RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Jadenu® 90 mg et **180 mg**, 360 mg

Comprimé pelliculé

2. COMPOSITION

JADENU 90 mg :

Déférasirox.....90mg

Liste des excipients :

- Cellulose microcristalline
- Crospovidone
- Povidone K30
- Stéarate de magnésium
- Colloidal silicon dioxide
- Poloxamer

Enrobage

- Opadry bleu 00F105007

Composition d'enrobage

- Hydroxy propy methycellulose 2910 /Hypromellose
- Dioxide Titanium
- Polyethyléne glycol 4000 /Macrogol 4000
- Talc
- FD&C Blue /Indigo carmine aluminium lake

JADENU 180 mg :

Déférasirox.....180mg

Liste des excipients :

- Cellulose microcristalline
- Crospovidone
- Povidone K30
- Stéarate de magnésium
- Colloidal silicon dioxide
- Poloxamer

Enrobage

- Opadry bleu 00F105009

Composition d'enrobage

- Hydroxy propy methycellulose 2910 /Hypromellose
- Dioxide Titanium
- Polyethyléne glycol 4000 /Macrogol 4000
- Talc
- FD&C Blue /Indigo carmine aluminium lake

JADENU 360 mg :

Déférasirox.....360mg

Liste des excipients :

- Cellulose microcristalline
- Crospovidone
- Povidone K30
- Stéarate de magnésium
- Colloidal silicon dioxide
- Poloxamer

Enrobage

- Opadry bleu 00F105003

Composition d'enrobage :

- Hydroxy propy methycellulose 2910 /Hypromellose
- Dioxide Titanium
- Polyethyléne glycol 4000 /Macrogol 4000
- Talc
- FD&C Blue /Indigo carmine aluminium lake

3. FORME PHARMACEUTIQUE ET PRÉSENTATION

Comprimés pelliculés à 90 mg, 180 mg, 360 mg de déférasirox. Boîtes de 30

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 conseillé de doser la ferritine sérique une fois par mois et d'adapter les doses de Jadenu selon les besoins tous les 3 à 6 mois en fonction de l'évolution de la ferritine sérique. L'ajustement de la dose peut être effectué par paliers de 3,5 à 7 mg/kg et doit être déterminé individuellement selon la réponse du patient et les objectifs thérapeutiques (maintien ou réduction de la charge en fer). Des posologies allant jusqu'à 28 mg/kg/jour peuvent être envisagées chez les patients qui ne sont qu'insuffisamment contrôlés avec une dose de 21 mg/kg (p. ex. taux sérique de ferritine constamment supérieur à 2500 µg/l sans montrer aucune tendance à la baisse). Une posologie supérieure à 28 mg/kg/jour n'est pas recommandée, car on ne dispose que d'une expérience limitée avec des doses supérieures à 28 mg/kg/jour.

Chez les patients présentant des taux sériques de ferritine qui ont atteint la valeur cible (à savoir entre 500 et 1000 µg/l), des réductions posologiques par paliers de 3,5 à 7 mg/kg doivent être envisagées pour maintenir ces taux sériques de ferritine dans l'intervalle cible et minimiser le risque de surchélation (cf. «Mises en garde et précautions»).

Si la ferritine sérique chute de façon persistante au-dessous de 500 µg/l, on envisagera l'interruption du traitement. Comme lors du traitement avec d'autres chélateurs formant des complexes avec le fer, le risque de toxicité de Jadenu 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 (cf. «Mises en garde et précautions»).

Thalassémie non dépendante des transfusions

Il est recommandé de contrôler la ferritine sérique une fois par mois pour évaluer la réponse du patient à la thérapie et minimiser le risque d'une surchélation (cf. «Mises en garde et précautions») et la CHF tous les 6 mois, si cette dernière est disponible. Une augmentation de la dose par paliers de 3,5 à 7 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 ferritine sérique est constamment > 2000 µg/l et que ces valeurs n'ont pas tendance à diminuer, dans la mesure où le patient tolère bien le médicament. Les posologies supérieures à 14 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 dont la CHF n'a pas été déterminée et chez qui la ferritine sérique est ≤ 2000 µg/l, la dose ne doit pas dépasser 7 mg/kg.

Chez les patients dont la dose a été augmentée à > 7 mg/kg, une réduction de la dose à 7 mg/kg ou moins est recommandée si la CHF est < 7 mg Fe/g de poids sec ou si la ferritine sérique est ≤ 2000 µg/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 ferritine sérique < 300 µg/l). Le traitement doit être repris lorsque les contrôles cliniques mettent en évidence l'existence d'une surcharge en fer chronique.

Instauration du traitement

Surcharge en fer post-transfusionnelle

La dose initiale recommandée de Jadenu est de 14 mg/kg de poids corporel.

Une dose journalière initiale de 21 mg/kg/jour peut être envisagée pour des patients qui reçoivent plus de 14 ml/kg/mois de concentrés érythrocytaires (à savoir plus de 4 unités/mois chez un adulte) et chez qui une réduction de la surcharge en fer existante est souhaitée.

Une dose journalière initiale de 7 mg/kg/jour peut être envisagée pour des patients qui reçoivent moins de 7 ml/kg/mois de concentrés érythrocytaires (à savoir moins de 2 unités/mois chez un adulte) et chez qui les réserves en fer de l'organisme ne doivent ni augmenter ni baisser. Chez les patients qui sont déjà bien équilibrés par un traitement par la déféroxamine, une dose initiale de Jadenu correspondant, en valeur absolue, au tiers de la dose de déféroxamine pourrait être envisagée (p. ex. un traitement par 40 mg/kg/jour de déféroxamine 5 jours par semaine [ou équivalent] pourrait être remplacé par une dose initiale de 14 mg/kg/jour de Jadenu).

Thalassémie non dépendante des transfusions

La dose initiale recommandée de Jadenu est de 7 mg/kg de poids corporel par jour.

Posologie usuelle

Surcharge en fer post-transfusionnelle

Il est recommandé de débuter le traitement par Jadenu après la transfusion d'environ 20 unités (environ 100 ml/kg) de concentrés érythrocytaires ou lorsque les contrôles cliniques suggèrent l'existence d'une surcharge chronique en fer (p. ex. une ferritine sérique > 1000 µg/l). La dose (en mg/kg) doit être calculée et arrondie à la taille de comprimé entier la plus près.

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 devrait tenir compte du rapport bénéfice/risque individuel.

Jadenu comprimés pelliculés est une formulation au dosage ajusté de déférasirox avec une biodisponibilité plus élevée que celle de la formulation d'Exjade comprimés dispersibles (cf. «Pharmacocinétique»). Pour les patients dont le traitement chélateur actuel par Exjade comprimés dispersibles va être remplacé par Jadenu, la dose de Jadenu doit par conséquent être 30% plus basse que la dose d'Exjade et arrondie au comprimé entier le plus près. Les posologies correspondantes des deux formulations sont indiquées dans le tableau 1.

Tableau 1 Comparaison de la posologie entre les comprimés pelliculés et les comprimés dispersibles (surcharge en fer post-transfusionnelle)

	JADENU Comprimé pelliculé	EXJADE Comprimé dispersible
Dose initiale	14 mg/kg/jour	20 mg/kg/jour
Dose initiale alternative	7 mg/kg/jour	10 mg/kg/jour

	JADENU Comprimé pelliculé	EXJADE Comprimé dispersible
	21 mg/kg/jour	30 mg/kg/jour
Paliers d'ajustement	3,5–7 mg/kg	5–10 mg/kg
Dose maximale	28 mg/kg/jour	40 mg/kg/jour

Pour les patients dont le traitement chélateur actuel par Jadenu va être remplacé par Exjade, la dose d'Exjade doit par conséquent être 40% plus élevée que la dose de Jadenu et arrondie au comprimé dispersible entier le plus près.

Thalassémie non dépendante des transfusions

Un traitement chélateur ne doit être instauré qu'en présence d'une surcharge en fer démontrée (concentration hépatique en fer [CHF] ≥ 5 mg Fe/g de poids sec ou ferritine sérique persistante > 800 µg/l). La mesure de la CHF est la méthode privilégiée pour déterminer la surcharge en fer et doit toujours être employée si elle est disponible. La prudence est de rigueur pendant le traitement chélateur chez les patients dont la CHF n'a pas été mesurée, afin de minimiser le risque de chélation excessive.

Jadenu comprimés pelliculés est une formulation au dosage ajusté de déférasirox avec une biodisponibilité plus élevée que celle de la formulation d'Exjade comprimés dispersibles (cf. «Pharmacocinétique»). Pour les patients dont le traitement chélateur actuel par Exjade comprimés dispersibles va être remplacé par Jadenu, la dose de Jadenu doit par conséquent être 30% plus basse que la dose d'Exjade et arrondie au comprimé entier le plus près.

Les posologies correspondantes des deux formulations sont indiquées dans le tableau 2.

Tableau 2 Comparaison de la posologie entre les comprimés pelliculés et les comprimés dispersibles (NTDT)

	JADENU Comprimé pelliculé	EXJADE Comprimé dispersible
Dose initiale	7 mg/kg/jour	10 mg/kg/jour
Paliers d'ajustement	3,5–7 mg/kg	5–10 mg/kg
Dose maximale	14 mg/kg/jour	20 mg/kg/jour

Pour les patients dont le traitement chélateur actuel par Jadenu va être remplacé par Exjade, la dose d'Exjade doit par conséquent être 40% plus élevée que la dose de Jadenu et arrondie au comprimé dispersible entier le plus près.

Patients présentant des troubles de la fonction hépatique

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

La fonction hépatique devrait 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 (cf. «Mises en garde et précautions»).

Patients présentant des troubles de la fonction rénale

Jadenu n'a pas été étudié chez les patients insuffisants rénaux. Jadenu doit être utilisé avec prudence chez les patients avec une créatinine sérique élevée.

Chez les patients insuffisants rénaux qui présentent une clairance de la créatinine ≥ 60 ml/min, les mêmes doses initiales que celles indiquées ci-dessus sont valables. Pour le contrôle de suivi et l'ajustement de la dose, cf. «Mises en garde et précautions».

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 chez les enfants de moins de 2 ans. Pour cette raison, un traitement n'est pas recommandé pour ce groupe d'âge (cf. «Pharmacocinétique»).

Il est recommandé de contrôler la ferritine sérique une fois par mois pour évaluer la réponse du patient à la thérapie et minimiser le risque d'une surchélation (cf. «Mises en garde et précautions»).

Mode d'administration

Voie orale. Les comprimés pelliculés doivent être avalés sans être croqués avec un peu d'eau.

Chez les patients qui ne sont pas en mesure d'avaler les comprimés entiers, Jadenu peut être administré en écrasant les comprimés et en saupoudrant la totalité de la dose sur des aliments mous (p. ex. un yaourt ou de la compote de pommes). La dose doit être prise immédiatement et intégralement et ne doit pas être conservée pour une utilisation ultérieure.

Jadenu doit être pris une fois par jour, de préférence à la même heure tous les jours. Il peut être pris à jeun ou avec un repas léger (cf. «Pharmacocinétique»).

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 (cf. «Posologie/mode d'emploi»).

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 traités par le déférasirox. Etant 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 le déférasirox. 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 Jadenu chez les patients présentant un déficit en glucuronidase d'origine génétique.

Reins

Au cours d'études cliniques, on a observé une augmentation dose-dépendante de la créatinine sérique chez une partie des patients traités par le déférasirox. Dans une de ces études cliniques, on a constaté, chez 38% des patients sous déférasirox et chez 14% des patients sous déféroxamine, une augmentation de la créatinine sérique de > 33% lors de deux mesures consécutives. Après la commercialisation du déférasirox, 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 le déférasirox et la perturbation de la fonction rénale, il est toutefois probable que le décès de ces patients très malades soit une conséquence de leurs maladies de base. 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 du déférasirox 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 insuffisants rénaux et 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 le déférasirox. La plupart de ces patients étaient des enfants et des adolescents présentant une bêta-thalassémie et un taux sérique de ferritine < 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 posologique ou une interruption du traitement peut être envisagée.

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

La survenue d'une acidose métabolique a été rapportée au cours du traitement par le déférasirox après la commercialisation. La plupart 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, un arrêt du traitement par Jadenu doit être envisagé.

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

Chez les patients adultes, la dose journalière de Jadenu peut être réduite de 7 mg/kg si la créatinine sérique augmente de façon non progressive de > 33% au-dessus de la valeur moyenne des deux mesures réalisées avant traitement, lors de deux visites consécutives, et que ce changement ne peut pas être attribué à une autre cause (cf. «Posologie/Mode d'emploi»). Chez les enfants et les adolescents, la dose doit être réduite de 7 mg/kg si la créatinine sérique augmente au-dessus de la limite supérieure de la norme pour l'âge lors de deux visites consécutives.

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 Jadenu sera interrompu. Le traitement par Jadenu sera également interrompu si la créatinine sérique reste à un niveau supérieur à 33% ou si la clairance de la créatinine descend en dessous de la norme pour l'âge du patient. La reprise du traitement doit être considérée en fonction de la situation clinique individuelle.

Foie

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

Le traitement par le déférasirox 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 glucuronidation et est métabolisé dans une très faible mesure (environ 8%) par les enzymes oxydatives du cytochrome P450 (cf. «Pharmacocinétique»).

Durant les études cliniques, une élévation des transaminases de 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 du déférasirox. La plupart des cas de défaillance hépatique sont apparus chez des patients présentant des comorbidités sévères, y compris une cirrhose du foie ou une défaillance multiorganique et une issue fatale a été décrite dans certains cas (cf. «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 Jadenu sera arrêté. Une fois la cause de l'élévation pathologique des tests hépatiques établie ou après la normalisation des valeurs, on pourra envisager une reprise du traitement par Jadenu à faibles doses et avec une augmentation progressive de celles-ci.

Tractus gastro-intestinal

Des irritations gastro-intestinales peuvent apparaître pendant un traitement par Jadenu. Des ulcères et des hémorragies dans la portion supérieure du tractus gastro-intestinal ont été rapportés chez des patients traités par le déférasirox, 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 compte thrombocytaire. Des ulcères multiples ont été observés chez quelques patients (cf. «Effets indésirables»). Pendant un traitement par Jadenu, les médecins et les patients doivent surveiller attentivement l'apparition de symptômes indiquant un ulcère gastro-intestinal ou une hémorragie. Effectuer immédiatement des examens complémentaires et commencer un traitement correspondant en cas de suspicion d'un événement gastro-intestinal sévère. Des rapports font état d'ulcères associés à une perforation gastro-intestinale (dont certains avec issue fatale).

Des cas de pancréatite aiguë sévère avec et sans pathologie sous-jacente documentée de la vésicule biliaire ont été observés.

La prudence est recommandée chez les patients prenant Jadenu en association à d'autres médicaments connus pour posséder un potentiel ulcérogène comme les AINS, les corticostéroïdes ou les biphosphonates oraux, chez les patients sous anticoagulants et chez les patients présentant un compte thrombocytaire < 50 x 10^9/l (cf. «Interactions»).

Peau

Des cas de réactions cutanées sévères induites par des médicaments (severe cutaneous adverse reactions, SCARs), incluant le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), de nécrolyse épidermique toxique (NET) et l'exanthème médicamenteux 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. Jadenu doit être immédiatement arrêté en cas de suspicion de SCARs et ne plus être administré ensuite.

De rares cas d'érythème multiforme ont été rapportés au cours du traitement par déférasirox.

Des cas d'éruption cutanée ont été décrits sous Jadenu. En cas d'éruption légère ou modérée, on peut poursuivre le traitement par Jadenu 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 Jadenu peut être repris à faibles doses à augmenter progressivement.

Réactions d'hypersensibilité

Sous déférasirox ont été signalés 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 (cf. «Effets indésirables»). En cas de réaction grave, il faut recourir aux mesures médicales appropriées habituelles et arrêter le traitement par Jadenu. En raison du risque de choc anaphylactique, Jadenu ne doit pas être à nouveau administré aux patients qui ont présenté des réactions d'hypersensibilité au déférasirox.

Yeux et oreilles

Des troubles de l'audition (diminution de l'audition) et oculaires (opacifications du cristallin) ont été rapportés sous traitement par le déférasirox (cf. «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 Jadenu, 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 le déférasirox après sa commercialisation (non seulement par des annonces spontanées, mais aussi par des annonces faites lors d'essais cliniques) (cf. «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 Jadenu est incertain. La prise en charge clinique standard de tels troubles hématologiques exige de contrôler régulièrement la formule du sang périphérique. On considérera l'interruption d'un traitement par Jadenu chez des patients qui développent une cytopénie inexpliquée. La reprise du traitement par Jadenu 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 Jadenu.

Précautions générales

Comme sous tout traitement par des chélateurs du fer, le risque de toxicité de Jadenu peut être augmenté si des doses trop élevées sont administrées à des patients présentant une faible surcharge en fer ou dont le taux de ferritine sérique est légèrement augmenté uniquement.

Il est conseillé de procéder à un contrôle mensuel de la ferritine sérique pour évaluer la réponse des patients à la thérapie et éviter une surchélation. Pendant les phases où des doses élevées sont traitées et lorsque le niveau de ferritine sérique est proche de la cible, un contrôle étroit du niveau de ferritine sérique, ainsi que des fonctions rénale et hépatique, est recommandé. Dans ce contexte, une réduction posologique pour éviter une surchélation peut être envisagée (cf. «Posologie/Mode d'emploi»).

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, le déférasirox sous forme de comprimé dispersible n'a pas été associé à un retard de croissance.

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

Le déférasirox n'a pas été étudié chez des patients avec surcharge d'aluminium et ne sera pas utilisé pour cette indication.

Jadenu ne doit pas être combiné à d'autres substances formant des complexes avec le fer (chélateurs), à moins que le praticien ne le considère nécessaire après un examen minutieux du rapport bénéfices-risques. Sur la base des données disponibles, un risque accru d'effets indésirables lors de l'association de Jadenu avec d'autres chélateurs ne peut pas être exclu.

4.5. Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

L'administration combinée 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 volontaires 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 à d'autres substances métabolisées par le CYP3A4 (par ex. ciclosporine, simvastatine, contraceptifs hormonaux).

Au cours d'une étude conduite auprès de volontaires sains, l'administration simultanée 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 posologique d'Exjade doit alors être prise en considération en fonction de la réponse au traitement.

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 volontaires sains, l'administration simultanée 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'AUC de 131% (IC à 90%: 103%-164%) et de la Cmax de 62% (IC à 90%: 42%-84%). Lors de l'administration concomitante d'Exjade et de répaglinide, la glycémie doit donc être étroitement surveillée. La prudence est de rigueur lors de la combinaison d'Exjade et d'autres substrats du CYP2C8 comme p. ex. le paclitaxel.

Dans une étude menée chez des volontaires sains adultes, l'administration simultanée 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'AUC de la théophylline de 84% (IC à 90%: 73%-95%). Lors d'une administration simultanée 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.

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 (AUC). L'augmentation de l'AUC 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.

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

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

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 de cesser l'administration d'Exjade au moins 5 jours avant une scintigraphie au gallium 67.

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

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 Jadenu durant la grossesse que dans des situations d'absolue nécessité.

Allaitement

Dans les études 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 de Jadenu est déconseillé.

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

Aucune étude n'a été faite pour examiner les effets sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines. Les patients souffrant d'effets indésirables occasionnels, tels que vertiges, doivent faire preuve de prudence lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines (cf. «Effets indésirables»).

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables rapportés le plus fréquemment sous traitement par le déférasirox au long cours chez les adultes et les enfants étaient des troubles gastro-intestinaux avec 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 par le déférasirox. Une discrète 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 (cf. «Mises en garde et précautions»).

Une augmentation des transaminases hépatiques a été observée chez environ 2% des patients. Cette augmentation n'était pas dose-dépendante et la majorité de ces patients présentaient déjà des transaminases augmentées avant le début du traitement par le déférasirox. Une augmentation des transaminases à plus de 10 fois la limite supérieure de la norme, indiquant une hépatite, a été occasionnellement signalée (0,3%). Des cas de défaillance hépatique ont été rapportés après la mise sur le marché du déférasirox. La plupart des cas de défaillance hépatique

sont apparus chez des patients présentant des comorbidités sévères, 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 déférasirox (cf. «Mises en garde et précautions»).

Dans une étude observationnelle de 5 ans, 267 enfants âgés de 2 à < 6 ans (à l'inclusion) avec une surcharge en fer post-transfusionnelle ont été traités par le déférasirox. Aucun résultat jusque-là inconnu en matière de sécurité n'a été observé en ce qui concerne les événements indésirables (EI) ou les anomalies au niveau des tests de laboratoire. Les événements indésirables observés les plus fréquemment, pour lesquels un lien avec la préparation à l'étude a été suspecté, étaient une augmentation de l'ALT/GPT (21,1%), une augmentation de l'AST/GOT (11,9%), des vomissements (5,4%), une éruption cutanée (5,0%), une augmentation de la créatinine sérique (3,8%), des douleurs abdominales (3,1%) et une diarrhée (1,9%).

Les effets indésirables suivants ont été décrits après un traitement par le déférasirox 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 < 1000),* «*très rares*» (*< 1/10 000).*

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

Effets indésirables au cours des essais cliniques:

Affections psychiatriques

- *Occasionnels*: anxiété, troubles du sommeil.

Affections du système nerveux

- *Fréquents:* céphalées.
- *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, douleurs 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, exanthème médicamenteux avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS).

Affections du rein des voies urinaires

- *Fréquents:* protéinurie, élévation du taux de créatinine sérique (>LSN, mais <2x LSN).
- *Occasionnels:* tubulopathie rénale (syndrome de Fanconi).

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

- *Occasionnels:* état fébrile, œdèmes, fatigue.

Effets indésirables après commercialisation

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

Affections hématologiques et du système lymphatique

Lors de traitement par le déférasirox, 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 annonces faites lors d'essais cliniques). La plupart de ces patients souffraient déjà de troubles hématologiques qui sont souvent liés à une insuffisance médullaire (cf. «Mises en garde et précautions»). Le lien entre ces événements et le traitement par le déférasirox est incertain.

Affections du système immunitaire

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

Affections gastro-intestinales

- Perforation gastro-intestinale.

Affections hépatobiliaires

- Défaillance hépatique.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

- Syndrome de Stevens-Johnson, vascularite des petits vaisseaux cutanés, urticaire, alopécie, nécrolyse épidermique toxique.

Affections du rein et des voies urinaires

- Nécrose rénale tubulaire.

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

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Des cas d'acidose métabolique ont été rapportés au cours du traitement par le déférasirox, le plus souvent chez des patients atteints d'insuffisance rénale, de tubulopathie rénale (syndrome de Fanconi), ou de diarrhée (cf. «Mises en garde et précautions»).

Population pédiatrique

Des cas de tubulopathie rénale sont survenus au cours d'un traitement par le déférasirox. La plupart de ces patients étaient des enfants et des adolescents présentant une bêta-thalassémie et un taux sérique de ferritine < 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 de déférasirox sous forme de comprimés dispersibles (correspondant à une dose de 28 mg/kg de Jadenu) chez des personnes en bonne santé ont été bien tolérées.

Signes et symptômes

Des signes antérieurs 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 sous l'angle 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.

Le déférasirox a conduit aux mêmes résultats chez les patients avec une hémosidérose post-transfusionnelle dans le cadre de différentes maladies sous-jacentes telles que béta-thalassémie, drépanocytose, syndrome myélodysplasique ou anémie de Diamond-Blackfan.

Efficacité clinique

Les études cliniques sur l'efficacité ont été réalisées avec le déférasirox sous forme de comprimés dispersibles. Chez les adultes et les patients pédiatriques avec une β-thalassémie et de fréquentes transfusions sanguines, l'administration quotidienne de comprimés dispersibles de déférasirox 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 0,4 resp. de 8,9 mg Fe/g de tissu hépatique (poids sec du matériel de biopsie) et la ferritine sérique de 36 resp. de 926 µg/l en moyenne. Le quotient «excrétion du fer: apport de fer» était le suivant: 1.02 (bilan de fer équilibré) resp. 1.67 (élimination du fer). L'évolution de la ferritine sérique 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 le déférasirox sous forme de comprimés dispersibles.

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 de déférasirox sous forme de comprimés dispersibles 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 ferritine sérique moyenne de -222 µg/l a été observée.

Dans une étude sur l'évaluation de la sécurité des comprimés pelliculés et des comprimés dispersibles de déférasirox, 173 patients adultes et pédiatriques présentant une thalassémie dépendante des transfusions ou un syndrome myélodysplasique ont été traités pendant 24 semaines. Un profil de sécurité similaire entre les comprimés pelliculés et les comprimés dispersibles a été observé.

Une étude randomisée contrôlée par placebo a été menée. 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 avec le déférasirox tandis que 76 patients ont reçu un placebo. Les résultats de l'étude (Hazard Ratio 0,64 (95% Cl: 0,42, 0,96) ont démontré qu'il existe une influence positive du déférasirox sur la survie sans évènement (EFS). (Pour l'EFS, il s'agissait d'un point final associé qui était défini comme la mort. L'aggravation de la fonction cardiaque, de l'hospitalisation en raison d'une insuffisance cardiaque décompensée, de l'atteinte de la fonction hépatique, de cirrhose du foie ou de progression d'une leucémie aiguë selon le résultat enregistré le premier.)

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Jadenu comprimés pelliculés est une formulation au dosage ajusté de déférasirox avec une biodisponibilité 36% plus élevée que celle de la formulation d'Exjade comprimés dispersibles. Après ajustement du dosage, la formulation en comprimés pelliculés (dosage de 360 mg) était équivalente, en ce qui concerne l'aire moyenne sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps (AUC) à jeun, à Exjade comprimés dispersibles (dosage de 500 mg). La C_{max} était augmentée de 30% (IC à 90%: 20,3%–40,0%), mais l'analyse de l'exposition-effet n'a toutefois pas indiqué la présence d'effets cliniques significatifs dus à une telle augmentation.

Après prise orale, le déférasirox (sous forme de comprimés dispersibles) est résorbé et atteint un pic plasmatique (t_{max}) après une durée médiane d'environ 1,5–4 heures. La biodisponibilité absolue (AUC) du déférasirox (sous forme de comprimés dispersibles) correspondait à environ 70% de la valeur après administration intraveineuse. La biodisponibilité absolue du déférasirox provenant des comprimés pelliculés n'a pas été établie. La biodisponibilité du déférasirox provenant de Jadenu comprimés pelliculés était 36% plus élevée que celle provenant d'Exjade comprimés dispersibles.

Une étude concernant l'effet de l'alimentation sur l'administration des comprimés pelliculés chez des volontaires sains à jeun, au cours d'un repas pauvre (teneur en lipides < 10% des calories) ou riche en lipides (teneur en lipides > 50% des calories), laissait supposer une faible diminution de l'AUC et de la C_{max} après un repas pauvre en lipides (resp. de 11% et 16%). Après un repas riche en lipides, l'AUC et la C_{max} étaient augmentées (resp. de 18% et 29%). L'élévation de la C_{max} suite au changement de la formulation et en raison de l'effet d'un repas

riche en lipides peut être additive. Il est par conséquent recommandé de prendre Jadenu à jeun ou avec un repas léger.

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 (AUC) 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 ($t_{1/2}$) est de 8 à 16 heures.

Linéarité/non-linéarité

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

Aucunes données n'ont été recueillies pour la proportionnalité à la dose à l'état d'équilibre avec Jadenu comprimés pelliculés. Le facteur d'accumulation de 1,3 à 2,3 doit cependant également être utilisé pour les comprimés pelliculés, car la différence entre Exjade et Jadenu se limite à la phase d'absorption.

Cinétique pour certains groupes de patients

Troubles des fonctions hépatique et rénale

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

L'AUC moyenne du déférasirox était 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'AUC observée chez 6 sujets présentant une fonction hépatique normale.

La C_{max} moyenne du déférasirox a été augmentée de 22% chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée par rapport à la C_{max} 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 (plus de 65 ans).

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 une dose unique ou des doses répétées de déférasirox. Chez les enfants de moins de 6 ans, l'exposition correspondait à environ 50% de celle de l'adulte.

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

5.3. Données de sécurité préclinique

Les résultats les plus importants après traitement à long terme concernaient 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.

Les résultats d'études de génotoxicité *in vitro* ont été soit négatifs (test de Ames, test d'aberrations chromosomiques dans les lymphocytes humains), soit positifs (V79 Screen). *In vivo,* les doses létales de déférasirox étaient associées avec 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 les cellules de la moelle osseuse. Une étude de deux ans chez le rat et une autre de six mois chez la souris hétérozygote transgénique p53+/- n'ont pas mis en évidence d'effet carcinogène du déférasirox.

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

Non applicable.

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

Conserver dans l'emballage original à l'abri de l'humidité et à température ne dépassant pas 30 °C.

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

6.4. Nature du conditionnement primaire

Les comprimés JADENU sont conditionnés sous plaquettes thermoformées en PVC /PVDC/Aluminium et PA/Alu/PVC/Aluminium

6.5. Precautions particulières d'élimination et de manipulation

Sans objet

7. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Liste I – Tableau A

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

Date de publication : Sep^tembre 2026