

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**PrEXJADE<sup>MD</sup>**  
(déférasirox)

Comprimés à dissoudre pour suspension orale  
125 mg, 250 mg et 500 mg

Chélateur du fer

Novartis Pharma Canada inc.  
Dorval QC H9S 1A9

Numéro de contrôle : 231555

Date de rédaction :  
18 octobre 2006

Date de révision :  
2 janvier 2020

PrEXJADE et PrJADENU sont des marques déposées.

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>5</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	5
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	5
CONTRE-INDICATIONS .....	6
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	6
EFFETS INDÉSIRABLES .....	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	20
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION .....	22
SURDOSAGE .....	26
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	27
STABILITÉ ET CONSERVATION .....	29
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	29
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>31</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	31
ESSAIS CLINIQUES .....	32
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	40
TOXICOLOGIE .....	44
RÉFÉRENCES .....	47
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR .....</b>	<b>50</b>

**PrEXJADE<sup>MD</sup>**  
(déférasirox)

**PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

**RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'adminis- tration</b>	<b>Présentation et teneur</b>	<b>Excipients d'importance clinique</b>
Orale	Comprimé à dissoudre pour suspension orale dosé à 125, 250 ou 500 mg	Lactose monohydraté <i>Voir la section <b>PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</b> pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>

**INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

EXJADE<sup>MD</sup> (déférasirox) est indiqué pour le traitement de la surcharge en fer chronique causée par des transfusions sanguines chez les patients âgés d'au moins 6 ans atteints d'anémie.

EXJADE<sup>MD</sup> est également indiqué pour le traitement de la surcharge en fer chronique causée par des transfusions sanguines chez les patients âgés de 2 à 5 ans atteints d'anémie qui ne peuvent recevoir de traitement approprié par la déféroxamine.

EXJADE<sup>MD</sup> est aussi indiqué pour le traitement de la surcharge en fer chronique chez les patients âgés d'au moins 10 ans atteints de thalassémie sans dépendance transfusionnelle.

Seuls les médecins expérimentés dans le traitement de la surcharge en fer chronique secondaire à des transfusions sanguines doivent amorcer un traitement par EXJADE et en assurer le suivi.

**Enfants (2 à 16 ans) :** Les données sur l'utilisation d'EXJADE chez les enfants de 2 à 5 ans sont limitées (*voir la section **Populations particulières – Enfants***). Chez les jeunes enfants (2 à 5 ans), l'exposition au médicament était environ 50 % inférieure à celle des adultes. Les patients de ce groupe d'âge peuvent avoir besoin d'une dose d'entretien supérieure à celle des adultes (*voir la section **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION***).

**Personnes âgées (≥ 65 ans) :** Les essais cliniques menés sur EXJADE ont regroupé 431 patients âgés de ≥ 65 ans (*voir la section **Populations particulières – Personnes âgées***). Le comportement pharmacocinétique d'EXJADE n'a pas été étudié chez les personnes âgées. Dans le cadre des essais cliniques, les patients âgés ont présenté une fréquence d'effets indésirables plus élevée que

les patients plus jeunes. Par conséquent, les patients âgés doivent faire l'objet d'une surveillance étroite des effets indésirables pouvant nécessiter un ajustement de la dose.

## CONTRE-INDICATIONS

L'emploi d'EXJADE est contre-indiqué en présence d'une clairance de la créatinine estimée inférieure à 60 mL/min ou d'un taux sérique de créatinine > 2 fois la limite supérieure de la normale en fonction de l'âge.

L'emploi d'EXJADE est contre-indiqué chez les patients atteints d'un syndrome myélodysplasique (SMD) à risque élevé, chez tout autre patient atteint d'un SMD ayant une espérance de vie de moins de 1 an et chez les patients présentant d'autres maladies malignes hématologiques ou non hématologiques qui sont peu susceptibles de bénéficier d'un traitement avec un chélateur en raison de l'évolution rapide de leur maladie.

L'emploi d'EXJADE est contre-indiqué chez les patients dont la numération plaquettaire est < 50 x 10<sup>9</sup>/L.

L'emploi d'EXJADE (déférasirox) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au principe actif, déférasirox, ou à l'un des excipients. Pour obtenir la liste complète, veuillez consulter la section **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

Le traitement par EXJADE doit être entrepris et poursuivi par un médecin expérimenté dans le traitement de la surcharge en fer chronique causée par des transfusions sanguines.

EXJADE est contre-indiqué chez les patients qui présentent une insuffisance rénale modérée ou grave (*voir la section CONTRE-INDICATIONS*). L'emploi du médicament n'a pas été étudié en présence d'une atteinte hépatique grave.

Les situations suivantes constituent des effets indésirables sérieux sur le plan clinique :

- insuffisance rénale aiguë ;
- insuffisance hépatique ; et
- hémorragie digestive et perforation de l'intestin.

La préparation de déférasirox contenue dans les comprimés à dissoudre EXJADE a une biodisponibilité plus faible que celle des comprimés pelliculés JADENU. Le schéma posologique et le mode d'administration d'EXJADE sont différents de ceux de JADENU. Pour éviter les erreurs de posologie, il est important que l'ordonnance de déférasirox précise le type de préparation (comprimés à dissoudre ou comprimés pelliculés) et la dose prescrite en mg/kg/jour.

## **Généralités**

La décision d'extraire le fer accumulé doit être individualisée en fonction des risques et des bienfaits cliniques anticipés associés au traitement chélateur (*voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION***).

L'innocuité d'EXJADE administré en association avec d'autres chélateurs du fer n'a pas été établie.

Aucun essai n'a examiné les effets d'EXJADE sur l'aptitude à conduire un véhicule ou à manipuler une machine. Les patients qui ressentent des étourdissements doivent faire preuve de prudence lorsqu'ils conduisent un véhicule ou manipulent une machine.

## **Carcinogenèse et mutagenèse**

Voir la section **TOXICOLOGIE — Mutagenèse et Carcinogenèse**.

## **Système cardiovasculaire**

EXJADE n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance cardiaque aiguë secondaire à une surcharge en fer. L'utilisation d'EXJADE n'est donc pas recommandée chez ces patients.

## **Oreilles/nez/gorge**

Des troubles de l'audition (perte auditive en hautes fréquences, baisse de l'acuité auditive) ont été signalés pendant le traitement par EXJADE (*voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES***). Il est recommandé de procéder à un examen de l'audition avant le début du traitement par EXJADE et périodiquement par la suite.

## **Appareil digestif**

Une irritation des voies digestives peut survenir durant le traitement par EXJADE. Une ulcération et une hémorragie des voies digestives hautes, de même que des perforations des voies digestives hautes et basses ont été signalées, quoique peu fréquemment, chez des patients traités par EXJADE, y compris des enfants et des adolescents. On a signalé de rares cas d'hémorragie ou de perforation gastro-intestinale fatale. Les hémorragies fatales ont été plus fréquentes chez des patients âgés atteints d'un cancer de type hématologique à un stade avancé et/ou présentant une faible numération plaquettaire. De multiples ulcères, dont certains ont causé une perforation de l'intestin, ont été observés chez quelques patients (*voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES***). Les médecins et les patients doivent être à l'affût de signes et de symptômes d'ulcération, de perforation et d'hémorragie digestives durant le traitement par EXJADE et entreprendre rapidement des examens supplémentaires et un traitement si un effet indésirable grave de nature digestive est soupçonné.

On doit faire preuve de prudence chez les patients qui prennent EXJADE en association avec des médicaments ayant un potentiel ulcérogène connu, tels que les AINS, les corticostéroïdes ou les bisphosphonates administrés par voie orale, de même que chez les patients qui reçoivent des anticoagulants (*voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).

EXJADE renferme du lactose (1,1 mg de lactose par mg de déférasirox). Ce médicament n'est pas recommandé chez les patients atteints de maladies héréditaires rares comme une intolérance au galactose, un déficit grave en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.

### **Système sanguin**

Des cas de cytopénie (rapportés spontanément ou durant les essais cliniques) sont survenus après la commercialisation d'EXJADE. Dans la plupart des cas, les patients étaient déjà atteints de troubles hématologiques souvent liés à l'insuffisance médullaire. (*voir la section EFFETS INDÉSIRABLES – Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit*). Le lien entre ces cas de cytopénie et l'emploi d'EXJADE n'a pas été établi. Conformément aux normes en matière de traitement clinique de tels troubles hématologiques, une formule sanguine complète (FSC) doit être obtenue avant le début du traitement et il faut effectuer une numération globulaire régulièrement durant le traitement. En présence de cytopénie inexplicée, on doit envisager l'interruption du traitement par EXJADE. Le traitement peut être repris une fois la cause de la cytopénie élucidée.

### **Fonction hépatique/biliaire/pancréatique**

L'emploi d'EXJADE n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (catégorie C de Child-Pugh) (*voir la section POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION — Considérations posologiques et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE — Populations particulières et Conditions*). Des élévations du taux sérique de transaminases (> 5 fois la limite supérieure de la normale [LSN]) ont été observées chez 40 patients (6,1 % ; 40/652) qui recevaient EXJADE dans le cadre de 4 études d'homologation. Le taux sérique de transaminases était > 5 fois la LSN au départ chez 6 de ces 40 patients. Chez 25 de ces 40 patients, le taux initial de transaminases était supérieur à la LSN, mais < 5 fois la LSN.

Des taux de transaminases s'élevant à plus de 10 fois la limite supérieure de la normale et évocateurs d'une hépatite ont été relevés, quoique peu fréquemment (0,3 %), chez les participants aux essais cliniques.

Au cours d'une étude d'observation de 5 ans menée chez des enfants, des épisodes isolés de hausse des taux d'alanine aminotransférase (ALAT) et d'aspartate aminotransférase (ASAT) qu'on soupçonnait être liés au traitement par EXJADE ont été signalés chez 21,1 % et 11,9 % des patients, respectivement. Une réduction de la dose ou une interruption du traitement par EXJADE a été nécessaire chez 12 % des patients de l'étude aux fins de prise en charge de la hausse du taux de transaminases, et le traitement a été abandonné chez 2,7 % des patients.

Depuis la commercialisation d'EXJADE, des cas d'insuffisance hépatique ont été rapportés chez des patients qui recevaient ce médicament. On recense, au total, 24 rapports d'insuffisance

hépatique à l'échelle mondiale (21 cas après la commercialisation d'EXJADE et 3, pendant les essais cliniques). Deux de ces 24 cas ont été rapportés au Canada. La plupart des cas d'insuffisance hépatique sont survenus chez des patients souffrant de comorbidités importantes, notamment une cirrhose du foie et une défaillance de plusieurs organes ; certains de ces cas se sont révélés mortels. Aucun cas d'insuffisance hépatique n'est apparu chez des patients dont la fonction hépatique était normale au départ, et aucun cas n'est apparu chez des patients n'ayant aucune autre complication liée à leur affection sous-jacente ou pouvant mettre leur vie en jeu.

Il est recommandé de contrôler le taux de transaminases, de bilirubine et de phosphatases alcalines sériques avant le début du traitement, toutes les 2 semaines pendant le premier mois, puis une fois par mois. En cas d'élévation inexpliquée, persistante et progressive du taux sérique de transaminases, on doit interrompre le traitement par EXJADE.

Durant les essais cliniques et la pharmacovigilance, on a observé de graves cas de pancréatite aiguë chez des personnes ayant ou non une affection biliaire sous-jacente objectivée. On n'a pu écarter la possibilité d'un lien de causalité avec EXJADE.

### **Système immunitaire**

De rares réactions d'hypersensibilité graves (comme l'anaphylaxie et l'œdème angioneurotique) sont survenues durant l'emploi d'EXJADE ; ces réactions se sont manifestées au cours du premier mois de traitement dans la majorité des cas (*voir la section EFFETS INDÉSIRABLES – Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit*). Advenant une réaction d'hypersensibilité, il faut cesser l'emploi d'EXJADE et administrer le traitement qui s'impose. EXJADE ne doit pas être administré de nouveau aux patients qui ont déjà eu une réaction d'hypersensibilité au déférasirox, étant donné le risque de choc anaphylactique.

### **Fonction visuelle**

Des troubles de la vue (opacité du cristallin, cataractes prématurées, maculopathies) ont été signalés pendant le traitement par EXJADE (*voir la section EFFETS INDÉSIRABLES*). Il est recommandé de procéder à un examen de la vue (dont l'examen du fond de l'œil) avant le début du traitement par EXJADE et périodiquement par la suite.

### **Fonction rénale**

EXJADE n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Le traitement par EXJADE n'a été entrepris que chez des patients dont le taux sérique de créatinine se situait dans la distribution normale en fonction de l'âge ; le médicament doit donc être administré avec prudence chez les patients qui présentent un taux sérique de créatinine élevé (*voir la section CONTRE-INDICATIONS*).

Des patients qui recevaient EXJADE ont subi des hausses du taux sérique de créatinine proportionnelles à la dose. Des élévations du taux de créatinine supérieures à 33 % lors d'au moins 2 visites consécutives faisant suite à la visite de départ se sont produites plus souvent chez les patients qui recevaient EXJADE que chez ceux qui recevaient la déféroxamine (38 % vs 14 %, respectivement) dans le cadre de l'essai 0107. Au sein de cette population de patients atteints de

thalassémie  $\beta$ , 94 % des cas d'élévations du taux de créatinine sont demeurés dans la distribution normale. Conformément aux directives sur l'adaptation posologique, on a dû procéder à une réduction de la dose chez le tiers des patients affichant une hausse du taux sérique de créatinine. Chez la majorité des patients qui ont fait l'objet d'une réduction de la dose, le taux sérique de créatinine n'est pas revenu aux valeurs de départ ; chez 60 % des patients ayant subi une réduction de la dose, le taux sérique de créatinine est demeuré élevé (> 33 %), mais stable (*voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES – Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques***).

Des cas d'insuffisance rénale aiguë (dont certains se sont révélés mortels) sont survenus après la commercialisation d'EXJADE. On a signalé de rares cas d'insuffisance rénale aiguë nécessitant une dialyse. Dans les cas des patients qui sont décédés, il est impossible d'exclure entièrement le rôle d'EXJADE dans l'atteinte rénale, même si le décès de ces patients déjà gravement atteints pourrait être imputé à d'autres maladies sous-jacentes. Dans les autres cas, l'amélioration de l'état du patient après l'arrêt du traitement incite à croire qu'EXJADE a pu contribuer à ces cas. (*voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES – Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit***).

On recommande de mesurer le taux sérique de créatinine et/ou la clairance de la créatinine 2 fois avant le début du traitement, puis toutes les semaines durant le premier mois qui suit la mise en route du traitement ou toute modification de celui-ci, et tous les mois par la suite. Le risque de complications peut être plus grand en présence de maladie rénale préexistante ou durant l'emploi de produits médicaux qui réduisent la fonction rénale. Il faut également assurer que le patient soit toujours bien hydraté (*voir la section **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION – Considérations posologiques***). On doit envisager de réduire la dose d'EXJADE ou d'interrompre temporairement ou définitivement le traitement en cas d'élévation du taux sérique de créatinine (*voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES – Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques***).

Des cas de tubulopathie rénale ont été signalés chez des patients traités par EXJADE. La majorité de ces patients étaient des enfants et des adolescents atteints de thalassémie  $\beta$  qui affichaient un taux sérique de ferritine < 1500  $\mu\text{g/L}$ .

Le dépistage de la protéinurie doit être effectué tous les mois. Une surveillance des autres marqueurs de la fonction tubulaire rénale (p. ex., la glycosurie chez les non-diabétiques et les faibles taux sériques de potassium, de phosphate, de magnésium ou d'urate, la phosphaturie, l'aminocidurie) peut aussi être effectuée, au besoin. Une réduction de la dose ou une interruption du traitement peuvent être envisagées si des anomalies sont relevées dans les taux des marqueurs tubulaires et/ou si cela est indiqué sur le plan clinique.

Il faut interrompre l'administration d'EXJADE en cas de hausse progressive du taux sérique de créatinine au-delà de la LSN (*voir la section **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION***).



## Peau

Réactions cutanées graves : On a rapporté, pendant le traitement par EXJADE, des réactions indésirables cutanées graves, dont des cas du syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), de nécrolyse épidermique toxique et de vascularite d'hypersensibilité, de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, ou DRESS), qui peut menacer le pronostic vital ou être mortel, de même que de rares cas d'érythème polymorphe. Les patients doivent être informés des signes et symptômes de réactions cutanées graves et doivent faire l'objet d'une étroite surveillance. Au moindre soupçon d'une réaction cutanée grave, le traitement par EXJADE doit être interrompu sur-le-champ et ne pas être repris.

Éruptions cutanées : Des éruptions cutanées peuvent également survenir pendant la prise d'EXJADE. En présence d'éruption légère ou modérée, qui se résorbe souvent spontanément, on peut poursuivre le traitement sans modifier la dose. Dans les cas plus graves commandant l'interruption du traitement, celui-ci peut être repris une fois l'éruption résolue, à une dose plus faible qu'il faudra augmenter graduellement.

## Populations particulières

**Femmes enceintes :** Aucun essai rigoureux sur EXJADE n'a été mené auprès des femmes enceintes. On ne dispose d'aucune donnée clinique sur l'exposition au médicament chez des femmes enceintes. Des études chez les animaux ont montré un certain degré de toxicité pour la reproduction sous l'effet de doses toxiques pour la femelle (*voir la section PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE – Reproduction et tératologie*). On ignore le risque chez l'être humain. Il est donc recommandé de ne pas administrer EXJADE pendant la grossesse. Les femmes qui prennent un contraceptif oral pourraient tomber enceintes lors d'un traitement chélateur par EXJADE, puisque ce dernier peut diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux (*voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).

**Femmes qui allaitent :** On ignore si le déférasirox passe dans le lait maternel. Lors d'une étude menée chez des animaux, on a constaté la présence de déférasirox et de ses métabolites dans le lait maternel de rates après l'administration d'une dose orale de 10 mg/kg. La concentration du déférasirox était environ 20 fois plus élevée dans le lait de la mère que dans son plasma, de 4 à 8 heures après l'administration (*voir la section PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE – Reproduction et tératologie*). On doit donc recommander aux femmes qui prennent EXJADE de ne pas allaiter.

**Enfants (2 à 16 ans) :** Les données sur l'innocuité et l'efficacité d'EXJADE chez les enfants de 2 à 5 ans sont limitées (*voir la section ESSAIS CLINIQUES*). Dans le cadre d'études cliniques, le traitement par EXJADE n'a pas été associé à un retard de croissance chez des enfants ayant été suivis au cours d'une période pouvant aller jusqu'à 5 ans. Mais, par mesure de précaution, il est donc recommandé de surveiller régulièrement (tous les 12 mois) la prise de poids et la croissance longitudinale des enfants ainsi traités.

Dans le cadre d'une étude menée par observation d'une durée de 5 ans au cours de laquelle 267 enfants âgés de 2 à moins de 6 ans (au début de l'étude) atteints d'hémosidérose transfusionnelle ont reçu du déférasirox, aucun constat inattendu n'a été relevé en matière

d'innocuité relativement aux effets indésirables et aux anomalies des résultats d'épreuves de laboratoire, à l'exception d'une augmentation de la fréquence des épisodes isolés de hausse du taux de transaminases soupçonnée être liée à EXJADE : 21,1 % et 11,9 % des enfants ont présenté une hausse du taux d'alanine aminotransférase (ALAT) et d'aspartate aminotransférase (ASAT), respectivement. Dans les limites du profil d'innocuité connu, des hausses de la créatininémie de plus de 33 % et au-dessus de la limite supérieure de la normale à au moins deux occasions consécutives ont été observées chez 3,1 % des enfants, et une élévation du taux d'ALAT de plus de 5 fois la limite supérieure de la normale a été signalée chez 4,3 % des enfants.

**Personnes âgées ( $\geq 65$  ans) :** Les essais cliniques menés sur EXJADE ont regroupé 431 patients âgés de  $\geq 65$  ans. La majorité d'entre eux étaient atteints d'un syndrome myélodysplasique (n = 393; thalassémie  $\beta$ , n = 2; autres anémies, n = 36). En règle générale, on doit prendre des précautions chez les patients âgés en raison de la fréquence plus élevée d'altérations de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, de troubles concomitants ou de traitements pharmacologiques concomitants. Dans le cadre des essais cliniques, les patients âgés ont présenté une fréquence d'effets indésirables plus élevée que les patients plus jeunes. Par conséquent, les patients âgés doivent faire l'objet d'une surveillance étroite des effets indésirables pouvant nécessiter un ajustement de la dose.

### **Surveillance et épreuves de laboratoire**

**Ferritine sérique :** On doit mesurer le taux sérique de ferritine 1 fois par mois pour vérifier la réponse au traitement et l'éventualité d'une chélation excessive du fer, bien que le coefficient de corrélation entre le taux sérique de ferritine et la concentration hépatique en fer (CHF) soit de 0,63, sans compter que les variations du taux sérique de ferritine ne reflètent pas toujours nécessairement les variations de la CHF. Si le taux sérique de ferritine demeure sous le seuil de 500  $\mu\text{g/L}$ , on doit envisager l'interruption temporaire de l'administration d'EXJADE.

Il est recommandé de surveiller de plus près le taux sérique de ferritine ainsi que les fonctions rénale et hépatique durant les périodes où de fortes doses sont administrées, ainsi que lorsque le taux sérique de ferritine est proche de la plage des valeurs cibles. Une réduction de la dose peut être envisagée pour prévenir une chélation excessive.

Comme dans le cas de tout traitement par un chélateur du fer, le risque de toxicité attribuable à EXJADE peut être augmenté lorsque celui-ci est administré de manière indue à des patients dont la surcharge en fer est peu importante ou dont le taux sérique de ferritine n'est que légèrement élevé (*voir la section POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION*).

**Fonction rénale :** On recommande de mesurer le taux sérique de créatinine 2 fois avant le début du traitement, 1 fois par semaine durant le premier mois de traitement et tous les mois par la suite. Le dépistage de la protéinurie doit être effectué tous les mois (*voir ci-dessus la section Fonction rénale*).

**Fonction hépatique :** Il est recommandé de contrôler le taux de transaminases, de bilirubine et de phosphatases alcalines sériques avant le début du traitement, toutes les 2 semaines pendant le

premier mois, puis une fois par mois (*voir ci-dessus la section **Fonction hépatique/biliaire/pancréatique***).

**Système sanguin :** Conformément aux normes cliniques en matière de traitement de tels troubles hématologiques, une formule sanguine complète (FSC) doit être obtenue avant le début du traitement et la numération globulaire doit être réalisée à intervalles réguliers durant le traitement. En présence d'une cytopénie inexplicée, on doit envisager l'interruption du traitement par EXJADE. Le traitement peut être repris une fois la cause de la cytopénie élucidée (*voir ci-dessus la section **Système sanguin***).

**Oreilles :** Des troubles de l'audition (perte auditive en hautes fréquences, baisse de l'acuité auditive) ont été signalés pendant le traitement par EXJADE (*voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES***). Il est recommandé de procéder à un examen de l'audition avant le début du traitement par EXJADE et périodiquement par la suite.

**Fonction visuelle :** Des troubles de la vue (opacité du cristallin, cataractes prématurées, maculopathies) ont été signalés pendant le traitement par EXJADE (*voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES***). Il est recommandé de procéder à un examen de la vue (dont l'examen du fond de l'œil) avant le début du traitement par EXJADE et périodiquement par la suite.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

Au 31 octobre 2011, plus de 7000 patients avaient été traités par EXJADE (déférasirox) lors d'essais cliniques. Dans le cadre du programme de développement clinique initial mené en vue de l'homologation, 652 patients ont reçu EXJADE (déférasirox) lors d'essais thérapeutiques d'une durée médiane de 366 jours (52 patients âgés de 2 à 5 ans, 240 patients âgés de 6 à 16 ans, 330 patients âgés de 17 à 65 ans et 30 patients âgés de 65 ans ou plus). On comptait 421 cas de thalassémie  $\beta$ , 99 cas d'anémies rares et 132 cas d'anémie falciforme. Au sein de cette population de 652 patients, 302 étaient de sexe masculin et 456, de race blanche. Enfin, 89 % des patients souffrant d'anémie falciforme étaient de race noire.

Les effets indésirables les plus fréquents (toutes causes confondues) signalés lors des essais thérapeutiques sur EXJADE ont été la diarrhée, les vomissements, les nausées, les céphalées, la constipation, la dyspepsie, la douleur abdominale, la fièvre, la toux, la protéinurie, les hausses des taux sériques de créatinine et de transaminases, le prurit et les éruptions cutanées. Les troubles touchant l'appareil digestif, les hausses du taux sérique de créatinine et les éruptions cutanées étaient proportionnels à la dose. Les effets indésirables le plus souvent responsables d'une interruption du traitement, d'un ajustement posologique ou de l'abandon du traitement étaient les éruptions cutanées, les troubles digestifs, les infections de même que les élévations des taux de créatinine et de transaminases.

### **Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques**

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.*

Au cours des essais cliniques sur la surcharge en fer secondaire à des transfusions sanguines, les effets indésirables le plus fréquemment signalés pendant un traitement chronique par EXJADE chez des adultes et des enfants comprennent les troubles digestifs chez environ 26 % des patients (surtout des nausées, des vomissements, de la diarrhée ou une douleur abdominale) et des éruptions cutanées chez environ 7 % des patients. Des hausses légères, non progressives et proportionnelles à la dose du taux sérique de créatinine sont survenues chez 34 % des patients (*voir la section **Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques***).

Au cours des essais cliniques sur la surcharge en fer secondaire à des transfusions sanguines, des élévations du taux sérique de transaminases hépatiques, perçues comme un effet indésirable du médicament, ont été signalées chez environ 2 % des patients. Les hausses du taux sérique de transaminases n'étaient pas proportionnelles à la dose. Le taux sérique de transaminases était élevé (au-dessus de la LSN) chez 40 % de ces patients avant le début du traitement par EXJADE. Les élévations du taux de transaminases supérieures à 10 fois la LSN, évoquant une hépatite, ont été peu fréquentes (0,3 %). Des pertes auditives en hautes fréquences et des opacités du cristallin (cataractes prématurées) ont été observées chez < 1 % des patients qui recevaient EXJADE (*voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Oreilles/nez/gorge et Fonction visuelle***).

Au cours d'un essai comparatif avec placebo d'un an mené à double insu avec répartition aléatoire auprès de patients atteints de thalassémie sans dépendance transfusionnelle, les effets indésirables le plus souvent signalés (chez au moins 10 % des patients) dans le groupe déférasirox à 10 mg/kg/jour ont été les suivants : céphalées (16,4 %), infection des voies respiratoires supérieures (14,5 %), douleur oropharyngée (10,9 %), fièvre (10,9 %) et éruption cutanée (10,9 %). Le Tableau 1 présente les effets indésirables qui sont survenus chez > 5 % des patients traités par EXJADE.

**Tableau 1 Effets indésirables survenus chez > 5 % des patients traités par EXJADE durant l'essai A2209**

	<b>EXJADE</b>	<b>EXJADE</b>	<b>Placebo</b>	<b>Placebo</b>	<b>Placebo</b>
	<b>5 mg/kg/j</b>	<b>10 mg/kg/j</b>	<b>5 mg/kg/j</b>	<b>10 mg/kg/j</b>	<b>Toutes doses confondues</b>
	<b>N = 55</b>	<b>N = 55</b>	<b>N = 28</b>	<b>N = 28</b>	<b>N = 56</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Tous effets indésirables confondus</b>	<b>42 (76,4)</b>	<b>43 (78,2)</b>	<b>20 (71,4)</b>	<b>25 (89,3)</b>	<b>45 (80,4)</b>
Céphalées	2 (3,6)	9 (16,4)	4 (14,3)	4 (14,3)	8 (14,3)
Infection des voies respiratoires supérieures	7 (12,7)	8 (14,5)	5 (17,9)	6 (21,4)	11 (19,6)
Douleur oropharyngée	4 (7,3)	6 (10,9)	0	2 (7,1)	2 (3,6)
Fièvre	6 (10,9)	6 (10,9)	5 (17,9)	3 (10,7)	8 (14,3)
Éruption cutanée	2 (3,6)	6 (10,9)	1 (3,6)	2 (7,1)	3 (5,4)
Diarrhée	3 (5,5)	5 (9,1)	2 (7,1)	4 (14,3)	6 (10,7)
Fatigue	1 (1,8)	5 (9,1)	2 (7,1)	2 (7,1)	4 (7,1)
Nausées	4 (7,3)	5 (9,1)	1 (3,6)	6 (21,4)	7 (12,5)
Douleur abdominale	2 (3,6)	4 (7,3)	1 (3,6)	3 (10,7)	4 (7,1)
Anémie	3 (5,5)	4 (7,3)	0	2 (7,1)	2 (3,6)
Rhinopharyngite	5 (9,1)	4 (7,3)	2 (7,1)	3 (10,7)	5 (8,9)
Rhinite	1 (1,8)	4 (7,3)	1 (3,6)	0	1 (1,8)
Douleur abdominale haute	3 (5,5)	3 (5,5)	0	0	0
Dyspepsie	0	3 (5,5)	0	0	0
Gastroentérite	1 (1,8)	3 (5,5)	0	2 (7,1)	2 (3,6)
Grippe	3 (5,5)	3 (5,5)	1 (3,6)	0	1 (1,8)
Insomnie	1 (1,8)	3 (5,5)	2 (7,1)	0	2 (3,6)

Durant l'essai 2209, un patient du groupe placebo à 10 mg/kg/jour a subi une élévation du taux d'ALAT > 5 fois la LSN et > 2 fois le taux initial (Tableau 2). Trois patients traités par EXJADE (qui étaient tous dans le groupe ayant reçu 10 mg/kg/jour) ont présenté lors de deux mesures consécutives une hausse du taux sérique de créatinine > 33 % par rapport au taux initial et supérieur à la LSN. Cela dit, ce paramètre s'est normalisé spontanément chez l'un d'entre eux et après l'arrêt du traitement chez les deux autres.

**Tableau 2 Nombre (%) de patients ayant subi des élévations du taux sérique de créatinine ou du taux de SGPT/ALAT durant l'essai 2209**

Paramètre de laboratoire	EXJADE 5 mg/kg (N = 55) n (%)	EXJADE 10 mg/kg (N = 55) n (%)	Placebo 5 mg/kg (N = 28) n (%)	Placebo 10 mg/kg (N = 28) n (%)	Placebo (N = 56) n (%)
<b>Taux sérique de créatinine</b>					
Hausse du taux sérique de créatinine (> 33 % par rapport au taux initial et > la LSN lors d'au moins 2 visites consécutives après la visite initiale)	0 (0,0)	3 (5,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Taux de SGPT/ALAT</b>					
Taux de SGPT/ALAT (> 5 fois la LSN et > 2 fois le taux initial)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,6)	1 (1,8)

Au total, 652 patients ont reçu EXJADE (déférasirox) lors des essais thérapeutiques chez des adultes et des enfants souffrant de thalassémie  $\beta$  (n = 421), d'anémies rares (n = 99) et d'anémie falciforme (n = 132). On compte, au sein de cette population, 46 % d'hommes, 70 % de sujets de race blanche et 292 patients âgés de  $\leq 16$  ans, tandis que 89 % des patients atteints d'anémie falciforme étaient de race noire. Au total, 94 % des patients souffrant de thalassémie  $\beta$ , 70 % des patients souffrant d'anémies rares et 86 % des patients atteints d'anémie falciforme ont reçu le traitement pendant  $\geq 48$  semaines.

Le Tableau 3 présente les effets indésirables – toutes causes confondues – qui sont survenus chez > 5 % des patients dans l'un ou l'autre groupe de traitement lors de l'essai principal 0107 sur l'efficacité du produit au cours duquel 296 patients atteints de thalassémie  $\beta$  ont reçu EXJADE et 290 patients, la déféroxamine à titre de traitement comparatif actif. Les effets indésirables les plus souvent responsables d'une interruption du traitement, d'un ajustement posologique ou de l'abandon du traitement étaient les éruptions cutanées, les troubles digestifs, les infections de même que les élévations des taux de créatinine et de transaminases (*voir la section Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques*). Sept patients ont abandonné le traitement en raison d'effets indésirables ayant un lien soupçonné avec EXJADE.

**Tableau 3 Effets indésirables survenus chez > 5 % des patients atteints de thalassémie  $\beta$  lors de l'essai comparatif**

Terme de prédilection	EXJADE N = 296 n (%)	Déféroxamine N = 290 n (%)
Fièvre	56 (18,9)	69 (23,8)
Céphalées	47 (15,9)	59 (20,3)
Douleur abdominale	41 (13,9)	28 (9,7)
Toux	41 (13,9)	55 (19,0)
Rhinopharyngite	39 (13,2)	42 (14,5)

Diarrhée	35 (11,8)	21 (7,2)
Hausse du taux de créatinine <sup>1</sup>	33 (11,1)	0 (0)
Grippe	32 (10,8)	29 (10,0)
Nausées	31 (10,5)	14 (4,8)
Douleur laryngopharyngienne	31 (10,5)	43 (14,8)
Vomissements	30 (10,1)	28 (9,7)
Infection des voies respiratoires	28 (9,5)	23 (7,9)
Bronchite	27 (9,1)	32 (11,0)
Éruption cutanée	25 (8,4)	9 (3,1)
Douleur abdominale haute	23 (7,8)	15 (5,2)
Pharyngite	23 (7,8)	30 (10,3)
Arthralgie	22 (7,4)	14 (4,8)
Amygdalite aiguë	19 (6,4)	15 (5,2)
Fatigue	18 (6,1)	14 (4,8)
Rhinite	18 (6,1)	22 (7,6)
Dorsalgie	17 (5,7)	32 (11,0)
Infection de l'oreille	16 (5,4)	7 (2,4)
Urticaire	11 (3,7)	17 (5,9)

<sup>1</sup> Hausse supérieure à 33 % par rapport aux valeurs initiales moyennes

Le Tableau 4 présente les effets indésirables – toutes causes confondues – qui sont survenus chez plus de 1 % de l'ensemble des patients atteints de thalassémie  $\beta$  réunis, en fonction de la dose administrée. Les effets indésirables les plus souvent signalés ont été la douleur abdominale, la fièvre et les céphalées. Dans le groupe qui recevait la dose de 30 mg/kg, les effets indésirables rapportés les plus souvent ont été la douleur abdominale, la diarrhée et l'élévation du taux sérique de créatinine. Les éruptions cutanées et l'élévation du taux d'ALAT ont été les seuls effets indésirables ayant mené à l'abandon du traitement.

**Tableau 4 Effets indésirables les plus fréquemment signalés (> 1 % de l'ensemble des patients) chez tous les patients atteints de thalassémie  $\beta$ , en fonction de la dose administrée**

	<b>EXJADE 10 mg/kg N = 143</b>	<b>EXJADE 20 mg/kg N = 106</b>	<b>EXJADE 30 mg/kg N = 172</b>	<b>Ensemble des patients N = 421</b>
<b>Terme de prédilection</b>	<b>Total</b>	<b>Total</b>	<b>Total</b>	<b>Total</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
Douleur abdominale	38 (26,6)	21 (19,8)	41 (23,8)	100 (23,8)
Fièvre	47 (32,9)	31 (29,2)	20 (11,6)	98 (23,3)
Céphalées	37 (25,9)	20 (18,9)	26 (15,1)	83 (19,7)
Toux	38 (26,6)	17 (16,0)	25 (14,5)	80 (19,0)
Diarrhée	24 (16,8)	9 (8,5)	37 (21,5)	70 (16,6)
Rhinopharyngite	23 (16,1)	16 (15,1)	20 (11,6)	59 (14,0)
Vomissements	28 (19,6)	12 (11,3)	18 (10,5)	58 (13,8)
Éruption cutanée	12 (8,4)	10 (9,4)	30 (17,4)	52 (12,4)
Nausées	11 (7,7)	11 (10,4)	28 (16,3)	50 (11,9)
Hausse du taux de créatinine <sup>1</sup>	2 (1,4)	13 (12,3)	34 (19,8)	49 (11,6)
Douleur laryngée	20 (14,0)	12 (11,3)	17 (9,9)	49 (11,6)

**Tableau 4 Effets indésirables les plus fréquemment signalés (> 1 % de l'ensemble des patients) chez tous les patients atteints de thalassémie  $\beta$ , en fonction de la dose administrée**

	<b>EXJADE 10 mg/kg N = 143</b>	<b>EXJADE 20 mg/kg N = 106</b>	<b>EXJADE 30 mg/kg N = 172</b>	<b>Ensemble des patients N = 421</b>
<b>Terme de prédilection</b>	<b>Total</b>	<b>Total</b>	<b>Total</b>	<b>Total</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
Pharyngite	28 (19,6)	9 (8,5)	10 (5,8)	47 (11,2)
Grippe	19 (13,3)	12 (11,3)	13 (7,6)	44 (10,5)
Rhinite	28 (19,6)	8 (7,5)	6 (3,5)	42 (10,0)
IVRS <sup>2</sup>	9 (6,3)	8 (7,5)	24 (14,0)	41 (9,7)
Bronchite	7 (4,9)	9 (8,5)	20 (11,6)	36 (8,6)
Arthralgie	13 (9,1)	8 (7,5)	13 (7,6)	34 (8,1)
Dorsalgie	9 (6,3)	16 (15,1)	9 (5,2)	34 (8,1)
Constipation	9 (6,3)	6 (5,7)	12 (7,0)	27 (6,4)
Fatigue	7 (4,9)	6 (5,7)	13 (7,6)	26 (6,2)
Infection de l'oreille	13 (9,1)	7 (6,6)	3 (1,7)	23 (5,5)
Amygdalite	8 (5,6)	7 (6,6)	6 (3,5)	21 (5,0)
Douleur faisant suite à une intervention	2 (1,4)	8 (7,5)	10 (5,8)	20 (4,8)
Amygdalite aiguë	2 (1,4)	6 (5,7)	11 (6,4)	19 (4,5)
Asthénie	8 (5,6)	7 (6,6)	4 (2,3)	19 (4,5)
Gastroentérite	8 (5,6)	6 (5,7)	5 (2,9)	19 (4,5)
Douleur thoracique	2 (1,4)	8 (7,5)	8 (4,7)	18 (4,3)
Otalgie	3 (2,1)	5 (4,7)	4 (2,3)	12 (2,9)
Palpitations	1 (0,7)	4 (3,8)	7 (4,1)	12 (2,9)
Tachycardie	5 (3,5)	4 (3,8)	3 (1,7)	12 (2,9)
Réaction secondaire à une transfusion	7 (4,9)	3 (2,8)	2 (1,2)	12 (2,9)
Urticaire	3 (2,1)	4 (3,8)	5 (2,9)	12 (2,9)
Dyspepsie	4 (2,8)	3 (2,8)	4 (2,3)	11 (2,6)
Douleur dans les extrémités	5 (3,5)	3 (2,8)	3 (1,7)	11 (2,6)
Prurit	3 (2,1)	4 (3,8)	4 (2,3)	11 (2,6)
Rhinorrhée	1 (0,7)	6 (5,7)	3 (1,7)	10 (2,4)
Sinusite	0	6 (5,7)	4 (2,3)	10 (2,4)
Hausse du taux des transaminases	8 (5,6)	1 (0,9)	1 (0,6)	10 (2,4)
Infection des voies urinaires	2 (1,4)	1 (0,9)	7 (4,1)	10 (2,4)
Herpès	3 (2,1)	1 (0,9)	5 (2,9)	9 (2,1)
Otite moyenne	2 (1,4)	1 (0,9)	6 (3,5)	9 (2,1)
Mal de dents	2 (1,4)	3 (2,8)	4 (2,3)	9 (2,1)
Anxiété	3 (2,1)	2 (1,9)	3 (1,7)	8 (1,9)
Douleur osseuse	1 (0,7)	1 (0,9)	6 (3,5)	8 (1,9)
Conjonctivite	6 (4,2)	1 (0,9)	1 (0,6)	8 (1,9)
Dyspnée	0	2 (1,9)	6 (3,5)	8 (1,9)
Crampes	1 (0,7)	0	7 (4,1)	8 (1,9)
Toux productive	4 (2,8)	3 (2,8)	1 (0,6)	8 (1,9)
Abcès dentaire	2 (1,4)	0	6 (3,5)	8 (1,9)



**Tableau 4 Effets indésirables les plus fréquemment signalés (> 1 % de l'ensemble des patients) chez tous les patients atteints de thalassémie  $\beta$ , en fonction de la dose administrée**

	<b>EXJADE 10 mg/kg N = 143</b>	<b>EXJADE 20 mg/kg N = 106</b>	<b>EXJADE 30 mg/kg N = 172</b>	<b>Ensemble des patients N = 421</b>
<b>Terme de prédilection</b>	<b>Total</b>	<b>Total</b>	<b>Total</b>	<b>Total</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
Distension abdominale	1 (0,7)	0	6 (3,5)	7 (1,7)
Cholélithiase	2 (1,4)	1 (0,9)	4 (2,3)	7 (1,7)
Entérite	5 (3,5)	1 (0,9)	1 (0,6)	7 (1,7)
Épistaxis	4 (2,8)	1 (0,9)	2 (1,2)	7 (1,7)
Érythème	3 (2,1)	2 (1,9)	2 (1,2)	7 (1,7)
Hypoacousie	4 (2,8)	2 (1,9)	1 (0,6)	7 (1,7)
Insomnie	0	3 (2,8)	4 (2,3)	7 (1,7)
Vertige	2 (1,4)	4 (3,8)	1 (0,6)	7 (1,7)
Hausse de l'alanine aminotransférase	4 (2,8)	2 (1,9)	0	6 (1,4)
Souffle cardiaque	0	0	6 (3,5)	6 (1,4)
Dépression	0	2 (1,9)	4 (2,3)	6 (1,4)
Étourdissements	1 (0,7)	2 (1,9)	3 (1,7)	6 (1,4)
Dysménorrhée	0	3 (2,8)	3 (1,7)	6 (1,4)
Adénopathie	2 (1,4)	1 (0,9)	3 (1,7)	6 (1,4)
Myalgie	1 (0,7)	1 (0,9)	4 (2,3)	6 (1,4)
Pharyngite streptococcique	3 (2,1)	3 (2,8)	0	6 (1,4)
Protéinurie	1 (0,7)	1 (0,9)	4 (2,3)	6 (1,4)
Éruption maculopapuleuse	0	3 (2,8)	3 (1,7)	6 (1,4)
Allergie saisonnière	0	1 (0,9)	5 (2,9)	6 (1,4)
Inconfort abdominal	1 (0,7)	0	4 (2,3)	5 (1,2)
Contusion	2 (1,4)	0	3 (1,7)	5 (1,2)
Cystite	1 (0,7)	1 (0,9)	3 (1,7)	5 (1,2)
Selles fréquentes	1 (0,7)	1 (0,9)	3 (1,7)	5 (1,2)
Œdème périphérique	0	2 (1,9)	3 (1,7)	5 (1,2)
Infection des voies respiratoires	1 (0,7)	1 (0,9)	3 (1,7)	5 (1,2)
Syncope	2 (1,4)	2 (1,9)	1 (0,6)	5 (1,2)
Infection virale	1 (0,7)	1 (0,9)	3 (1,7)	5 (1,2)

<sup>1</sup> Hausse supérieure à 33 % par rapport aux valeurs initiales moyennes  
<sup>2</sup> Infection des voies respiratoires supérieures

**Effets indésirables peu courants du médicament observés au cours des essais cliniques (< 1 %)**

Voici la liste des effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques et qu'on considère comme liés à EXJADE :

**Système cardiovasculaire :** Prolongation de l'intervalle QT<sup>1</sup>

**Généralités :** Fièvre, œdème, fatigue

**Oreilles/nez/gorge :** Surdité

**Fonction visuelle :** Cataractes, maculopathie, névrite optique

**Appareil digestif :** Ulcère duodéal, ulcère gastrique (y compris de multiples ulcères), gastrite, hémorragie digestive, œsophagite

**Fonction hépatique/biliaire/pancréatique :** Hépatite, calculs biliaires, pancréatite aiguë<sup>2</sup>

**Système nerveux :** Étourdissements

**Facultés mentales :** Anxiété, troubles du sommeil

**Appareil rénal et urinaire :** tubulopathie rénale (syndrome de Fanconi)

**Appareil respiratoire :** Douleur laryngopharyngée

**Peau et annexes cutanées :** Anomalies de la pigmentation, érythème polymorphe

<sup>1</sup>Trois cas de prolongation de l'intervalle QT ont été signalés dans le cadre des essais cliniques; cependant, le lien de causalité n'a pas été établi entre la survenue de ces événements et le traitement.

<sup>2</sup>On a observé de graves cas de pancréatite aiguë chez des personnes ayant ou non une affection biliaire sous-jacente objectivée.

### **Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques**

Lors de l'essai comparatif 0107, 113 patients ayant reçu EXJADE ont présenté des élévations non progressives du taux sérique de créatinine supérieures à 33 % par rapport aux valeurs de départ (Tableau 5). On a dû réduire la dose chez 25 de ces patients. Les hausses du taux sérique de créatinine semblaient proportionnelles à la dose. Chez les 17 patients qui ont présenté des élévations du taux de SGPT/ALAT > 5 fois la LSN lors de visites consécutives, un seul a abandonné le traitement par EXJADE. Un patient a subi une hausse du taux de transaminases > 10 fois la LSN; son taux de transaminases est revenu à la normale lors de l'interruption du traitement, mais a significativement augmenté de nouveau lors de la reprise du traitement. Les hausses du taux de transaminases n'ont pas semblé proportionnelles à la dose, et la plupart de ces patients présentaient un taux de transaminases élevé avant le début du traitement par EXJADE.

**Tableau 5 Nombre (%) de patients ayant subi des élévations du taux de SGPT/ALAT ou du taux sérique de créatinine lors de l'essai 0107**

<b>Paramètre de laboratoire</b>	<b>EXJADE N = 296 n (%)</b>	<b>Déféroxamine N = 290 n (%)</b>
<b>Taux sérique de créatinine</b>		
Nombre de patients dont le taux de créatinine a augmenté de > 33 %, mais < LSN, lors d'au moins 2 visites consécutives après la visite initiale	106 (35,8)	40 (13,8)
Nombre de patients dont le taux de créatinine a augmenté de > 33 % et > LSN lors d'au moins 2 visites consécutives après la visite initiale	7 (2,4)	1 (0,3)
<b>Taux de SGPT/ALAT</b>		

Nombre de patients dont le taux de SGPT/ALAT était > 5 x la LSN lors d'au moins 2 visites après la visite initiale	8 (2,7)	2 (0,7)
Nombre de patients dont le taux de SGPT/ALAT était > 5 x la LSN lors d'au moins 2 visites consécutives après la visite initiale	17 (5,7)	5 (1,7)

En tout, 652 patients ont été traités par EXJADE (déférasirox) dans le cadre des études cliniques 107, 108 et 109. De ce nombre, 237 patients (36 %) ont affiché une hausse du taux sérique de créatinine de > 33 % à l'occasion d'au moins 2 visites consécutives, et 68 (11 %) de ces 237 patients ont fait l'objet d'une réduction de la dose. Chez le reste des patients, le taux sérique de créatinine est revenu à moins de 33 % au-dessus des valeurs de départ sans qu'on ait recours à une réduction de la dose. Chez les 68 patients ayant subi une réduction de la dose, 17 (25 %) ont obtenu des valeurs revenant à la normale, 41 (60 %) ont continué d'afficher un taux élevé (> 33 %), mais stable, tandis que les 10 patients restants (15 %) ont présenté un taux fluctuant entre les valeurs de départ et la marque de 33 %.

Si on se fie aux données limitées sur les patients souffrant d'anémie falciforme (n = 132) et d'autres anémies rares (n = 99), le type et la fréquence des effets indésirables observés étaient semblables à ceux qui ont été notés chez les patients atteints de thalassémie  $\beta$ . Le profil des effets indésirables des patients de moins de 16 ans était comparable à celui des adultes, sans égard à l'affection sous-jacente.

Chez 49 adultes atteints de thalassémie  $\beta$  qui ont reçu le médicament pendant plus de 1 an jusqu'à concurrence de 3 ans, le type et la fréquence des effets indésirables observés étaient semblables à ceux qui ont été observés chez les patients qui ont été traités pendant un maximum de 1 an.

### **Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit**

Des cas d'insuffisance rénale aiguë (dont certains se sont révélés mortels) sont survenus après la commercialisation d'EXJADE. Rarement, une néphrite interstitielle confirmée par biopsie a également été signalée.

Une hypocalcémie a été signalée pendant le traitement par EXJADE.

Les effets indésirables énumérés ci-dessous ont été déclarés spontanément, et il n'est pas toujours possible d'établir leur fréquence avec certitude ou le lien de causalité entre ces effets et l'exposition au médicament.

### **Renseignements obtenus après la commercialisation du médicament**

Depuis le lancement d'EXJADE à l'échelle mondiale (2 novembre 2005), l'exposition cumulative au médicament après sa commercialisation était de 123 619 années-patients au 31 octobre 2011.

### **Enfants**

Des cas de tubulopathie rénale ont été signalés chez des patients traités par EXJADE. La majorité de ces patients étaient des enfants et des adolescents atteints de thalassémie  $\beta$  qui avaient un taux sérique de ferritine  $< 1500 \mu\text{g/L}$ .

### **Troubles rénaux et urinaires**

Insuffisance rénale aiguë (surtout élévation du taux sérique de créatinine portant la créatininémie à au moins 2 fois la LSN, s'abaissant habituellement à l'arrêt du traitement), hématurie, nécrose tubulaire rénale

### **Troubles cutanés et sous-cutanés**

Syndrome de Stevens-Johnson, vascularite d'hypersensibilité, urticaire, érythème polymorphe, alopécie, nécrolyse épidermique toxique et syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, ou DRESS*)

### **Troubles du système immunitaire**

Réactions d'hypersensibilité (incluant l'anaphylaxie et l'œdème angioneurotique)

### **Troubles digestifs**

Ulcère duodéal, ulcère gastrique, hémorragie digestive, perforation de l'intestin

### **Troubles des systèmes sanguin et lymphatique**

Agranulocytose, neutropénie, thrombocytopénie et anémie aggravée.

### **Troubles hépatiques, biliaires et pancréatiques**

Insuffisance hépatique

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Interactions médicament-médicament**

**Emploi avec d'autres chélateurs du fer :** L'innocuité d'EXJADE administré en association avec d'autres chélateurs du fer n'a pas été établie.

**Emploi avec des antiacides à base d'aluminium :** L'administration concomitante d'EXJADE et d'antiacides à base d'aluminium n'a pas fait l'objet d'étude formelle. Bien que l'affinité du déférasirox envers l'aluminium soit plus faible qu'envers le fer, EXJADE ne doit pas être pris avec des antiacides à base d'aluminium (*voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

**Emploi avec des substances métabolisées par l'intermédiaire de la CYP3A4 :** Lors d'une étude portant sur des volontaires sains, l'administration concomitante d'EXJADE et de midazolam (un substrat de la CYP3A4) a entraîné une diminution de 17 % de l'exposition au midazolam. En contexte clinique, cet effet pourrait être plus prononcé. Par conséquent, on doit faire preuve de prudence lorsqu'on administre du déférasirox en association avec des substances métabolisées par

l'intermédiaire de la CYP3A4 (p. ex., la cyclosporine, la simvastatine et les contraceptifs hormonaux), en raison d'une diminution possible de l'efficacité de ces dernières.

**Emploi avec des inducteurs du métabolisme de l'UDP-glucuronosyltransférase (UGT) :** Dans le cadre d'une étude menée chez des volontaires sains, l'administration concomitante d'EXJADE (dose unique de 30 mg/kg) et de la rifampicine, un puissant inducteur de l'UDP-glucuronosyltransférase (UGT) (doses répétées de 600 mg/jour) s'est traduite par une réduction de l'exposition au déférasirox de 44 % (IC à 90 % : de 37 à 51 %). Par conséquent, l'emploi concomitant d'EXJADE et de puissants inducteurs de l'UGT (p. ex., la rifampicine, la phénytoïne, le phénobarbital et le ritonavir) peut engendrer une réduction de l'efficacité d'EXJADE. Si EXJADE est employé en concomitance avec un puissant inducteur de l'UGT, on doit envisager d'augmenter la dose d'EXJADE, en fonction de la réponse clinique au traitement.

**Emploi avec des chélateurs d'acides biliaires :** Dans le cadre d'une étude menée chez des volontaires sains, l'administration de cholestyramine à la suite d'une dose unique de déférasirox a entraîné une réduction de 45 % de l'exposition au déférasirox (ASC).

**Emploi avec des substrats de la CYP2C8 :** Dans une étude menée chez des volontaires sains, l'administration concomitante d'EXJADE (doses répétées de 30 mg/kg/jour), avec le repaglinide, un substrat du CYP2C8, (administré à une dose unique de 0,5 mg) a augmenté l'ASC du repaglinide de 131 % et sa  $C_{max}$  de 62 %. Lorsqu'EXJADE et le repaglinide sont employés en concomitance, une surveillance étroite de la glycémie doit être réalisée. Une interaction entre EXJADE et les autres substrats du CYP2C8 tel que le paclitaxel ne peut être exclue.

**Emploi avec des substrats de la CYP1A2 :** Au cours d'une étude menée chez des volontaires sains, l'administration concomitante d'EXJADE (dose répétée de 30 mg/kg/jour) et de théophylline, un substrat de l'isoenzyme CYP1A2 (dose unique de 120 mg), s'est traduite par une augmentation de 84 % de l'ASC de la théophylline (IC à 90 % : de 73 à 95 %). La  $C_{max}$  d'une dose unique n'a pas été affectée, mais on s'attend que la  $C_{max}$  de la théophylline augmente dans le cadre d'une administration à long terme. Lorsqu'EXJADE et la théophylline sont employés en concomitance, on doit envisager une surveillance de la concentration de théophylline et une réduction éventuelle de la dose de cet agent. Une interaction entre EXJADE et d'autres substrats de l'isoenzyme CYP1A2 tel que clozapine et tizanidine est possible.

**Emploi avec le busulfan :** Selon des rapports tirés de la littérature médicale, l'administration concomitante de déférasirox et de busulfan s'est traduite par une augmentation de l'exposition au busulfan (ASC). L'augmentation de l'ASC variait de 40 à 150 % environ. Le mécanisme de cette interaction demeure incertain. On doit faire preuve de prudence lorsque le déférasirox est administré en concomitance avec le busulfan et on doit surveiller les concentrations plasmatiques du busulfan chez le patient.

**Emploi avec la digoxine :** Chez des volontaires sains, EXJADE n'a eu aucun effet sur le comportement pharmacocinétique de la digoxine. L'effet de la digoxine sur les paramètres pharmacocinétiques d'EXJADE n'a pas été étudié.

**Emploi avec la vitamine C :** L'administration concomitante d'EXJADE et de vitamine C n'a pas fait l'objet d'étude formelle. Pendant les essais cliniques, les patients ont été autorisés à prendre

des doses de vitamine C pouvant atteindre 200 mg, sans que cela n'ait de conséquences néfastes. Cela dit, on ne doit pas administrer de doses élevées de vitamine C.

**Emploi avec des médicaments ayant un potentiel ulcérigène :** L'administration concomitante d'EXJADE et de médicaments ayant un potentiel ulcérigène connu, tels que les AINS, les corticostéroïdes ou les bisphosphonates administrés par voie orale, de même que l'emploi d'EXJADE chez des patients qui reçoivent une anticoagulothérapie peuvent augmenter le risque d'irritation des voies digestives (*voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

**Emploi avec l'hydroxyurée :** On n'a pas examiné de façon formelle l'interaction entre EXJADE et l'hydroxyurée. Compte tenu des résultats d'une étude in vitro, on ne s'attend pas à ce que l'hydroxyurée entraîne d'inhibition de la biotransformation du déférasirox.

### **Interactions médicament-aliment**

EXJADE s'administre 1 fois par jour, à jeun, au moins 30 minutes avant de manger le premier repas de la journée, de préférence à la même heure chaque jour.

Les comprimés EXJADE pour suspension orale peuvent être dissous dans de l'eau, du jus d'orange ou du jus de pomme. Il n'est pas recommandé de dissoudre EXJADE dans des boissons gazeuses ni du lait en raison de la formation de mousse et de la lenteur de la dispersion, respectivement.

### **Interactions médicament-herbe médicinale**

On n'a pas déterminé d'interaction avec des herbes médicinales.

### **Effets du médicament observés au cours des épreuves de laboratoire**

Les interactions entre EXJADE et le gallium utilisé à titre de substance de contraste n'ont pas été étudiées. On sait que la déféroxamine (un autre chélateur du fer) peut altérer les résultats de l'imagerie au <sup>67</sup>gallium en raison de la chélation du <sup>67</sup>gallium. On recommande donc l'interruption de l'administration d'EXJADE au moins 5 jours avant la scintigraphie au <sup>67</sup>gallium.

## **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**

Les comprimés à dissoudre pour suspension orale EXJADE et les comprimés pelliculés JADENU sont deux préparations différentes de déférasirox. Le schéma posologique et le mode d'administration d'EXJADE sont différents de ceux de JADENU. Avant de passer de JADENU aux comprimés à dissoudre EXJADE, consulter la section **Considérations posologiques** ci-après.

**Pour éviter les erreurs de posologie, il est important que l'ordonnance de déférasirox précise le type de préparation (comprimés à dissoudre ou comprimés pelliculés) et la dose prescrite en mg/kg/jour.**

## **Posologie recommandée et ajustement posologique**

### **1. Surcharge en fer secondaire à des transfusions sanguines**

Il est recommandé d'entreprendre le traitement par EXJADE (déférasirox) dès que le patient présente des signes de surcharge en fer chronique, comme la transfusion d'environ 100 mL/kg de concentrés d'érythrocytes (environ 20 unités pour un patient de 40 kg) et un taux sérique de ferritine systématiquement supérieur à 1000 µg/L. Les doses – en mg/kg – doivent être calculées et arrondies au comprimé entier le plus près. EXJADE est offert en 3 teneurs (125 mg, 250 mg et 500 mg).

L'administration d'un chélateur du fer a pour objectif d'éliminer le fer administré lors des transfusions et, le cas échéant, de réduire la surcharge en fer existante.

EXJADE s'administre 1 fois par jour, à jeun, au moins 30 minutes avant le premier repas de la journée, de préférence à la même heure chaque jour. La décision de procéder à une chélation du fer doit reposer sur les caractéristiques individuelles du patient, en tenant compte des bienfaits et des risques cliniques prévus d'un tel traitement.

#### **1.1 Dose initiale**

La dose quotidienne initiale recommandée d'EXJADE est de 10, 20 ou 30 mg/kg/jour, selon le nombre de transfusion et l'objectif du traitement.

##### **Patients ayant besoin de maintenir un taux de fer corporel acceptable**

- On recommande une dose quotidienne initiale de 10 mg/kg/jour chez les patients qui reçoivent moins de 7 mL/kg/mois de globules rouges (environ < 2 unités/mois chez un adulte) et dont le traitement vise le maintien d'un taux de fer corporel acceptable.
- On recommande une dose quotidienne initiale de 20 mg/kg/jour chez les patients qui reçoivent plus de 7 mL/kg/mois de globules rouges (environ > 2 unités/mois chez un adulte) et dont le traitement vise le maintien d'un taux de fer corporel acceptable.

##### **Patients ayant besoin d'une diminution de la surcharge en fer**

- On recommande une dose quotidienne initiale de 20 mg/kg/jour chez les patients qui reçoivent moins de 14 mL/kg/mois de globules rouges (environ < 4 unités/mois chez un adulte) et dont le traitement vise une diminution graduelle de la surcharge en fer.
- On recommande une dose quotidienne initiale de 30 mg/kg/jour chez les patients qui reçoivent plus de 14 mL/kg/mois de globules rouges (environ > 4 unités/mois chez un adulte) et dont le traitement vise une diminution graduelle de la surcharge en fer.

L'excrétion de fer proportionnelle à la dose (mg/kg/jour) a été calculée d'après la variation de la CHF sur une période de 1 an, la quantité de sang transfusée et le poids du patient. Prenons pour exemple 2 patients de 20 kg et de 50 kg, respectivement. La quantité de fer excrétée durant une période de 1 an peut être calculée en mg/année et en équivalents d'unités de transfusion/année (en tenant pour acquis que 1 unité de concentrés d'érythrocytes renferme 200 mg de fer). Chez un adulte de 50 kg, des doses de 10, 20 et 30 mg/kg administrées pendant 1 an peuvent retirer la

quantité de fer présente dans environ 20, 36 et 55 unités de sang, respectivement (soit environ 1,5, 3 et 4,5 unités de sang par mois, respectivement). Chez un enfant de 20 kg, des doses de 10, 20 et 30 mg/kg administrées pendant 1 an peuvent retirer la quantité de fer présente dans environ 8, 14 et 22 unités de sang, respectivement (soit environ 0,6, 1,2 et 1,8 unité de sang par mois ou 6, 12 et 18 mL/kg/mois, respectivement).

**Tableau 6 Essai 0107 : Excrétion de fer durant une période de 1 an (population selon le protocole 2, biopsie)**

Dose initiale (mg/kg)	N	Excrétion de fer (mg/kg/jour)	Excrétion de fer (mg/année)		Excrétion de fer (équivalents d'unités de transfusion/année)	
			Patient de 20 kg	Patient de 50 kg	Patient de 20 kg	Patient de 50 kg
5	8	0,13 ± 0,10	939 ± 726	2349 ± 1816	4,7 ± 3,6	11,7 ± 9,1
10	44	0,22 ± 0,14	1572 ± 1055	3930 ± 2638	7,9 ± 5,3	19,6 ± 13,2
20	64	0,39 ± 0,15	2841 ± 1102	7102 ± 2756	14,2 ± 5,5	35,5 ± 13,8
30	108	0,60 ± 0,23	4378 ± 1712	10945 ± 4280	21,9 ± 8,6	54,7 ± 21,4

## **1.2 Ajustement posologique**

Il est recommandé de mesurer le taux sérique de ferritine 1 fois par mois et d'ajuster la dose d'EXJADE, s'il y a lieu, tous les 3 à 6 mois, d'après les tendances qui se dégagent lors de la mesure mensuelle du taux sérique de ferritine afin de réduire le risque de chélation excessive (*voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*). Les ajustements posologiques doivent se faire par paliers de 5 ou de 10 mg/kg et doivent être adaptés à la réponse de chaque patient, conformément à l'objectif du traitement (maintien ou réduction du taux de fer corporel). Des doses quotidiennes pouvant atteindre 40 mg/kg peuvent être envisagées chez les patients atteints de thalassémie  $\beta$  et qui ne sont pas adéquatement contrôlés avec les doses quotidiennes de 30 mg/kg.

Si le taux sérique de ferritine demeure sous le seuil de 500  $\mu\text{g/L}$ , on doit envisager l'interruption temporaire d'EXJADE. Comme dans le cas de tout traitement par un chélateur du fer, le risque de toxicité attribuable à EXJADE peut être augmenté lorsque celui-ci est administré de manière indue à des patients dont la surcharge en fer est peu importante ou dont le taux sérique de ferritine n'est que légèrement élevé. La dose d'EXJADE ne doit pas dépasser 30 mg/kg/jour, à l'exception des patients atteints de thalassémie  $\beta$ , étant donné le peu d'expérience dont on dispose sur l'administration de doses plus élevées (*voir la section ESSAIS CLINIQUES*).

La CHF doit être mesurée périodiquement au moyen d'une méthode appropriée, comme une biopsie ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM), afin de vérifier la réponse au traitement.

## **2. Thalassémie sans dépendance transfusionnelle**

On ne doit entreprendre un traitement chélateur que chez les patients qui présentent des signes de surcharge en fer (CHF  $\geq 5$  mg Fe/g [poids sec ou ps] ou taux sérique de ferritine systématiquement  $> 800$   $\mu\text{g/L}$ ). De plus, au cours d'un tel traitement, il faut user de prudence chez ceux qui n'ont pas



fait l'objet d'une évaluation de la CHF afin de réduire au minimum le risque de chélation excessive. Les doses – en mg/kg – doivent être calculées et arrondies au comprimé entier le plus près. EXJADE est offert en 3 teneurs (125 mg, 250 mg et 500 mg).

EXJADE s'administre 1 fois par jour, à jeun, au moins 30 minutes avant de manger le premier repas de la journée, de préférence à la même heure chaque jour.

## **2.1 Dose initiale**

La dose quotidienne initiale recommandée d'EXJADE est de 10 mg/kg de poids corporel.

## **2.2 Ajustement posologique**

Il est recommandé de mesurer le taux sérique de ferritine une fois par mois afin d'évaluer la réponse du patient au traitement et de réduire le risque de chélation excessive (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Tous les 3 à 6 mois, on pourra envisager une augmentation de la dose d'EXJADE par palier de 5 à 10 mg/kg si la CHF est  $\geq 7$  mg Fe/g ps ou si le taux sérique de ferritine demeure  $> 2000$   $\mu\text{g/L}$  sans qu'une tendance à la baisse ne se profile, et que le patient tolère bien ce médicament. Il est à noter que la fréquence des effets indésirables d'EXJADE augmente avec la dose administrée. On possède une expérience limitée avec la dose de 15 mg/kg. Il est déconseillé d'administrer des doses supérieures à 20 mg/kg aux patients atteints d'une thalassémie sans dépendance transfusionnelle, puisque l'on n'a pas acquis d'expérience sur l'emploi de doses aussi élevées dans cette population de patients.

Chez les patients dont la CHF n'a pas été mesurée et dont le taux sérique de ferritine est  $\leq 2000$   $\mu\text{g/L}$ , la dose d'EXJADE ne doit pas dépasser 10 mg/kg.

Dans les cas où la dose a été portée à  $> 10$  mg/kg, il est conseillé de la ramener à 10 mg/kg ou moins une fois que la CHF est  $< 7$  mg Fe/g ps ou que le taux sérique de ferritine est  $\leq 2000$   $\mu\text{g/L}$ .

On doit mettre fin au traitement chélateur dès lors que le taux de fer corporel a atteint un seuil satisfaisant (CHF  $< 3$  mg Fe/g ps ou taux sérique de ferritine  $< 300$   $\mu\text{g/L}$ ). Toutefois, il convient de le réinstaurer si l'on décèle encore des signes de surcharge en fer au cours du suivi clinique.

## **3. Surcharge en fer secondaire à des transfusions sanguines et thalassémie sans dépendance transfusionnelle**

### **Considérations posologiques**

**Passage de JADENU à EXJADE:** Chez les patients qui reçoivent un traitement chélateur par les comprimés JADENU et qui passent aux comprimés EXJADE (comprimés de déférasirox pour suspension orale), la dose d'EXJADE doit être supérieure d'environ 30 % et arrondie au comprimé entier le plus près. Le tableau ci-dessous comprend de l'information additionnelle sur les correspondances entre les doses d'EXJADE et de JADENU.

**Tableau 7 Correspondance entre les doses d'EXJADE et de JADENU**

	<b>JADENU Comprimés (comprimés bleus et ovales)</b>	<b>EXJADE Comprimés pour suspension orale (comprimés blancs et ronds)</b>
<b>Surcharge en fer causée par des transfusions sanguines</b>		
Dose initiale	14 mg/kg/jour	20 mg/kg/jour
Paliers d'augmentation de la dose	3,5–7 mg/kg	5–10 mg/kg
Dose maximale	28 mg/kg/jour	40 mg/kg/jour
<b>Thalassémie sans dépendance transfusionnelle</b>		
Dose initiale	7 mg/kg/jour	10 mg/kg/jour
Paliers d'augmentation de la dose	3,5–7 mg/kg	5–10 mg/kg
Dose maximale	14 mg/kg/jour	20 mg/kg/jour

**Personnes âgées (≥ 65 ans) :** Le comportement pharmacocinétique d'EXJADE n'a pas été étudié chez les patients âgés. Les recommandations posologiques chez les patients âgés sont les mêmes que celles qui figurent dans les paragraphes précédents. Dans le cadre des essais cliniques, les patients âgés ont présenté une fréquence d'effets indésirables plus élevée que les patients plus jeunes. Par conséquent, les patients âgés doivent faire l'objet d'une surveillance étroite des effets indésirables pouvant nécessiter un ajustement de la dose.

**Enfants (2 à 16 ans) :** Les recommandations posologiques chez les enfants sont les mêmes que chez les adultes. Il est recommandé de mesurer le taux sérique de ferritine une fois par mois afin d'évaluer la réponse du patient au traitement et de réduire le risque de chélation excessive (*voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*). Chez les enfants de moins de 6 ans, l'exposition au médicament était environ 50 % inférieure à celle des adultes. Comme la posologie est calculée individuellement en fonction de la réponse au traitement, cette différence d'exposition ne devrait pas avoir de conséquences cliniques. On doit également tenir compte, dans le calcul de la dose, des variations du poids de l'enfant à mesure qu'il grandit.

**Insuffisance rénale :** EXJADE n'a pas été étudié chez les patients souffrant d'insuffisance rénale (*voir la section CONTRE-INDICATIONS*). Chez les adultes, la dose quotidienne d'EXJADE doit être réduite de 10 mg/kg en présence d'une hausse non progressive du taux sérique de créatinine de > 33 % au-dessus des valeurs moyennes mesurées avant le traitement, lors d'au moins 2 visites consécutives et qui ne peut être attribuée à une autre cause. Après la réduction de la dose, la créatininémie n'est revenue aux valeurs de départ que chez 25 % des adultes et elle est demeurée supérieure de plus de 33 % aux valeurs de départ dans 60 % des cas. Chez les enfants, on doit réduire la dose de 10 mg/kg si le taux sérique de créatinine dépasse la LSN en fonction de l'âge lors de 2 visites consécutives. Durant la phase de base des essais d'homologation, la créatininémie a dépassé la LSN chez 6 patients de moins de 16 ans et est revenue aux valeurs de départ chez 4 des 5 patients chez qui la dose avait été réduite. Chez le cinquième patient, la créatininémie est revenue sous la LSN tout en demeurant plus élevée que sa valeur de départ.

Il faut interrompre l'administration d'EXJADE en cas de hausse progressive du taux sérique de créatinine au-delà de la LSN (*voir la section EFFETS INDÉSIRABLES – Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques*).

**Insuffisance hépatique :** EXJADE a fait l'objet d'un essai clinique mené chez des patients atteints d'insuffisance hépatique. Dans le cas des patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (catégorie B de Child-Pugh), on doit réduire la dose de départ d'environ 50 %. On ne doit pas employer EXJADE chez des patients atteints d'insuffisance hépatique grave (catégorie C de Child-Pugh) (*voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Populations particulières et Conditions*). Seuls des patients dont le taux initial de transaminases ne dépassait pas 5 fois la LSN ont reçu EXJADE. Les paramètres pharmacocinétiques du déférasirox n'ont pas été modifiés par la présence de ces taux de transaminases. Le médecin traitant doit calculer la dose initiale en tenant compte des directives posologiques générales et du degré d'insuffisance hépatique. La surveillance étroite des paramètres d'efficacité et d'innocuité est recommandée. Il est recommandé de contrôler le taux de transaminases, de bilirubine et de phosphatases alcalines sériques avant le début du traitement, toutes les 2 semaines pendant le premier mois, puis une fois par mois. En cas d'élévation inexplicite, persistante et progressive du taux sérique de transaminases, on doit interrompre le traitement par EXJADE.

**Éruptions cutanées :** Il peut se produire des éruptions cutanées pendant le traitement par EXJADE (déférasirox). L'apparition d'éruptions cutanées graves pourrait nécessiter l'interruption du traitement par EXJADE.

**Sexe :** Comparativement aux hommes, la clairance apparente du déférasirox est modérément moins élevée chez les femmes (de 17,5 %). Comme la posologie est ajustée individuellement en fonction de la réponse, cette différence ne devrait pas avoir de conséquences cliniques.

### **Dose oubliée**

En cas d'oubli d'une dose, prendre la dose dès qu'on constate l'oubli ce jour-là et prendre la dose suivante selon l'horaire prévu. Ne pas doubler la dose pour compenser la dose oubliée.

### **Administration**

**Reconstitution :** Les comprimés EXJADE doivent être complètement dissous dans de l'eau, du jus d'orange ou du jus de pomme en remuant jusqu'à l'obtention d'une fine suspension. Les doses inférieures à 1 g doivent être dissoutes dans 100 mL de liquide, tandis que les doses supérieures à 1 g doivent être dissoutes dans 200 mL de liquide. Après avoir bu la suspension, on doit ajouter un peu de liquide à tout résidu et le boire. On ne doit pas croquer, couper, ni écraser les comprimés. On ne doit pas non plus les avaler entiers.

**Incompatibilités :** Il n'est pas recommandé de dissoudre EXJADE dans des boissons gazéifiées ni du lait en raison de la formation de mousse et de la lenteur de la dispersion, respectivement.

## **SURDOSAGE**

Des volontaires sains ont été en mesure de tolérer des doses uniques pouvant atteindre 40 mg/kg.

Les premiers signes de surdosage aigu sont de nature digestive : douleur abdominale, diarrhée, nausées et vomissements. Des troubles des fonctions hépatique et rénale ont aussi été signalés, y compris des cas d'élévation des enzymes hépatiques et de la créatinine, qui se sont résolus après l'arrêt du traitement. Une dose unique de 90 mg/kg administrée par erreur a provoqué l'apparition d'un syndrome de Fanconi, qui s'est résolu après le traitement.

Il n'existe pas d'antidote particulier contre le déférasirox. Les interventions standard pour la prise en charge d'un surdosage (p. ex., induction de vomissements ou lavage gastrique) et le traitement des symptômes peuvent être indiqués, selon le tableau clinique.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

EXJADE (déférasirox) est un chélateur actif par voie orale doté d'une grande sélectivité envers le fer (sous forme de  $\text{Fe}^{3+}$ ). Il s'agit d'un ligand tridenté qui possède une grande affinité de liaison envers le fer (dans une proportion 2:1). Bien que son affinité la plus grande soit envers le fer, le déférasirox a une affinité notable envers l'aluminium. Le déférasirox a une très faible affinité envers le zinc et le cuivre, et on note des baisses variables du taux sérique de ces métaux en traces après l'administration du déférasirox. On ne connaît pas exactement la signification clinique de ce phénomène.

### **Pharmacodynamie**

Selon les effets pharmacodynamiques examinés dans le cadre d'une étude métabolique sur le bilan de fer, le déférasirox (10, 20 et 40 mg/kg/jour) pouvait engendrer une excrétion nette de fer (0,119, 0,329 et 0,445 mg Fe/kg/jour, respectivement) dans les limites de la distribution clinique pertinente (0,1 à 0,5 mg Fe/kg/jour). L'excrétion de fer était surtout par voie fécale.

L'administration quotidienne d'EXJADE à des doses de 20 et de 30 mg/kg pendant 1 an chez des adultes et des enfants atteints de thalassémie  $\beta$  faisant souvent l'objet de transfusions a entraîné des réductions des indicateurs du fer corporel total. La CHF a diminué d'environ 0,4 et de 8,9 mg Fe/g (poids sec [ps] de la biopsie hépatique) en moyenne, respectivement. Le taux sérique de ferritine a diminué d'environ 36 et de 926  $\mu\text{g/L}$  en moyenne, respectivement. Aux mêmes doses, le ratio fer excrété/apport en fer était de 1,02 (soit un bilan de fer neutre) et de 1,67 (soit une excrétion nette de fer), respectivement. EXJADE a produit des réponses semblables chez des patients souffrant d'autres formes d'anémies et présentant une surcharge en fer. Des doses quotidiennes de 10 mg/kg pendant 1 an pouvaient maintenir la CHF et le taux sérique de ferritine, tout en produisant un bilan

de fer neutre chez des patients qui recevaient des transfusions occasionnelles ou des échanges transfusionnels.

L'effet de doses de 20 et de 40 mg/kg de déférasirox sur l'intervalle QT a été évalué dans le cadre d'un essai à double insu, avec répartition aléatoire et groupes parallèles, portant sur une dose unique et comprenant un placebo et un agent de comparaison actif (moxifloxacine à 400 mg) chez 182 volontaires sains des 2 sexes âgés de 18 à 65 ans. Aucun signe de prolongation de l'intervalle QTc n'a été observé; cependant, on ne connaît pas la pertinence de cette étude en ce qui a trait à l'emploi d'EXJADE à long terme.

Chez les patients atteints d'une thalassémie sans dépendance transfusionnelle et présentant une surcharge en fer, un traitement d'un an par EXJADE à 10 mg/kg/jour a entraîné une diminution de 3,80 mg Fe/g ps de la concentration hépatique moyenne en fer par rapport à la concentration initiale, alors que l'on a observé une hausse de 0,38 mg Fe/g ps de ce paramètre chez les témoins sous placebo. En outre, le traitement d'un an par EXJADE à 10 mg/kg/jour a entraîné une diminution de 222,0 µg/L du taux sérique moyen de ferritine par rapport au taux initial, alors que la prise du placebo a été associée à une hausse de 114,5 µg/L de ce taux par rapport au taux initial.

Chez les patients qui avaient un dépôt de fer cardiaque (IRM : T2\* < 20 ms), le traitement par EXJADE a éliminé le fer cardiaque, comme l'a démontré l'amélioration graduelle des valeurs de T2\* au cours des 3 années d'observation. Par ailleurs, chez les patients sans dépôt de fer cardiaque, EXJADE a prévenu un dépôt de fer cardiaque de pertinence clinique (maintien d'un T2\* > 20 ms) durant jusqu'à 1 an d'observation, malgré d'importants antécédents de transfusion et le recours continu aux transfusions.

### **Pharmacocinétique**

**Absorption :** Après l'administration orale d'EXJADE (déférasirox), le délai médian avant l'atteinte des concentrations plasmatiques maximales ( $t_{max}$ ) est d'environ 1,5 à 4 heures. La  $C_{max}$  et l'ASC du déférasirox augmentent de façon à peu près linéaire en fonction de la dose, tant après une administration unique qu'à l'état d'équilibre. L'exposition au déférasirox a augmenté selon un facteur d'accumulation de 1,3 à 2,3 après l'administration de doses multiples. La biodisponibilité absolue (ASC) des comprimés de déférasirox pour suspension orale est de 70 % par comparaison à la forme intraveineuse.

L'exposition totale (ASC) était environ doublée lorsque le médicament était pris avec un petit-déjeuner riche en matières grasses (contenu en matières grasses > 50 % des calories) et augmentait d'environ 50 % lorsqu'il était pris avec un petit-déjeuner standard. La biodisponibilité (ASC) du déférasirox était modérément augmentée lorsqu'il était pris 30 minutes avant un repas à teneur normale en matières grasses (augmentation de 25 %) ou à teneur élevée en matières grasses (augmentation de 13 %). EXJADE doit donc être pris à jeun, au moins 30 minutes avant de manger le premier repas de la journée, de préférence à la même heure chaque jour (*voir la section POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION*).

L'exposition totale (ASC) au déférasirox lorsque le médicament est pris après la dissolution des comprimés dans du jus d'orange ou du jus de pomme était équivalente à l'exposition après la dissolution du médicament dans l'eau (ASC relatives de 103 % et de 90 %, respectivement).

**Distribution :** Le déférasirox subit une importante liaison aux protéines (~ 99 %), presque exclusivement à l'albumine sérique. Le pourcentage de déférasirox qui demeure dans les globules sanguins était de 5 % chez l'être humain. Le volume de distribution à l'état d'équilibre ( $V_{ss}$ ) du déférasirox est de  $14,37 \pm 2,69$  L chez l'adulte.

**Biotransformation :** La glucuronidation, qui est suivie de l'excrétion biliaire, est la principale voie métabolique du déférasirox. Une déconjugaison des glucuronides dans le tube digestif et une réabsorption subséquente (cycle entérohépatique) sont appelées à se produire. La glucuronidation du déférasirox dépend surtout de l'UGT1A1 et, dans une moindre mesure, de l'UGT1A3. La biotransformation oxydative du déférasirox catalysée par le cytochrome P450 semble peu prononcée chez l'être humain (environ 8 %). On ne note aucun signe d'induction ni d'inhibition des isoenzymes du cytochrome P450 (CYP1A1, CYP1A2 et CYP2D6) à toutes les doses thérapeutiques. Une étude *in vitro* n'a montré aucune inhibition de la biotransformation du déférasirox par l'hydroxyurée. Le déférasirox subit un recyclage entérohépatique.

**Excrétion :** Le déférasirox et ses métabolites sont principalement excrétés dans les fèces (84 % de la dose). L'excrétion rénale du déférasirox et de ses métabolites est minime (8 % de la dose). La demi-vie d'élimination moyenne ( $t_{1/2}$ ) est de 8 à 16 heures.

### **Populations et circonstances particulières**

**Insuffisance hépatique :** L'ASC moyenne de déférasirox chez 6 sujets atteints d'insuffisance hépatique légère (catégorie A de Child-Pugh) a augmenté de 16 % par rapport à celle qui a été observée chez 6 sujets dont la fonction hépatique était normale, alors que l'ASC moyenne de déférasirox chez 6 sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée (catégorie B de Child-Pugh) s'est accrue de 76 % comparativement à celle qui a été observée chez 6 sujets dont la fonction hépatique était normale. La  $C_{max}$  de déférasirox moyenne chez les sujets souffrant d'insuffisance hépatique légère ou modérée a augmenté de 22 % par rapport aux résultats obtenus chez les sujets dont la fonction hépatique était normale (*voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION – Considérations posologiques*). L'efficacité d'EXJADE n'a pas été étudiée au cours de l'évaluation pharmacocinétique menée chez des sujets présentant une atteinte hépatique.

### **STABILITÉ ET CONSERVATION**

Conserver à la température ambiante (de 15 à 30 °C). Protéger de l'humidité.

Conserver dans le conditionnement d'origine. Garder en lieu sûr, hors de la portée des enfants et des animaux de compagnie.

## **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

Les comprimés à dissoudre pour suspension orale EXJADE (déférasirox) sont offerts en 3 teneurs : 125 mg, 250 mg et 500 mg.

### 125 mg

Comprimé rond, plat, de couleur blanc cassé à bord biseauté marqué « J 125 » d'un côté et « NVR » de l'autre.

### 250 mg

Comprimé rond, plat, de couleur blanc cassé à bord biseauté marqué « J 250 » d'un côté et « NVR » de l'autre.

### 500 mg

Comprimé rond, plat, de couleur blanc cassé à bord biseauté marqué « J 500 » d'un côté et « NVR » de l'autre.

Les excipients sont le lactose monohydraté, la crospovidone, la povidone (K30), le laurylsulfate de sodium, la cellulose microcristalline, le dioxyde de silice colloïdal et le stéarate de magnésium.

EXJADE (déférasirox) est offert en plaquettes alvéolées contenant 28 comprimés à dissoudre.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

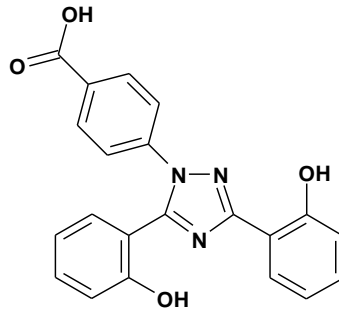
#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Déférasirox  
Nom chimique : acide 4-[3,5-bis(2-hydroxyphényl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]benzoïque

Formule moléculaire :  $C_{21}H_{15}N_3O_4$

Masse moléculaire : 373,37

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Poudre blanche à jaune pâle

Solubilité : 0,4 mg/mL à un pH de 7,40, à 25 °C

pH : Le pH d'une suspension de 0,5 % (p/v) de déférasirox dans l'eau à 22 à 25 °C est de 4,10.

### ESSAIS CLINIQUES

#### Données démographiques et modalités de l'essai

L'essai 0107 était un essai ouvert de phase III, multicentrique, avec répartition aléatoire, d'une durée de 1 an, comportant un traitement de comparaison actif. Il opposait EXJADE (déférasirox) à la déféroxamine chez des patients souffrant de thalassémie  $\beta$  et d'hémossidérose transfusionnelle. Des patients âgés d'au moins 2 ans ont été répartis au hasard selon un schéma 1:1 : EXJADE par voie orale à des doses de départ de 5, 10, 20 ou 30 mg/kg, 1 fois par jour, ou DESFERAL<sup>\*1</sup> (déféroxamine) par voie sous-cutanée à des doses de départ de 20 à 60 mg/kg, au moins 5 jours sur 7, en fonction de la CHF initiale (2 à 3, > 3 à 7, > 7 à 14 et > 14 mg Fe/g poids sec (ps)). Les patients du groupe déféroxamine dont la CHF était inférieure à 7 mg Fe/g ps étaient autorisés à continuer à prendre leur dose de déféroxamine habituelle, même si celle-ci était parfois plus élevée que la dose stipulée dans le protocole. Par conséquent, le rapport entre les doses d'EXJADE et de

<sup>1</sup> Pr<sup>®</sup> DESFERAL<sup>®</sup> est une marque déposée.



déféroxamine pour les 2 strates de CHF les plus basses était disproportionnellement faible (1:4), comparativement aux 2 strates de CHF les plus élevées (1:2). Au total, 586 patients ont été répartis au hasard et traités (dont 154 patients de moins de 16 ans) et ont reçu EXJADE (296 patients) ou la déféroxamine (290 patients). On n'a noté aucune différence majeure quant aux caractéristiques démographiques initiales entre les groupes. Dans les 2 groupes, plus de 97 % des patients avaient déjà reçu un chélateur. Environ les deux tiers des patients de chaque groupe présentaient une surcharge en fer massive (CHF > 7 mg Fe/g ps au départ).

L'essai 0108 était un essai ouvert de phase II, non comparatif, sur l'efficacité et l'innocuité d'EXJADE administré pendant 1 an à des patients souffrant d'anémies chroniques et d'une hémosidérose transfusionnelle qui ne pouvaient pas recevoir de déféroxamine. Comme ce fut le cas lors de l'essai 0107, les patients ont reçu 5, 10, 20 ou 30 mg/kg/jour d'EXJADE en fonction de la CHF initiale. Au total, 184 patients (adultes et enfants) ont été traités dans le cadre de cet essai : 85 patients souffrant de thalassémie  $\beta$  et 99 patients souffrant d'autres formes d'anémies congénitales ou acquises (syndromes myélodysplasiques, n = 47; syndrome de Diamond-Blackfan, n = 30; autres, n = 22). Dix-neuf pour cent (n = 35) des patients étaient âgés de moins de 16 ans (11 patients de  $\geq 2$  à < 6 ans; 11 patients de 6 à < 12 ans et 13 patients de 12 à < 16 ans). Enfin, 16 % (n = 30) des patients avaient au moins 65 ans, et 37 patients n'avaient jamais reçu de chélateur du fer.

L'essai 0109 était un essai ouvert de phase II, avec répartition aléatoire, d'une durée de 1 an comportant un agent de comparaison actif. Il opposait EXJADE à la déféroxamine chez des patients atteints d'anémie falciforme et d'hémosidérose transfusionnelle. Comme ce fut le cas lors de l'essai 0107, les patients ont reçu 5, 10, 20 ou 30 mg/kg/jour d'EXJADE ou de la déféroxamine par voie sous-cutanée à raison de 20 à 60 mg/kg, au moins 5 jours sur 7, en fonction de la CHF initiale. Cet essai avait pour principal objectif de vérifier l'innocuité et la tolérabilité d'EXJADE (déférasirox) au sein de cette population. Les patients de l'essai 0109 comptaient des adultes et des enfants atteints d'anémie falciforme et présentant une surcharge en fer chronique secondaire à des transfusions sanguines répétées. Cette population comprenait des sujets qui recevaient des transfusions de façon régulière ou intermittente. Au total, 195 patients ont reçu, après répartition aléatoire, EXJADE (132 patients) ou la déféroxamine (63 patients). Voici la distribution en fonction de l'âge : 7 patients de 2 à < 6 ans; 45 patients de 6 à < 12 ans; 46 patients de 12 à < 16 ans; et 96 patients âgés de 16 ans ou plus. On n'a noté aucune différence majeure quant aux caractéristiques démographiques et des conditions initiales entre les groupes déférasirox et déféroxamine. Dans les 2 groupes, environ 60 % des patients avaient déjà reçu un chélateur. Un pourcentage quelque peu plus élevé de patients du groupe déférasirox présentaient une surcharge en fer massive (CHF > 7 mg Fe/g ps) au départ, comparativement aux patients du groupe déféroxamine (déférasirox : 64 %; déféroxamine : 49 %).

Les **Tableaux 8** et **9** présentent les caractéristiques démographiques pertinentes issues de ces essais.

**Tableau 8 Résumé des caractéristiques démographiques des patients des essais cliniques sur la surcharge en fer chronique**

N° de l'essai	Méthodologie de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Patients (n = nombre)	Âge moyen ± ET (plage)	Sexe H/F
0107	Essai ouvert de phase III, avec répartition aléatoire et traitement de comparaison actif	Dose d'EXJADE calculée en fonction de la CHF <sup>‡</sup> initiale : 5, 10, 20 ou 30 mg/kg; dose de DFO calculée en fonction de la CHF initiale : 20-30, 25-35, 35-50, > 50 mg/kg Durée : 52 semaines	EXJADE = 296 DFO = 290	17,2 ± 9,71 (2-53)	282 (48,1 %) / 304 (51,9 %)
0108	Essai ouvert de phase II, non comparatif, sur l'efficacité et l'innocuité	Dose d'EXJADE calculée en fonction de la CHF initiale : 5, 10, 20 ou 30 mg/kg Durée : 52 semaines	EXJADE = 184	35,0 ± 22,4 (3-81)	93 (50,5 %) / 91 (49,5 %)
0109	Essai ouvert de phase II avec répartition aléatoire et traitement de comparaison actif	Dose d'EXJADE calculée en fonction de la CHF initiale : 5, 10, 20 ou 30 mg/kg dose de DFO calculée en fonction de la CHF initiale : 20-30, 25-35, 35-50, > 50 mg/kg Durée : 52 semaines (essai en cours)	EXJADE = 132 DFO = 63	19,2 ± 10,9 (3-54)	80 (41,0 %) / 115 (59,0 %)

<sup>‡</sup> CHF : concentration hépatique en fer

EXJADE : déférasirox

DFO : déféroxamine

ET : écart-type

**Tableau 9** Nombre et pourcentage des patients ayant reçu EXJADE par essai (n = 652)

Patients ayant reçu EXJADE	Essai 0106 n = 40	Essai 0107 n = 296	Essai 0108 n = 184	Essai 0109 n = 132	Ensemble des patients n = 652
Patients < 16 ans	36 (90 %)	154 (52 %)	35 (19 %)	67 (51 %)	292 (45 %)
<b>Tranches d'âge</b>					
≥ 2 à < 6 ans	7 (17,5 %)	30 (10,1 %)	11 (6,0 %)	4 (3,0 %)	52 (8,0 %)
6 à < 12 ans	13 (32,5 %)	67 (22,6 %)	11 (6,0 %)	30 (22,7 %)	121 (18,6 %)
12 à < 16 ans	16 (40,0 %)	57 (19,3 %)	13 (7,1 %)	33 (25,0 %)	119 (18,3 %)
16 à < 50 ans	4 (10,0 %)	142 (48,0 %)	99 (53,8 %)	63 (47,7 %)	308 (47,2 %)
50 à < 65 ans	0	0	20 (10,9 %)	2 (1,5 %)	22 (3,4 %)
≥ 65 ans	0	0	30 (16,3 %)	0	30 (4,6 %)

### Résultats d'étude

La durée du traitement lors de l'essai principal 0107 sur l'efficacité du produit était de 12 mois. La CHF, indicateur reconnu du taux de fer corporel total, a été mesurée au départ et après 12 mois de traitement par biopsie hépatique ou par une méthode non invasive, la susceptométrie biomagnétique. Le taux de réussite, soit le paramètre d'évaluation principal de l'efficacité, se définissait comme la réduction de la CHF de  $\geq 3$  mg Fe/g ps dans le cas de valeurs initiales de  $\geq 10$  mg Fe/g ps, la réduction à  $< 7$  mg Fe/g ps dans le cas de valeurs initiales comprises entre 7 et  $< 10$  ou le maintien ou la réduction de la CHF dans le cas des valeurs initiales de  $< 7$  mg Fe/g ps. EXJADE pouvait être jugé non inférieur à la déféroxamine si la limite inférieure de l'intervalle de confiance de 95 % (bilatéral) de la différence quant au taux de réussite se situait au-dessus de -15 %.

**Tableau 10** Taux de réussite enregistré lors de l'essai 0107 (réduction ou maintien de la CHF en fonction des valeurs de départ et non-infériorité par rapport à la déféroxamine)

	EXJADE	DFO
<b>Biopsie et susceptométrie à SQUID</b>	<b>n = 276</b>	<b>n = 277</b>
Taux de réussite [n (%)]	146 (52,9)	184 (66,4)
IC à 95 %	[47,0; 58,8]	[60,9; 72,0]
Différence [IC à 95 %]	-13,5 [-21,6; -5,4]	
<b>CHF &lt; 7 mg Fe/g ps</b>	<b>n = 85</b>	<b>n = 87</b>
Taux de réussite [n (%)]	34 (40,0)	72 (82,8)
IC à 95 %	[29,6; 50,4]	[74,8; 90,7]
Différence [IC à 95 %]	-42,8 [-55,9; -29,7]	
<b>CHF <math>\geq 7</math> mg Fe/g ps</b>	<b>n = 191</b>	<b>n = 190</b>
Taux de réussite [n (%)]	112 (58,6)	112 (58,9)
IC à 95 %	[51,7; 65,6]	[52,0; 65,9]
Différence [IC à 95 %]	-0,3 [-10,2; 9,6]	

EXJADE : déférasirox  
DFO : déféroxamine

La population au sein de laquelle on a vérifié l'efficacité du médicament était formée de 553 patients (EXJADE: n = 276; déféroxamine : n = 277) dont on a mesuré la CHF au départ et après 12 mois ou qui ont abandonné le traitement en raison d'un effet indésirable. De ce nombre, 56 patients étaient âgés de moins de 6 ans; 130 patients étaient âgés de 6 à < 12 ans; 106 patients étaient âgés de 12 à < 16 ans; 261 patients étaient âgés d'au moins 16 ans et de moins de 65 ans. Le taux de réussite globale se chiffrait à 52,9 % pour EXJADE et à 66,4 % pour la déféroxamine, soit une différence de -13,5 quant au taux de réussite et un IC à 95 % de [-21,6; -5,4]. On n'a pas pu conclure à la non-infériorité d'EXJADE par rapport à la déféroxamine, puisque la limite inférieure de l'IC se situait sous le seuil de -15 %. Par contre, on a pu conclure à la non-infériorité chez un groupe de patients dont la CHF initiale était de  $\geq 7$  mg Fe/g ps qui ont été admis dans le groupe recevant la dose élevée (doses d'EXJADE de 20 à 30 mg/kg et doses de déféroxamine de  $\geq 35$  mg/kg). Les taux de réussite sous l'effet d'EXJADE et de la déféroxamine se chiffraient à 58,6 % et à 58,9 %, respectivement. La limite inférieure de l'IC à 95 % (-10,2 %) se situait au-dessus du seuil de non-infériorité de -15 % (voir le **Tableau 10**).

On a constaté, chez les patients dont la CHF était  $\geq 7$  mg Fe/g ps qui recevaient de 20 à 30 mg/kg/jour d'EXJADE, une réduction statistiquement significative de la CHF par rapport aux valeurs de départ ( $-5,3 \pm 8,0$  mg Fe/g ps;  $p < 0,001$ , test t), résultat qui n'était pas statistiquement significativement différent de celui qu'on a obtenu dans le cas de la déféroxamine ( $-4,3 \pm 5,8$  mg Fe/g ps;  $p = 0,367$ ).

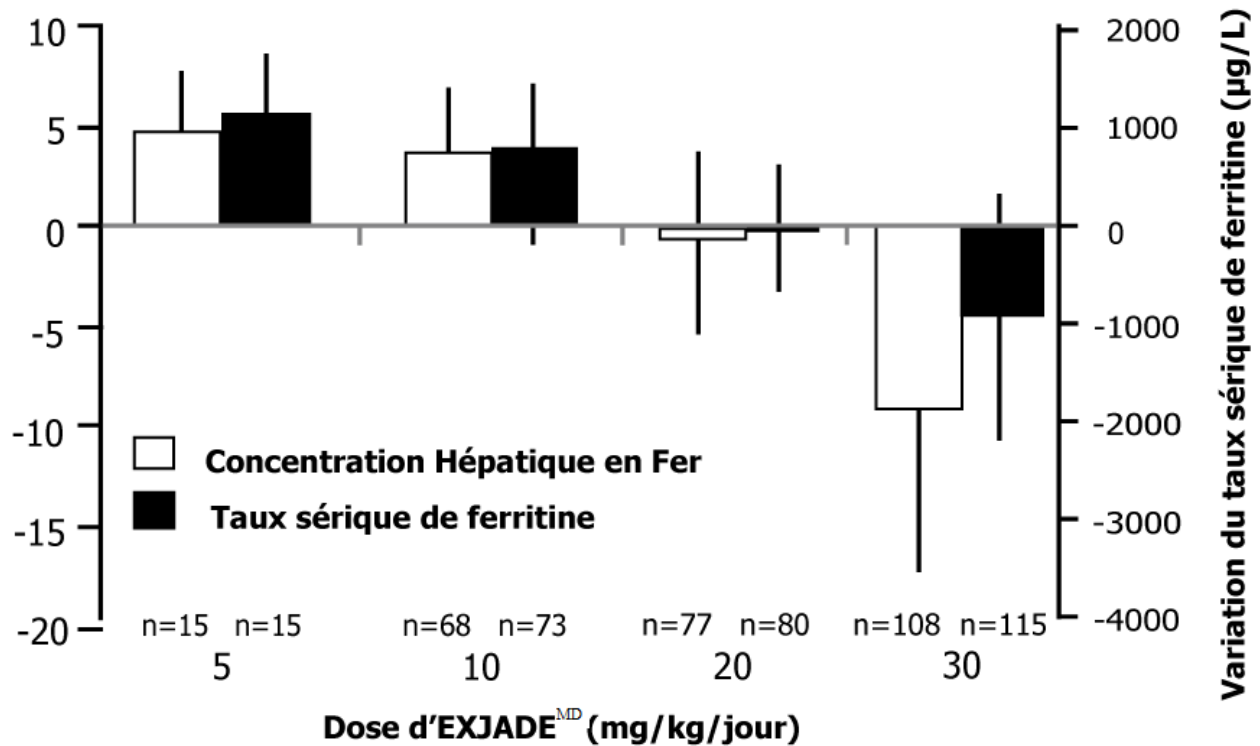
**Tableau 11 Ratio fer excrété/apport en fer et variation du taux sérique de ferritine par rapport aux valeurs de départ après 1 an de traitement lors de l'essai principal 0107 sur l'efficacité**

Dose recommandée selon le protocole (mg/kg/jour)		Dose prescrite moyenne (mg/kg/jour)		Ratio fer excrété/apport en fer		Taux sérique de ferritine (µg/L) Variation moyenne par rapport aux valeurs de départ $\pm$ ET	
EXJADE	Déféro- xamine	EXJADE	Déféro- xamine	EXJADE Moyenne $\pm$ ET (n)	Déféroxa- mine Moyenne $\pm$ ET (n)	EXJADE Moyenne $\pm$ ET (n)	Déféroxa- mine Moyenne $\pm$ ET (n)
5	20-30	6,2 $\pm$ 1,6	33,9 $\pm$ 9,9	0,58 $\pm$ 0,328 (15)	0,95 $\pm$ 0,101 (13)	+1189 $\pm$ 700 (15)	+211 $\pm$ 459 (13)
10	25-35	10,2 $\pm$ 1,2	36,7 $\pm$ 9,2	0,67 $\pm$ 0,365 (68)	0,98 $\pm$ 0,217 (75)	+833 $\pm$ 817 (73)	+32 $\pm$ 585 (77)
20	35-50	19,4 $\pm$ 1,7	42,4 $\pm$ 6,6	1,02 $\pm$ 0,398 (77)	1,13 $\pm$ 0,241 (87)	-36 $\pm$ 721 (80)	-364 $\pm$ 614 (89)
30	$\geq 50$	28,2 $\pm$ 3,5	51,6 $\pm$ 5,8	1,67 $\pm$ 0,716 (108)	1,44 $\pm$ 0,596 (98)	-926 $\pm$ 1416 (115)	-1003 $\pm$ 1428 (101)

ET : écart-type

Une réduction de la CHF et du taux sérique de ferritine ont été observées sous l'effet de doses de 20 à 30 mg/kg d'EXJADE. Les doses d'EXJADE inférieures à 20 mg/kg/jour n'ont pas montré de baisse maintenue de la CHF et du taux sérique de ferritine (Figure 1). De ce fait, on recommande une dose initiale de 20 mg/kg/jour (voir la section **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**).

**Figure 1. Variations de la CHF et du taux sérique de ferritine à la suite de l'administration d'EXJADE (5 à 30 mg/kg/jour) dans le cadre de l'essai 0107**



Les données issues de l'essai 0108 corroborent les résultats du premier essai important sur l'efficacité, soit l'essai principal 0107. Le paramètre principal consistait en l'obtention d'un taux de réussite significativement supérieur à 50 % avec EXJADE. Le taux de réussite de 50,5 % au sein de l'ensemble de la population n'était pas significativement supérieur à 50 %. Par contre, chez des patients dont la CHF était  $\geq 7$  mg Fe/g ps pour lesquels on connaissait la CHF de départ et celle de fin d'essai et qui ont reçu EXJADE à raison de 20 à 30 mg/kg/jour, le taux de réussite se chiffrait à 58,5 % ( $p = 0,022$  [50,3; 66,6]). À la fin de l'essai, on a enregistré une réduction statistiquement significative de la CHF absolue par rapport aux valeurs de départ ( $-5,5 \pm 7,4$  mg Fe/g ps;  $p < 0,001$ , test t). On a en outre noté un effet proportionnel à la dose quant au taux sérique de ferritine et au ratio fer excrété/apport en fer sous l'effet de doses de 5 à 30 mg/kg/jour.

L'essai 0109 avait pour objectif principal l'examen de l'innocuité et de la tolérabilité du médicament (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES**). Au total, 132 patients ont reçu EXJADE et 63 patients, la déféroxamine. Lors de l'analyse intérimaire réalisée après 6 mois, on a observé des hausses proportionnelles à la dose du ratio fer excrété/apport en fer sous l'effet de doses de 5 à 30 mg/kg/jour d'EXJADE. À la fin de l'essai, la variation moyenne du taux de fer

hépatique dans la population de patients traités conformément au protocole-1 (PP-1), soit les patients qui avaient subi au moins une évaluation du taux de fer hépatique après le début de l'étude, était de - 1,3 mg Fe/g (poids sec) chez les patients traités par EXJADE (n = 113) et de - 0,7 mg Fe/g (poids sec) chez ceux qui recevaient la déféroxamine (n = 54).

Dans une analyse réalisée chez 192 patients atteints de thalassémie  $\beta$  et qui ont reçu des doses d'EXJADE pouvant atteindre un maximum de 40 mg/kg/jour pour une durée allant jusqu'à 32 semaines, on a observé une réduction des taux sériques de ferritine de 11,9 % du début du traitement avec des doses supérieures à 30 mg/kg/jour. Ce résultat est basé sur une analyse groupée des patients qui ont reçu des doses supérieures à 30 mg/kg/jour dans les essais d'homologation et leurs phases d'extension de longue durée continues (essais 0107/E, 0108/E et 0109/E) et dans un autre large essai clinique et sa phase d'extension de longue durée en cours (2402/E).

Une sous-étude portant sur la fonction cardiaque a été menée dans le cadre d'une étude de phase IV. Cette sous-étude prospective, d'une durée de 1 an, comportant un seul groupe de traitement, a été menée en mode ouvert auprès de 2 cohortes de patients atteints de thalassémie  $\beta$ , présentant une grave surcharge en fer et dont la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) était  $\geq 56$  % : 114 patients dont les valeurs du T2\* au départ étaient de  $> 5$  à  $< 20$  ms, indiquant une sidérose myocardique (cohorte de traitement) et 78 patients affichant un T2\* myocardique  $\geq 20$  ms, évoquant l'absence de dépôt de fer cardiaque significatif sur le plan clinique (cohorte de prévention). Dans le groupe de traitement, la dose initiale de déférasirox a été de 30 mg/kg/jour, suivie d'une augmentation graduelle de la dose jusqu'à un maximum de 40 mg/kg/jour. Dans la cohorte de prévention, la dose initiale du déférasirox a été de 20 à 30 mg/kg/jour, suivie d'une augmentation graduelle de la dose jusqu'à un maximum de 40 mg/kg/jour. Le paramètre d'évaluation principal de la sous-étude portant sur la fonction cardiaque était la variation de la valeur du T2\* après 1 an de traitement. Dans la cohorte de traitement, la valeur du T2\* (moyenne géométrique  $\pm$  coefficient de variation) a augmenté de manière significative par rapport aux valeurs de départ, soit de  $11,2 \text{ ms} \pm 40,5 \%$  à  $12,9 \text{ ms} \pm 49,5 \%$ , ce qui représente une amélioration significative de 16 % ( $p < 0,0001$ ). Dans la cohorte de traitement, une amélioration du T2\* a été observée chez 69,5 % des patients, et une stabilisation du T2\*, chez 14,3 % des patients. La FEVG est demeurée stable et dans les limites de la normale : de  $67,4 \pm 5,7 \%$  à  $67,1 \pm 6,0 \%$ . Dans la cohorte de prévention, le T2\* est demeuré dans les limites de la normale et n'a pas varié par rapport à la valeur de départ, qui était de  $32,0 \text{ ms} \pm 25,6 \%$  à  $32,5 \text{ ms} \pm 25,1 \%$  (+ 2 %;  $p = 0,565$ ), ce qui indique que le traitement quotidien par le déférasirox peut prévenir le dépôt cardiaque de fer chez les patients atteints de thalassémie  $\beta$  et qui présentent des nombreux antécédents de transfusion et qui y ont régulièrement recours.

Les patients dans la cohorte de traitement de l'étude de base de 1 an avaient l'option de participer à 2 études de prolongation d'une durée de 1 an. Au cours des 3 années de traitement, on a constaté une amélioration progressive et statistiquement significative ( $p < 0,0001$ ) globale de la moyenne géométrique du T2\* cardiaque par rapport aux valeurs initiales, tant dans le sous-groupe ayant une grave surcharge cardiaque en fer – qui est associée à un risque élevé d'insuffisance cardiaque (T2\*  $> 5$  et  $< 10$  ms) – que dans le sous-groupe ayant une surcharge cardiaque en fer allant de légère à modérée (T2\* de 10 à  $< 20$  ms) (Tableau 12). Selon le rapport des moyennes géométriques, l'augmentation du T2\* par rapport aux valeurs initiales a été de 43 % chez tous les patients, de 37 % dans le sous-groupe ayant un T2\*  $> 5$  et  $< 10$  ms et de 46 % dans le sous-groupe ayant un T2\* de 10 à  $< 20$  ms. Le traitement continu par EXJADE à des doses  $> 30$  mg/kg/jour

durant jusqu'à 3 ans a réussi à réduire la concentration de fer cardiaque chez les patients atteints de thalassémie majeure et de sidérose myocardique, comme l'illustre le nombre de patients dont la valeur du T2\* s'est normalisée ou s'est améliorée pour passer à une catégorie associée à un risque moindre d'insuffisance cardiaque (Tableau 13).

**Tableau 12 Moyenne géométrique du T2\* (ms) au départ et après 1, 2 et 3 ans**

Sous-groupe, valeur T2* de départ	Départ (année 0)	Fin de l'étude de base (année 1)	Fin de la P1 (année 2)	Fin de la P2 (année 3)
Valeur globale	11,20 (n = 105)	12,9 (n = 105) ( <i>p</i> < 0,0001)	14,79 (n = 95) ( <i>p</i> < 0,0001)	17,12 (n = 68) ( <i>p</i> < 0,0001)
T2* de > 5 à < 10 ms	7,39 (n = 41)	8,15 (n = 41)	8,71 (n = 35)	10,53 (n = 24)
T2* de 10 à < 20 ms	14,62 (n = 64)	17,39 (n = 64)	20,13 (n = 60)	22,32 (n = 44)

P1 : fin de la 1<sup>re</sup> année de prolongation

P2 : fin de la 2<sup>e</sup> année de prolongation

**Tableau 13 Transition des valeurs du T2\* cardiaque à partir des valeurs de départ de l'étude de base jusqu'à la fin de la 2<sup>e</sup> année de prolongation (année 3)**

Sous-groupe, valeur T2* de départ	Départ n (%)	< 5 ms n (%)	De 5 à < 10 ms n (%)	De 10 à < 20 ms n (%)	≥ 20 ms n (%)	Manquants n (%)
De > 5 à < 10 ms (N = 39)	39 (100,0)	1 (2,6)	18 (46,2)	15 (38,5)	1 (2,6)	4 (10,3)
De 10 à < 20 ms (N = 62)	62 (100,0)		4 (6,5)	16 (25,8)	40 (64,5)	2 (3,2)
Tous les patients (N = 101)	101 (100,0)	1 (1,0)	22 (21,8)	31 (30,7)	41 (40,6)	6 (5,9)

Un essai visant à comparer EXJADE à un placebo a été mené à double insu et avec répartition aléatoire auprès de patients atteints d'une thalassémie sans dépendance transfusionnelle et présentant une surcharge en fer. Les patients, qui étaient âgés d'au moins 10 ans, ont été répartis au hasard dans une proportion de 2/1/2/1 entre les groupes EXJADE à 5 mg/kg/jour, placebo correspondant à EXJADE à 5 mg/kg, EXJADE à 10 mg/kg/jour et placebo correspondant à EXJADE à 10 mg/kg.

L'indépendance transfusionnelle des patients était garantie par le fait qu'on leur avait interdit de recevoir des transfusions sanguines au cours des 6 mois qui précédaient le début de l'essai et que ceux dont l'état commandait des transfusions sanguines régulières durant l'essai ont été exclus. Le diagnostic de surcharge en fer était posé lorsqu'au moment de la sélection, le taux sérique de ferritine était > 300 µg/L (2 mesures consécutives prises à au moins 14 jours d'intervalle) et la CHF mesurée par IRM (grâce au R2) était ≥ 5 mg Fe/g ps. Tous les patients atteints d'une thalassémie sans dépendance transfusionnelle ont été admis à l'essai, exception faite de ceux qui étaient porteurs de l'allèle HbS (variante HbS-thalassémie β) ou qui étaient en état de subir une phlébotomie.

En tout, ce sont 166 patients qui ont fait l'objet de la répartition aléatoire. Les caractéristiques démographiques des quatre groupes étaient comparables. Les deux affections sous-jacentes les plus fréquentes étaient la thalassémie β intermédiaire, qui touchait 95 patients (57,2 %), et l'HbE-

thalassémie  $\beta$ , qui touchait 49 patients (29,5 %). On a noté une différence statistiquement significative en faveur d'EXJADE entre les groupes EXJADE et les groupes placebo quant au paramètre d'évaluation principal de l'efficacité, soit la variation de la CHF entre le début de l'essai et la semaine 52 (Tableau 14). En plus, on a observé une différence d'effet statistiquement significative entre les groupes EXJADE en faveur de la dose de 10 mg/kg/jour.

**Tableau 14 Analyse d'efficacité principale – analyse de la covariance de la variation absolue de la CHF (en mg Fe/g ps) entre le début de l'essai et la semaine 52 (ensemble d'analyse intégral)**

	<b>EXJADE 5 mg/kg/j (N = 55)</b>	<b>EXJADE 10 mg/kg/j (N = 55)</b>	<b>Placebo (N = 56)</b>
<b>Variation par rapport au début de l'essai</b>			
<b>Nombre de patients évaluable</b>	51	54	54
Moyenne (méthode des moindres carrés)	-1,95	-3,80	0,38
Erreur-type	0,500	0,484	0,486
IC à 95 %	[-2,94, -0,96]	[-4,76, -2,85]	[-0,59, 1,34]
<b>Différence entre EXJADE et le placebo</b>			
Moyenne (méthode des moindres carrés)	-2,33	-4,18	-
Erreur-type	0,700	0,687	-
IC à 95 % <sup>1</sup>	[-3,89, -0,76]	[-5,71, -2,64]	-
Valeur de $p^2$	0,001	< 0,001	-
<b>Différence entre EXJADE à 10 mg/kg et EXJADE à 5 mg/kg</b>			
Moyenne (méthode des moindres carrés)	-	-1,85	-
Erreur-type	-	0,695	-
IC à 95 %	-	[-3,22, -0,48]	-
Valeur de $p^3$	-	0,009	-



	<b>EXJADE 5 mg/kg/j (N = 55)</b>	<b>EXJADE 10 mg/kg/j (N = 55)</b>	<b>Placebo (N = 56)</b>
Les estimations sont tirées d'un modèle d'analyse de la covariance de la variation de la CHF entre le début de l'essai et la semaine 52, dans lequel le traitement était un facteur et la CHF initiale était une covariable.			
<sup>1</sup> Intervalles de confiance bilatéraux simultanés calculés au moyen du test de Dunnett			
<sup>2</sup> Valeur de <i>p</i> unilatérale calculée au moyen d'un test de Dunnett visant à vérifier l'hypothèse selon laquelle la diminution moyenne de la CHF n'est pas plus marquée avec EXJADE qu'avec le placebo (seuil de signification alpha: 0,025)			
<sup>3</sup> Valeur de <i>p</i> bilatérale calculée au moyen d'un test visant à vérifier l'hypothèse selon laquelle les variations de la CHF observées dans les deux groupes EXJADE sont identiques (seuil de signification alpha : 0,05)			
Dans les cas où l'on ne disposait pas de mesure de la CHF à la semaine 52, c'est la dernière mesure effectuée après le début de l'essai qui a été reportée en aval.			
Seuls les patients pour lesquels on disposait de la CHF initiale et d'au moins une mesure de la CHF effectuée après le début de l'essai ont été pris en compte dans l'analyse.			

Les résultats obtenus pour le paramètre d'évaluation principal de l'efficacité ont été confirmés par des analyses additionnelles ayant clairement mis en évidence une relation dose-effet. Ainsi, la proportion de patients chez lesquels la CHF a diminué de  $\geq 3$  mg Fe/g ps était plus importante dans le groupe EXJADE à 10 mg/kg/jour (56,4 %) que dans le groupe EXJADE à 5 mg/kg/jour (32,7 %). En outre, on a observé une réduction  $\geq 30$  % de la CHF entre le début de l'essai et la semaine 52 chez environ deux fois plus de patients du groupe EXJADE à 10 mg/kg/jour (49,15 %) que de patients du groupe EXJADE à 5 mg/kg/jour (25,5 %). Enfin, après un an de traitement, 27,3 % des patients du groupe EXJADE à 10 mg/kg/jour avaient une CHF  $< 5$  mg Fe/g ps, alors que c'était le cas de 14,5 % des patients du groupe EXJADE à 5 mg/kg/jour.

On a enregistré trois grossesses chez les 45 femmes aptes à procréer traitées par EXJADE, dont une grossesse qui est survenue malgré la prise concomitante d'un contraceptif oral. EXJADE peut diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux (*voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Pharmacologie

EXJADE (déférasirox) est un chélateur du fer actif par voie orale. Le noyau du déférasirox est un dérivé bis-hydroxyphényl-triazole substitué en N et fait partie d'une nouvelle classe de chélateurs sélectifs du fer tridentés. Grâce à cette structure, la géométrie des atomes dotés d'une puissante capacité de liaison au fer est optimale pour permettre la formation de complexes tridentés.

## *Pharmacodynamie*

### *In vitro*

L'affinité et la sélectivité du déférasirox envers le fer ont été vérifiées par des mesures potentiométriques, des dosages spectrophotométriques et la voltammétrie cyclique. Le déférasirox est doté d'une grande affinité envers le fer ferrique ( $\text{Fe}^{3+}$ ), la constante d'affinité globale du complexe 1:2 (1 atome de fer et 2 molécules de déférasirox) dans une solution aqueuse se chiffrant à 36,9 ( $\log\beta_2$ ). Réciproquement, son affinité envers le  $\text{Fe}^{2+}$  est faible (14,0 [ $\log\beta_2$ ]).

Dans une culture cellulaire comportant des myocytes du cœur de rat chargés en fer, le déférasirox et la déféroxamine ont fait preuve d'une puissance comparable pour ce qui est d'éliminer le fer à des concentrations pouvant atteindre 80  $\mu\text{mol/L}$ , soit une concentration atteinte dans le plasma humain après l'administration de doses efficaces.

### *In vivo*

Plusieurs études chez les animaux ont fait état de la puissance et de la spécificité du déférasirox quant à la mobilisation du fer tissulaire et à son excrétion. Chez le rat, sans surcharge de fer, dont le canal cholédoque a subi une cannulation, des doses orales uniques de 25, 50 et 100 mg/kg de déférasirox ont eu un effet rapide au cours des 3 premières heures suivant l'administration de l'agent. On a observé un effet prolongé sur l'excrétion biliaire du fer, jusqu'à concurrence de plus de 24 heures dans le cas des doses les plus élevées (50 et 100 mg/kg). De plus, l'excrétion de fer était proportionnelle à la dose. L'efficacité de l'agent au chapitre de l'excrétion du fer, qui se définissait comme la quantité de fer excrétée, sous forme de pourcentage de la capacité théorique de liaison du fer par une dose donnée, était supérieure à celle d'agents déjà étudiés (déféroxamine par voie sous-cutanée, de 2 à 4 % et L1 par voie orale, 2 %). Elle s'établissait à 18,3 % pour la dose de 25 mg/kg, laquelle a produit l'effet le plus prononcé.

Chez des marmousets avec une surcharge en fer qui recevaient 14, 28, 56 ou 112 mg/kg de déférasirox, on a mesuré significativement plus de fer dans les fèces sous l'effet des doses de 56 et de 112 mg/kg, même 2 jours après l'administration du déférasirox, ce qui corrobore l'effet prolongé noté chez le rat. De plus, on a enregistré une hausse proportionnelle à la dose de l'excrétion de fer et une efficacité supérieure de la part du déférasirox, comparativement à d'autres chélateurs. Dans les 2 modèles animaux, la majeure partie du fer a été excrétée dans la bile (rat) ou les fèces (marmouset), moins de 15 % de la quantité totale de fer ayant été mesurée dans l'urine. On peut donc en conclure que la clairance du complexe s'effectue surtout par le foie.

Le fer radioactif administré par voie intraveineuse, sous forme de complexe déférasirox-fer a été excrété dans les fèces. On peut donc en déduire que le complexe déférasirox-fer dans le sang subirait également une clairance hépatique.

L'administration prolongée de déférasirox à des rats et à des marmousets a montré une extraction efficace du fer hépatique, principal site de stockage du fer dans l'organisme. Par contre, le déférasirox n'a pas diminué les taux hépatiques de zinc et de cuivre chez le marmouset. De même, les taux rénaux de zinc et de cuivre n'ont pas subi de variation négative, tandis que le taux rénal de fer a diminué d'environ 40 % chez les mâles et de 30 % chez les femelles sous l'effet de la plus forte dose étudiée (80 mg/kg).

## ***Pharmacologie – Innocuité***

Dans le cadre de l'évaluation de l'innocuité de l'agent, on a démontré que le déférasirox ne favorise pas le captage du fer alimentaire chez le rat. On a mené une vaste gamme d'études pharmacologiques visant à vérifier l'innocuité du déférasirox sur le comportement et les systèmes cardiovasculaire, rénal et respiratoire.

Chez la souris, les effets du déférasirox sur le SNC comprenaient l'ataxie ( $\geq 100$  mg/kg), les tremblements légers de la tête (1000 mg/kg) et des effets sur la performance lors du test d'évitement passif (avec entrées de zone). Les dosages in vitro de la liaison aux récepteurs ont révélé que le déférasirox à raison de 10  $\mu\text{mol/L}$  n'interagit que légèrement avec les récepteurs kaïnate et le site du canal ionique des récepteurs du NMDA.

Les examens rénaux réalisés chez le rat après l'administration de doses uniques maximales de 1000 mg/kg n'ont mis au jour aucun effet sur l'excrétion du  $\text{Cl}^-$ , du  $\text{Na}^+$  et du  $\text{K}^+$  ni sur le volume urinaire. L'administration intraduodénale du déférasirox à des doses maximales de 1000 mg/kg chez le rat anesthésié n'a eu aucun effet sur la fréquence respiratoire, le volume courant ni la ventilation-minute. Diverses études in vitro et in vivo ont été réalisées pour examiner les éventuels effets cardiovasculaires du déférasirox.

Les données issues des études in vitro sur des pièces anatomiques cardiaques isolées (oreillette, cœur ou fibres de Purkinje) n'ont fait ressortir aucune variation caractéristique. Lors d'une étude de télémétrie in vivo chez le chien, le déférasirox a accéléré la fréquence cardiaque moyenne seulement sous l'effet d'une exposition ( $C_{\text{max}}$ ) de 734  $\mu\text{mol/L}$ . Aucune variation de l'ECG n'a été observée lors d'études de toxicité chez le ouistiti après 4 semaines (130 mg/kg;  $C_{\text{max}}$  de 127 à 135  $\mu\text{mol/L}$ ) ou après 39 semaines (80 mg/kg;  $C_{\text{max}}$  de 64 à 81  $\mu\text{mol/L}$ ). Ni le dosage de l'hERG ni l'étude chez le chien n'a fait ressortir de signe d'une prolongation de l'intervalle QTc.

## **Pharmacocinétique**

Les paramètres pharmacocinétiques et le sort du déférasirox radiomarqué au  $^{14}\text{C}$  et non radiomarqué, de ses métabolites et du complexe  $\text{Fe} - [\text{déférasirox}]_2$  ont été examinés à fond chez la souris, le rat, le chien et le marmouset de même que chez l'être humain. Le sort du déférasirox semble comparable d'une espèce à une autre, y compris l'être humain, les différences entre espèces étant mineures.

Le degré de l'absorption et la biodisponibilité orales du déférasirox ont été étudiés après l'administration intraveineuse et orale de déférasirox radiomarqué au  $^{14}\text{C}$  chez la souris, le rat et le marmouset et après l'administration de déférasirox non radiomarqué chez le chien (*voir le Tableau 15*).

**Tableau 15 Paramètres pharmacocinétiques du déférasirox total**

	<b>Humain</b>	<b>Marmouset</b>	<b>Rat<sup>b, f</sup></b>
<b>Dose orale unique (mg/kg)</b>	<b>~ 20<sup>a</sup></b>	<b>25</b>	<b>10</b>
ASC ( $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ )/(mg/kg) <sup>c</sup>	35,5	8,72 <sup>h</sup>	2,71 <sup>h</sup>
C <sub>max</sub> ( $\mu\text{mol/L}$ )/(mg/kg) <sup>c</sup>	1,53	1,85	0,76
t <sub>max</sub> (h)	4-6	0,5	0,5
Biodisponibilité (% de la dose)	73 $\pm$ 20 <sup>d</sup>	88 <sup>b</sup>	32 <sup>b</sup>
Déférasirox (% de l'ASC du <sup>14</sup> C)	91	25	67
t <sub>1/2<math>\alpha</math></sub> du déférasirox (h)	11 $\pm$ 5	0,7 (t <sub>1/2<math>\alpha</math></sub> 35) <sup>e, f</sup>	0,8
	<b>Humain<sup>d</sup></b>	<b>Marmouset</b>	<b>Rat<sup>b, f</sup></b>
<b>Dose intraveineuse (mg/kg)</b>	<b>1,65</b>	<b>10</b>	<b>10</b>
ASC ( $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ )/(mg/kg) <sup>c</sup>	63,4	9,96 <sup>b, k</sup>	8,45 <sup>j</sup>
V <sub>ss</sub> (L/kg)	0,18	8,1 <sup>e, f</sup>	0,64
Clairance CL (mL/min/kg)	0,74	3,2 <sup>f</sup>	5,6
Taux d'extraction hépatique E <sub>H</sub> (%) <sup>g</sup>	8	12	23
t <sub>1/2<math>\alpha</math></sub> du déférasirox (h)	4,1 $\pm$ 1,5	0,5 (t <sub>1/2<math>\alpha</math></sub> 51) <sup>e, f</sup>	0,7

<sup>a</sup> : Une dose orale de 1000 mg de déférasirox radiomarqué au <sup>14</sup>C a été administrée en suspension à boire dans de l'eau à des patients souffrant de thalassémie  $\beta$  dont le traitement avait atteint l'état d'équilibre (dose quotidienne de 1000 mg de déférasirox non radiomarqué).

<sup>b</sup> : Les calculs se fondent sur l'équation suivante : déférasirox total = déférasirox libre + Fe-[déférasirox]<sub>2</sub>

<sup>c</sup> : Multiplier les  $\mu\text{mol/L}$  ou les  $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$  par 373,37 pour obtenir des  $\mu\text{g/L}$  ou des  $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ , respectivement

<sup>d</sup> : Volontaires sains, 130 mg, perfusion intraveineuse de 90 min vs 375 mg par voie orale

<sup>e</sup> : Valeur très élevée, probablement en raison d'une contribution importante de la part du cycle entérohépatique qui se manifeste lors de la phase d'élimination terminale après 8 heures

<sup>f</sup> : Paramètre calculé par l'auteur

<sup>g</sup> : E<sub>H</sub> = CL/débit plasmatique hépatique, où le débit plasmatique hépatique = débit sanguin hépatique \* hématoците (HCT ~ 0,45)

<sup>h</sup> : ASC<sub>0-72 h</sub>; <sup>i</sup> : ASC<sub>0-24 h</sub>; <sup>j</sup> : ASC<sub>0,083-24 h</sub>; <sup>k</sup> : ASC<sub>0,83-72 h</sub>

On a quantifié, grâce à des méthodes analytiques spécifiques et sensibles, le déférasirox, ses métabolites et le complexe Fe-[déférasirox]<sub>2</sub> dans diverses matrices biologiques. Le déférasirox administré par voie orale est rapidement et efficacement absorbé chez toutes les espèces étudiées, y compris l'être humain. La biodisponibilité orale est importante, sinon complète; on assiste à une hausse surproportionnelle à la dose chez les rongeurs et les lapines, probablement en raison de la saturation des processus d'élimination. Chez le ouistiti et l'être humain, l'exposition systémique au déférasirox augmentait proportionnellement à la dose. Aucune accumulation inattendue ni différence significative entre les sexes n'a été observée au chapitre des paramètres pharmacocinétiques. Le déférasirox est le principal groupe fonctionnel actif présent dans la circulation chez les animaux et l'être humain. Il serait responsable de la majeure partie de l'élimination de fer in vivo. Deux métabolites hydroxy du déférasirox (M1 et M2) capables de former des complexes de fer in vitro auraient un effet négligeable sur la capacité globale d'excrétion de fer du déférasirox.

Dans le sang, le déférasirox se retrouvait essentiellement dans le plasma chez l'être humain et le chien ( $\geq 90\%$ ) et, dans une moindre mesure, chez le lapin, le ouistiti, le rat et la souris. On n'a observé pour ainsi dire aucun captage du complexe déférasirox-fer par les globules sanguins. Le déférasirox et son complexe de fer étaient massivement liés (98 à 99 %) aux protéines plasmatiques, et surtout à l'albumine sérique, chez toutes les espèces, y compris l'être humain.

La distribution du déférasirox est typique des agents dotés d'un faible volume de distribution : le déférasirox était distribué dans l'ensemble de l'organisme, mais surtout dans le compartiment intravasculaire. Des taux substantiels ont été mesurés dans les organes du tube digestif et les organes excréteurs. Le déférasirox et/ou ses métabolites ne traversaient que très légèrement la barrière hémato-encéphalique, au même titre que la barrière placentaire. Le déférasirox passait dans le lait maternel, le ratio lait:plasma pouvant atteindre un maximum de 20. Les rats allaités étaient nettement exposés au déférasirox. La distribution tissulaire chez les rejetons était qualitativement semblable à celle des mères, chez les modèles animaux. Aucune accumulation notable n'a été observée dans aucun tissu ni organe du rat albinos et du rat pigmenté.

La biotransformation du déférasirox comprend surtout la glucuronidation (animaux et être humain) et, dans une moindre mesure, l'hydroxylation catalysée par le cytochrome P450, les principales isoenzymes chez l'être humain étant la CYP1A1, la CYP1A2 et la CYP2D6. La glucuronidation directe du déférasirox en acyl-glucuronide (M3) dépend surtout de l'UGT1A1 et de l'UGT1A3. Les interactions entre le déférasirox et d'autres médicaments métabolisés par les isoenzymes UGT sont théoriquement possibles lorsque le deuxième médicament administré est surtout ou exclusivement métabolisé par l'UGT1A1 ou l'UGT1A3. Toute inhibition ou induction des isoenzymes du cytochrome P450 lors de l'administration concomitante d'autres médicaments ne devrait pas influencer significativement sur les paramètres pharmacocinétiques du déférasirox. Le risque d'interactions entre le déférasirox et d'autres médicaments administrés en concomitance, que ce soit par l'intermédiaire des isoenzymes du cytochrome P450 ou du transport hépatique des anions, semble faible. Selon les données dont on dispose à ce jour sur les paramètres pharmacocinétiques et le sort du déférasirox chez les espèces animales et l'être humain, le déférasirox semble avoir un très faible potentiel d'induction des enzymes hépatiques chargées de la biotransformation des médicaments.

L'élimination du déférasirox et de ses métabolites est rapide et complète. Il n'a pas été possible de mesurer l'élimination du complexe déférasirox-fer dans la bile et/ou les fèces en raison de son instabilité inhérente dans ces compartiments. Les processus clés de l'élimination sont la biotransformation hépatique et l'élimination hépatobiliaire. L'élimination biliaire n'a pu être étudiée que chez le rat, mais on tient pour acquis que les données obtenues s'appliquent aux animaux d'espèce supérieure et à l'être humain. L'élimination hépatobiliaire peut avoir lieu, jusqu'à un certain point, lors du premier passage. On a observé des signes selon lesquels le déférasirox et ses métabolites subissent un cycle entérohépatique. Le cycle entérohépatique peut être responsable de l'élimination hépatobiliaire et de l'hydrolyse intestinale des glucuronides du déférasirox. Le déférasirox, ses métabolites et le complexe de fer sont des anions et semblent être éliminés surtout dans la bile par l'intermédiaire du transport hépatique canaliculaire des anions (comme le révèlent les données obtenues chez le rat déficient en Mrp2 [TR-]). Des transporteurs actifs exprimés dans les membranes canaliculaires des hépatocytes (p. ex., Mrp2, Mxr [aussi appelé BCrp]) peuvent participer à l'élimination du déférasirox, de ses métabolites et du complexe de fer.

## **TOXICOLOGIE**

### **Études de toxicité aiguë**

Des doses orales uniques de déférasirox de 1000 mg/kg chez la souris et d'au moins 500 mg/kg chez le rat ont produit une morbidité. Des doses intraveineuses uniques de 150 mg/kg de déférasirox chez la souris ont entraîné des cas de mortalité. La dose intraveineuse la plus élevée testée (75 mg/kg) n'a entraîné aucun cas de mortalité chez le rat.

### **Études de toxicité subaiguë**

Des morts sont survenues à des doses d'au moins 200 mg/kg et de 100 mg/kg lors d'une étude de 2 semaines chez le rat et d'une étude de 4 semaines, toujours chez le rat, respectivement. On a noté des signes d'une diminution de la concentration tissulaire en fer de même que des variations des paramètres hématologiques typiques des effets d'un chélateur du fer puissant. Les examens histopathologiques ont mis au jour une vacuolisation cytoplasmique dans les tubules corticaux du rein et dans le tube digestif lors des 2 études. Une diminution de l'hématopoïèse dans la rate ainsi qu'une déplétion lymphoïde splénique sont apparues après 2 semaines d'administration. Tous ces effets étaient réversibles après une période sans administration de l'agent. Lors d'études exploratoires chez le rat au cours desquelles les animaux ont reçu une surcharge en fer ou une alimentation riche en fer, les observations se limitaient aux effets pharmacologiques sur les concentrations tissulaires et sériques en fer.

Lors d'études de 2 et de 4 semaines chez le marmouset, il s'est produit une diminution de la concentration tissulaire en fer à toutes les doses de déférasirox. Les effets sur l'hématopoïèse étaient évidents à la dose de 400 mg/kg après 2 semaines d'administration et à la dose de 130 mg/kg après 4 semaines de traitement; il s'est produit une dégénérescence vacuolaire des tubules corticaux du rein à des doses de  $\geq 200$  mg/kg et à la dose de 130 mg/kg lors des études de 2 et de 4 semaines, respectivement. Une vacuolisation des cellules des canaux biliaires et une inflammation marquée de l'épithélium de la vésicule biliaire s'accompagnant d'une fibrose de la paroi de la vésicule biliaire et d'une hyperplasie vacuolaire de l'épithélium sont apparues chez un seul animal recevant la dose de 130 mg/kg après 4 semaines de traitement. Tous les effets étaient réversibles après une période sans administration de l'agent. Dans le cadre d'une étude exploratoire de 2 semaines chez le marmouset avec une surcharge en fer, aucun effet lié à la prise du déférasirox n'a été observé. L'administration de suppléments alimentaires de fer chez le marmouset n'a pas atténué les effets du déférasirox.

### **Études de toxicité à long terme**

Lors d'une étude de 26 semaines sur l'administration orale de doses de 0, 30, 80 ou 180 mg/kg à des rats qui recevaient des suppléments alimentaires de fer, on a constaté des morts à la dose de 180 mg/kg. Des cataractes, caractérisées par une dégénérescence et une fragmentation lenticulaires, la formation de vacuoles et/ou une hyperplasie lenticulaire épithéliale, sont apparues aux doses de 80 mg/kg ou plus. Des anomalies lenticulaires précoces ont pu être observées à la dose de 30 mg/kg. Des cas de vacuolisation cytoplasmique de l'épithélium tubulaire du cortex rénal et une hématopoïèse splénique se sont produits à la dose de 180 mg/kg. Une ulcération/érosion de l'estomac glandulaire est apparue aux doses de 80 mg/kg ou plus. Exception faite des cataractes lenticulaires, tous les effets étaient réversibles après une période sans administration de l'agent.

L'administration orale de déférasirox à des ouistitis pendant 39 semaines à raison de 0, 20, 40 ou 80 mg/kg s'est soldée par la mort de certains animaux du groupe 80 mg/kg. Les données histopathologiques dans le groupe 80 mg/kg ont fait état d'une vacuolisation des cellules des canaux biliaires, une vacuolisation et/ou une dégénérescence des tubules corticaux du rein et une dilatation des tubules médullaires.

### **Fertilité**

Le déférasirox administré à des doses orales pouvant atteindre 75 mg/kg/jour (soit une exposition [ASC plasmatique] inférieure à l'exposition maximale chez l'être humain) n'a eu aucun effet indésirable sur la fertilité ni la reproduction des rats mâles et femelles.

### **Reproduction et tératologie**

Le déférasirox n'a pas eu d'effet tératogène chez le rat ni le lapin qui ont reçu des doses pouvant atteindre et dépasser les doses maximales tolérées. Une hausse des anomalies squelettiques a été observée chez le rat à des doses maternotoxiques de 100 mg/kg/jour, ce qui correspondait à une exposition médicamenteuse (ASC plasmatique) semblable à l'exposition maximale chez l'être humain. Aucun effet indésirable sur le développement fœtal ne s'est produit chez le lapin à des doses maternotoxiques de 50 mg/kg/jour, ce qui correspondait à une exposition médicamenteuse d'environ 30 % de l'exposition maximale chez l'être humain.

Dans le cadre d'une étude chez le rat visant à évaluer les effets sur le développement prénatal et postnatal, les animaux ont reçu des doses pouvant atteindre 90 mg/kg/jour, soit une dose létale pour les rates, du début de la gestation à la fin de l'allaitement. Ce traitement s'est soldé par l'augmentation du nombre de ratons mort-nés et une diminution du poids des ratons à la naissance.

### **Mutagenèse**

On a obtenu des résultats négatifs lors de l'épreuve d'Ames et du test d'aberration chromosomique in vitro sur des lymphocytes humains issus du sang périphérique. On a toutefois obtenu des résultats positifs lors d'un test du micronoyau in vitro (lignée cellulaire V79) et lors d'un test du micronoyau in vivo chez le rat (moelle osseuse), ce qui peut tenir à une modification de l'hématopoïèse secondaire à la chélation du fer. Aucune réponse n'a été observée lors d'un autre test du micronoyau in vivo chez le rat (foie) à des doses maximales de 250 mg/kg.

### **Carcinogénèse**

Le déférasirox n'a pas eu d'effet carcinogène lors d'une étude de 104 semaines chez le rat Wistar ni lors d'une étude de 26 semaines chez la souris transgénique hétérozygote p53+/- qui recevait une alimentation enrichie en fer.

Lors de l'étude sur la carcinogénèse chez le rat, on a administré le déférasirox pendant 2 ans à des doses pouvant atteindre 60 mg/kg/jour, d'où une exposition plasmatique correspondant à 28 à 39 % de l'exposition humaine sous l'effet de 20 mg/kg selon l'ASC<sub>0-24 h</sub> plasmatique.

Lors de l'étude orale sur la carcinogenèse chez la souris transgénique hétérozygote p53+/-, les animaux ont reçu des doses maximales de 200 mg/kg/jour (mâles) et de 300 mg/kg/jour (femelles) pendant 26 semaines, d'où une exposition plasmatique correspondant à 122 et à 210 % de l'exposition humaine sous l'effet de 20 mg/kg, respectivement, selon l'ASC<sub>0-24 h</sub> plasmatique.

### **Étude de carcinogenèse de 104 semaines chez le rat**

Aucune lésion néoplasique ou non néoplasique liée au déférasirox n'a été mise au jour.

### **Étude de carcinogenèse de 26 semaines chez la souris transgénique**

Aucune lésion néoplasique liée au déférasirox n'a été observée. Les lésions non néoplasiques survenues chez la souris étaient généralement semblables à celles qui avaient été observées lors de l'étude de toxicité de 26 semaines chez le rat et comprenaient l'hyperplasie biliaire et l'inflammation périportale.



## RÉFÉRENCES

1. [Adams RJ, McKie VC, Hsu L *et al* (1998)] Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. *N Engl J Med* 339, 5-11.
2. [Aessopos A, Farmakis D, Hatziliami A *et al* (2004)] Cardiac status in well-treated patients with thalassemia major. *Eur J Haematol* 73, 359-66.
3. [Aldulak B, Bayazit AK, Noyan A *et al* (2000)] Renal function in pediatric patients with  $\beta$ -thalassemia major. *Pediatr Nephrol* 15, 109-112.
4. [Andrews NC (1999)] Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med* 341, 1986-95.
5. [Angelucci E, Brittenham GM, McLaren CE *et al* (2000)] Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassemia major. *N Engl J Med* 343, 327-31.
6. [Angelucci E, Brittenham GM, McLaren CE *et al* (2000)] Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassemia major. *N Engl J Med* 343, 327-31. Erreur dans : *N Engl J Med* 2000, 343, 1740.
7. [Arboretti R, Tognoni G, Alberti D (2001)] Pharmacosurveillance and quality of care of thalassaemic patients. *Eur J Clin Pharmacol* 56, 915-22.
8. [Ballas SK (2001)] Iron overload is a determinant of morbidity and mortality in adult patients with sickle cell disease. *Semin Hematol* 38, 30-6.
9. [Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P *et al* (2004)] Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica* 89, 1187-93.
10. [Brittenham GM, Griffith PM, Nienhuis AW *et al* (1994)] Efficacy of deferoxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassemia major. *N Engl J Med* 331, 567-73.
11. [Britton RS, Leicester KL, Bacon BR (2002)] Iron toxicity and chelation therapy. *Int J Hematol* 76, 219-28.
12. [Bronspiegel-Weintrob N, Olivieri NF, Tyler B *et al* (1990)] Effect of age at the start of iron chelation therapy on gonadal function in beta-thalassemia major. *N Engl J Med* 323, 713-9.
13. [Cohen A (1987)] Management of iron overload in the pediatric patient. *Hematol Oncol Clin North Am* 3, 521-44.

14. [Cohen AR, Galanello R, Piga A *et al* (2000)] Safety profile of the oral iron chelator deferiprone: a multicentre study. *Br J Haematol* 108, 305-12.
15. [Davis BA, Porter JB (2000)] Long-term outcome of continuous 24-hour deferoxamine infusion via indwelling intravenous catheters in high-risk beta-thalassemia. *Blood* 95, 1229-36.
16. [Fischer R, Tiemann CD, Engelhardt R *et al* (1999)] Assessment of iron stores in children with transfusion siderosis by biomagnetic liver susceptometry. *Am J Hematol* 60, 289-99.
17. [Gabutti V, Piga A (1996)] Results of long-term iron-chelating therapy. *Acta Haematol* 95, 26-36.
18. [Galanello R, Piga A, Alberti D *et al* (2003)] Safety, tolerability, and pharmacokinetics of ICL670, a new orally active iron-chelating agent in patients with transfusion-dependent iron overload due to beta-thalassemia. *J Clin Pharmacol* 43, 565-72.
19. [Harrison PM, Arosio P (1996)] The ferritins: molecular properties, iron storage function and cellular regulation. *Biochem Biophys Acta* 1275, 161-203.
20. [Janka GE, Mohring P, Helmig M *et al* (1981)] Intravenous and subcutaneous desferrioxamine therapy in children with severe iron overload. *Eur J Pediatr* 137, 285-90.
21. [Jensen PD, Heickendorff L, Pedersen B *et al* (1996)] The effect of iron chelation on haemopoiesis in MDS patients with transfusional iron overload. *Br J Haematol* 94, 288-99.
22. [Koliakos G, Papachristou F, Koussi A *et al* (2003)] Urine biochemical markers of early renal dysfunction are associated with iron overload in  $\beta$ -thalassemia. *Clin Lab Haem* 25, 105-9.
23. [Kowdley KV (2004)] Iron, hemochromatosis, and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 127, S79-86.
24. [Kwiatkowski JL, Cohen AR (2004)] Iron chelation therapy in sickle-cell disease and other transfusion-dependent anemias. *Hematol Oncol Clin North Am* 18, 1355-77.
25. [Liu P, Olivieri N (1994)] Iron overload cardiomyopathies: new insights into an old disease. *Cardiovasc Drugs Ther* 8, 101-10.
26. [National Comprehensive Cancer Network (2004)] Myelodysplastic syndromes. Practice Guidelines in Oncology. *National Comprehensive Cancer Network* v1-2004.
27. [National Institutes of Health (2002)] Management and therapy of sickle cell disease. National Heart, Lung, And Blood Institute. Publication n° 96-2117 du NIH (quatrième édition).

28. [National Institutes of Health (2004)] NHLBI stops study testing how long children with sickle cell anemia should have blood transfusions to prevent stroke. *NIH News, Clinical Alert*, 5 décembre 2004.
29. [Nisbet-Brown E, Olivieri NF, Giardina PJ *et al* (2003)] Effectiveness and safety of ICL670 in iron-loaded patients with thalassaemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Lancet* 361, 1597-1602.
30. [Olivieri NF (1999)] The  $\beta$ -thalassemias. *N Engl J Med* 341, 99-109.
31. [Olivieri NF (2001)] Progression of iron overload in sickle cell disease. *Semin Hematol* 38, 57-62.
32. [Olivieri NF and Brittenham GM. (1997)] Iron-chelating therapy and the treatment of thalassemia. *Blood* 89:739-761.
33. [Olivieri, NF, Buncic JR, Chew E *et al* (1986)] Visual and auditory neurotoxicity in patients receiving subcutaneous deferoxamine infusions. *N Engl J Med* 314, 869-73.
34. [Olivieri NF, Nathan DG, MacMillan JH *et al* (1994)] Survival in medically treated patients with homozygous beta-thalassemia. *N Engl J Med* 331, 574-8.
35. [Pennell D, Porter B, Cappellini MD, *et al*] Deferasirox for up to 3 years leads to continued improvement of myocardial T2\* in patients with beta-thalassemia major. *Haematologica*, haematol.2012 [Publication électronique avant la version]
36. [Piga A, Gaglioti C, Fogliacco E, Tricta F (2003)] Comparative effects of deferiprone and deferoxamine on survival and cardiac disease in patients with thalassemia major: a retrospective analysis. *Haematologica* 88, 489-96.
37. [Porter J (2001)] Practical management of iron overload. *Br J Haematol* 115, 239-52.
38. [Porter JB, Davis BA (2002)] Monitoring chelation therapy to achieve optimal outcome in the treatment of thalassaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 15, 329-68.
39. [Schrier SL, Angelucci E (2005)] New strategies in the treatment of thalasseмии. *Annu Rev Med* 56, 157-71.
40. [Sumboonnanonda A, Malasit P, Tanphaichitr VS *et al* (1998)] Renal tubular function in  $\beta$ -thalassemia. *Pediatr Nephrol* 12, 280-3.
41. [Taher AT, Porter J, Viprakasit V, *et al* (2012)] Deferasirox reduces iron overload significantly in nontransfusion-dependent thalassemia: 1-year results from a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Blood* 120, 970-977.

42. [Vichinsky E, *et al* (2007)] A randomised comparison of deferasirox versus deferoxamine for the treatment of transfusional iron overload in sickle cell disease. *British Journal of Haematology* 136, 501–508.

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

### PrEXJADE<sup>MD</sup>

(comprimés à dissoudre de déférasirox)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée par suite de l'homologation d'EXJADE<sup>MD</sup> pour la vente au Canada et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'EXJADE. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Conservez ce dépliant. Vous pourriez avoir besoin de le relire. Ce médicament a été prescrit pour votre usage personnel ou celui de votre enfant. N'en donnez à personne d'autre et ne le prenez pas pour traiter d'autres maladies.

### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

#### Les raisons d'utiliser ce médicament :

EXJADE est employé pour traiter une surcharge chronique en fer chez :

- les adultes et les enfants âgés de 6 ans ou plus qui reçoivent des transfusions sanguines pour le traitement de l'anémie;
- les enfants âgés de 2 à 5 ans qui reçoivent des transfusions pour le traitement de l'anémie et qui ne peuvent être traités de façon adéquate;
- les adultes et les enfants âgés de 10 ans ou plus atteints de thalassémie qui n'ont pas besoin de transfusions sanguines régulières pour le traitement de leur anémie.

#### Les effets de ce médicament :

EXJADE est un *chélateur du fer* servant à éliminer l'excès de fer dans les tissus de l'organisme (qu'on appelle aussi une *surcharge en fer*) et réduisant ainsi le risque de lésion des organes causée par une surcharge en fer.

#### Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

- Vous ne devez pas prendre EXJADE si vous êtes allergique (hypersensible) au déférasirox ou à d'autres ingrédients (surtout le lactose) entrant dans la composition d'EXJADE (*voir la rubrique Les ingrédients non médicinaux importants*).
- Vous ne devez pas prendre EXJADE si vous êtes atteint d'une grave maladie du rein.
- Vous ne devez pas prendre EXJADE si vous souffrez d'un syndrome myélodysplasique (SMD) à risque élevé ou d'un cancer à un stade avancé.
- Vous ne devez pas prendre EXJADE si votre numération plaquettaire est basse (<50 x 10<sup>9</sup>/L).

#### L'ingrédient médicinal :

Le principe actif d'EXJADE est le déférasirox.

#### Les ingrédients non médicinaux importants :

Lactose monohydraté, crospovidone, povidone, laurylsulfate de sodium, cellulose microcristalline, dioxyde de silice et stéarate de magnésium.

#### La présentation :

EXJADE est offert sous forme de comprimés à dissoudre pour suspension orale. Chaque comprimé contient 125, 250 ou 500 mg de déférasirox.

Chaque emballage contient 28 comprimés à dissoudre conditionnés dans des plaquettes alvéolées.

### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

#### Mises en garde et précautions importantes

EXJADE doit être prescrit par un médecin expérimenté dans le traitement de la surcharge en fer chronique causée par des transfusions sanguines.

L'emploi d'EXJADE n'a pas été étudié chez des patients atteints de graves problèmes de rein ou de foie (insuffisance rénale ou hépatique).

Parmi les effets indésirables graves associés à l'emploi d'EXJADE, mentionnons :

- l'insuffisance rénale aiguë;
- l'insuffisance hépatique (du foie); et
- un ulcère ou des saignements dans l'estomac ou les intestins.

#### Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT de prendre EXJADE si :

- vous avez de graves problèmes cardiaques (insuffisance cardiaque aiguë);
- vous avez un ulcère ou des saignements dans l'estomac ou les intestins;
- vous avez des problèmes de foie ou de rein;
- vous êtes atteint d'une grave intolérance au lactose (sucre du lait). EXJADE contient du lactose;
- vous avez des troubles de la vue (yeux);
- vous avez des troubles de l'audition (ouïe);
- vous avez des troubles sanguins (faible taux de plaquettes ou de globules blancs);
- vous avez un problème de peau.

#### Au cours du traitement avec EXJADE, avisez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien si vous développez :

- Éruptions cutanées, rougeurs, douleur, enflure ou formation de cloques sur les lèvres, les yeux ou dans la bouche, desquamation (peau qui pèle), fièvre élevée, symptômes de grippe et enflure des ganglions. Si vous développez ces symptômes, votre médecin pourrait arrêter votre traitement.
- Troubles de la vue ou de l'ouïe.

### Patients âgés (de 65 ans ou plus) :

Les patients âgés peuvent présenter une fréquence d'effets indésirables plus élevée que les patients plus jeunes. Par conséquent, les patients âgés doivent faire l'objet, de la part de leur médecin, d'une surveillance étroite des effets indésirables pouvant nécessiter un ajustement de la dose.

### Enfants et adolescents (de 2 à 16 ans) :

La croissance et le développement des enfants et des adolescents doivent être surveillés durant le traitement.

### Grossesse et allaitement :

EXJADE ne doit pas être pris durant la grossesse à moins d'une nécessité absolue. Si vous êtes enceinte ou pensez l'être, parlez-en à votre médecin. EXJADE peut diminuer l'effet des contraceptifs hormonaux, et vous risquez de tomber enceinte si vous prenez un contraceptif hormonal. Vous devriez utiliser un moyen de contraception supplémentaire ou différent.

L'allaitement est déconseillé durant l'emploi d'EXJADE.

**Conduite d'un véhicule et manipulation d'outils ou de machines :** Si vous vous sentez étourdi après avoir pris EXJADE, ne conduisez pas de véhicule et ne manipulez pas d'outil ou de machine jusqu'à ce que vous vous sentiez de nouveau normal.

Vous devrez subir régulièrement des tests sanguins et urinaires avant et pendant votre traitement par EXJADE. Vous aurez peut-être aussi à passer des examens d'imagerie par résonance magnétique (IRM). Ces tests permettront de mesurer la quantité de fer dans votre organisme (taux de ferritine) afin d'évaluer l'efficacité du traitement par EXJADE. Ils permettront aussi de surveiller le fonctionnement de vos reins (taux sanguin de créatinine, dépistage de protéines dans les urines) et de votre foie (taux sanguin de transaminases, de bilirubine et de phosphatases alcalines). Votre médecin tiendra compte des résultats de ces tests pour déterminer la dose d'EXJADE qui vous convient le mieux et déterminer quand vous devrez cesser de prendre ce médicament.

Par mesure de précaution, vous subirez des examens de la vue et de l'audition avant le début du traitement et périodiquement par la suite.

La sûreté d'EXJADE administré en association avec d'autres chélateurs du fer n'a pas été établie.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Si vous prenez ou avez pris récemment des médicaments vendus avec ou sans ordonnance, des vitamines ou des produits naturels, veuillez le dire à votre médecin ou à votre pharmacien. Certains médicaments peuvent interagir avec EXJADE.

- Il ne faut pas prendre d'antiacides (médicaments employés contre les brûlures d'estomac) contenant de l'aluminium au même moment de la journée qu'EXJADE.

### Il est particulièrement important de dire à votre médecin si vous prenez l'un ou l'autre des médicaments suivants :

- la cyclosporine (utilisée en cas de greffe pour prévenir le rejet ou pour toute autre raison);
- la simvastatine (pour abaisser le taux de cholestérol);
- les contraceptifs hormonaux (pour prévenir la grossesse);
- certains médicaments contre la douleur ou anti-inflammatoires (p. ex., l'acide acétylsalicylique [aspirine], l'ibuprofène et les corticostéroïdes);
- les bisphosphonates oraux (pour traiter l'ostéoporose);
- les anticoagulants (pour prévenir ou traiter les caillots de sang);
- le repaglinide (utilisé dans le traitement du diabète);
- la rifampicine (utilisée dans le traitement de la tuberculose);
- le paclitaxel (utilisé dans le traitement du cancer);
- la phénytoïne, le phénobarbital (utilisés dans le traitement de l'épilepsie);
- le ritonavir (utilisé dans le traitement de l'infection par le VIH);
- la cholestyramine (utilisée principalement pour la réduction du taux de cholestérol);
- théophylline (utilisé dans le traitement des maladies respiratoires comme l'asthme); et
- busulfan (employé à titre de traitement avant une greffe de moelle osseuse).

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Prenez toujours EXJADE exactement comme vous l'a prescrit votre médecin. Si vous n'êtes pas sûr de vous, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

### Posologie habituelle :

Chez les patients qui reçoivent régulièrement des transfusions sanguines :

- Dose quotidienne initiale : 10, 20 ou 30 mg par kilogramme de poids corporel.
- Dose quotidienne maximale recommandée : 30 mg par kilogramme de poids corporel.

Chez les patients qui souffrent de thalassémie et qui n'ont pas besoin de transfusions sanguines régulières :

- Dose quotidienne initiale : 10 mg par kilogramme de poids corporel.
- Dose quotidienne maximale recommandée : 20 mg par kilogramme de poids corporel.

Selon votre réponse au traitement, votre médecin peut augmenter ou réduire la dose par la suite.

### Quand prendre EXJADE

- Prenez EXJADE 1 fois par jour, tous les jours, environ à la même heure chaque jour.
- EXJADE doit être pris à jeun.
- Attendez au moins 30 minutes avant de prendre votre premier repas de la journée.

**Comment prendre EXJADE :**

- **Déposez** le ou les comprimés dans un verre d'eau, de jus d'orange ou de jus de pomme (100 mL pour les doses de moins de 1 g et 200 mL pour les doses de plus de 1 g).
- **Remuez** jusqu'à ce que le ou les comprimés soient complètement dissous. Le liquide prendra alors une allure trouble.
- **Buvez** tout le contenu du verre. Ajoutez ensuite un peu d'eau ou de jus dans le verre pour récupérer ce qui reste au fond du verre, puis buvez.



Ne pas dissoudre les comprimés dans des boissons gazeuses ni dans du lait.

Ne pas croquer, couper, ni écraser les comprimés. Ne pas avaler les comprimés entiers.

**Surdose :**

Si vous prenez une trop forte dose d'EXJADE ou si quelqu'un d'autre prend votre médicament par erreur, vous ou cette personne devez consulter immédiatement un médecin ou vous rendre à l'hôpital ou communiquer avec un centre antipoison. Apportez l'emballage d'EXJADE avec vous pour le montrer au médecin. Il se pourrait que vous ayez besoin de soins médicaux d'urgence. Vous pourriez éprouver certains effets, comme de la douleur abdominale, de la diarrhée, des nausées et des vomissements, ainsi que des problèmes de rein ou de foie qui pourraient être graves.

**Dose oubliée :**

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que vous constatez votre oubli ce jour-là. Prenez la dose suivante selon l'horaire prévu. Ne prenez pas de double dose le lendemain de votre oubli pour vous rattraper. Ne prenez jamais plus de 1 dose par jour.

**EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**

Comme c'est le cas pour tous les médicaments, EXJADE peut causer des effets secondaires.

**Effets secondaires fréquents :**

*Ces effets secondaires peuvent toucher entre 1 et 10 patients sur 100.*

- troubles digestifs, comme les nausées, les vomissements, la diarrhée, les maux de ventre, les ballonnements, la constipation, l'indigestion;
- éruption cutanée;
- maux de tête.

**Effets secondaires peu fréquents :**

*Ces effets secondaires peuvent toucher moins de 1 patient sur 100.*

- étourdissements;
- fièvre;
- mal de gorge;
- enflure des bras ou des jambes;
- modification de la couleur de la peau;
- anxiété;
- trouble du sommeil;
- fatigue;
- trouble de l'audition;
- trouble de la vue (cataractes prématurées);
- ulcère et/ou saignement gastrique ou intestinal;
- trouble du foie;
- présence de sang et/ou de protéines dans les urines;
- perte de cheveux;
- diminution du nombre de cellules qui interviennent dans la coagulation du sang (*thrombocytopénie*), du nombre de globules rouges (*anémie aggravée*) et du nombre de globules blancs (*neutropénie*) dans le sang.

On vous fera passer des tests sanguins pendant le traitement par EXJADE. Votre médecin vérifiera le bon fonctionnement de vos reins et de votre foie ainsi qu'un compte de cellules dans le sang.

Votre médecin voudra également vérifier votre vue et votre audition durant le traitement par EXJADE.

Vous pourriez ressentir d'autres effets secondaires que ceux qui sont mentionnés dans ce dépliant. Si un effet secondaire vous inquiète ou vous cause un malaise, veuillez en parler avec votre médecin ou votre pharmacien.

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
<b>Peu fréquents</b>			
Vision trouble ou floue		√	
Trouble de l'audition		√	
Douleur intense dans le haut du ventre (signe de pancréatite)		√	
Vomissement de sang et/ou selles noires		√	

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
Douleurs abdominales ou brûlures d'estomac fréquentes (signes d'ulcères), en particulier après avoir mangé ou pris le médicament		√	
<b>Rares</b>			
Insuffisance rénale aiguë (trouble rénal grave), baisse de la production d'urine (signe d'un trouble rénal)		√	
Difficulté à respirer, étourdissements, éruption cutanée ou enflure du visage et de la gorge (signes d'une réaction allergique)			√
Brûlures d'estomac fréquentes		√	
Perte partielle de la vue		√	
Éruptions cutanées, rougeurs, douleur, cloques se formant sur les lèvres, les yeux ou dans la bouche, peau qui pèle, fièvre élevée, symptômes de grippe et enflure des ganglions (signes d'une grave réaction cutanée)			√
<b>Très rares</b>			
Somnolence, douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen, jaunissement ou intensification de la coloration jaunâtre de la peau ou du blanc des yeux, et coloration foncée des urines (signes d'un trouble du foie)		√	
<b>Fréquence inconnue</b>			
Déchirure dans la paroi de l'estomac ou de l'intestin pouvant s'accompagner de douleur et de nausées			√

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise d'EXJADE, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

- Garder ce médicament hors de la portée et de la vue des enfants et des animaux de compagnie.
- Ne pas utiliser EXJADE après la date de péremption imprimée sur l'emballage ou sur la boîte, après les lettres EXP. La date de péremption correspond au dernier jour du mois.
- Conserver à la température ambiante, entre 15 et 30 °C.
- Conserver le médicament dans son emballage d'origine pour le protéger de l'humidité.

**Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associé avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

Vous pouvez trouver ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, à l'adresse : <http://www.novartis.ca> ou en communiquant avec le promoteur, Novartis Pharma Canada inc., au 1-800-363-8883.

EXJADE et JADENU sont des marques déposées.

Novartis Pharma Canada inc. Dorval QC H9S 1A9 a rédigé ce dépliant.

2 janvier 2020