Dans une étude conduite chez des volontaires sains, l'administration de cholestyramine a entraîné une diminution de l'exposition (ASC) au déférasirox de 45% après l'administration d'une dose unique de déférasirox.

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, 6% sous forme de déférasirox hydroxylé). La demi-vie d'élimination terminale ($t_{1/2}$) est de 8 à 16 heures.

Linéarité/non-linéarité

La pharmacocinétique du déférasirox n'est pas proportionnelle à la dose.

La Cmax et l'ASC0–24h du déférasirox augmentent à l'état d'équilibre de façon pratiquement linéaire avec la dose.

Après l'administration de plusieurs doses, l'exposition a augmenté d'un facteur d'accumulation de 1,3 à 2,3.

Cinétique pour certains groupes de patients

Chez les personnes de sexe féminin, la clairance apparente du déférasirox n'était pas cliniquement significativement différente par rapport aux personnes de sexe masculin.

Troubles des fonctions hépatiques et rénale

Le comportement pharmacocinétique du déférasirox n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale.

L'ASC moyenne du déférasirox a été augmentée de 16% chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A) et de 76% chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) par rapport à l'ASC observée chez 6 sujets présentant une fonction hépatique normale.

La Cmax moyenne du déférasirox a été augmentée de 22% chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée par rapport à la Cmax observée chez les sujets présentant une

fonction hépatique normale. Les effets en cas d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C) n'ont été évalués que chez un sujet.

Patients âgés

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

Enfants et adolescents

L'exposition totale était plus faible chez les adolescents (12 à 18 ans) et les enfants (2 à 11 ans) que chez les adultes après l'administration d'une dose unique et de doses répétées de déférasirox. Chez les enfants de moins de 6 ans, l'exposition correspondait à environ 50% de celle de l'adulte.

5.3. Données de sécurité préclinique

Toxicité à long terme (ou toxicité en cas d'administration répétée)

Les principaux résultats après traitement à long terme étaient une néphrotoxicité, des modifications des voies biliaires et une opacification du cristallin (cataracte). Chez les animaux nouveau-nés et jeunes, les résultats observés étaient similaires.

Mutagénicité

Les résultats d'études de génotoxicité *in vitro* ont été soit négatifs (test de Ames, test d'aberration chromosomique dans les lymphocytes humains), soit positifs (V79 Screen).

Carcinogénicité

In vivo, les doses létales de déférasirox ont provoqué la formation de micronoyaux dans la moelle osseuse des rats sans surcharge ferrique. Les rats préalablement surchargés en fer n'ont toutefois présenté de tels effets cytotoxiques ni dans le foie ni dans la moelle osseuse. Une étude de deux ans réalisée chez le rat et une autre de six mois réalisée chez la souris transgénique hétérozygote p53+/- n'ont pas mis en évidence d'effet carcinogène du déférasirox.

Toxicité sur la reproduction

La toxicité potentielle sur la fonction de reproduction a été étudiée chez le rat et le lapin. Le déférasirox n'était pas tératogène, mais il a entraîné à fortes doses, très toxiques pour les 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'autres effets sur la fertilité ni sur la fonction de reproduction.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Incompatibilités

La dispersion dans des boissons gazeuses ou dans du lait n'est pas conseillée en raison de la formation de mousse et d'un ralentissement de la dispersion.

6.2. Durée de conservation

36 mois

6.3. Précautions particulières de conservation et de manipulation

Stabilité

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention « EXP» sur l'emballage.

Remarque concernant le stockage

Exjade doit être conservé dans son emballage original à l'abri de l'humidité et pas au-dessus de 30 °C.

Les médicaments doivent être tenus hors de la portée et de la vue des enfants.

6.4. Nature du conditionnement primaire

Comprimés sous blister en PVC/PE/PVDC

7. CONDITION DE PRESCRIPTION ET DELIVRANCE

Tableau A (liste I)

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché au Maroc : NOVATIS PHARMA MAROC S.A

Date de publication : Septembre 2026