

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrTEVA-DEFERASIROX

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

Chélateur du fer

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9

Date de révision :
Le 9 janvier 2018

N° de contrôle : 212373

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	11
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	21
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION	23
SURDOSAGE.....	28
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	29
STABILITÉ ET CONSERVATION	31
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	31
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	33
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	33
ESSAIS CLINIQUES	34
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	43
TOXICOLOGIE	47
RÉFÉRENCES	51
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	55

PrTEVA-DEFERASIROX
Comprimés à dissoudre de déférasirox pour suspension orale
125 mg, 250 mg et 500 mg

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Formes pharmaceutiques / teneurs	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Orale	Comprimés à dissoudre pour suspension orale / 125 mg, 250 mg et 500 mg	Cellulose microcristalline, crospovidone, lactose monohydraté, laurylsulfate de sodium, povidone, silice colloïdale et stéarate de magnésium. <i>Voir la section FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

TEVA-DEFERASIROX (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.

TEVA-DEFERASIROX 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.

TEVA-DEFERASIROX 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 TEVA-DEFERASIROX et en assurer le suivi.

Enfants (2 à 16 ans) : Les données sur l'utilisation du déférasirox chez les enfants de 2 à 5 ans sont limitées (voir **Populations particulières – Enfants**). Chez les jeunes enfants (2 à 5 ans), l'exposition au déférasirox 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 **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**).

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Des essais cliniques sur le déférasirox ont été menés auprès de 431 patients âgés de 65 ans et plus (voir **Populations particulières – Personnes âgées**). Les propriétés pharmacocinétiques du déférasirox n'ont pas été étudiées chez les personnes âgées. Dans les essais cliniques, la fréquence des effets indésirables était plus élevée chez les patients âgés que chez les patients plus jeunes. Par conséquent, il faut surveiller étroitement les effets indésirables pouvant être corrigés par un réglage de la dose chez les patients âgés.

CONTRE-INDICATIONS

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

L'emploi de TEVA-DEFERASIROX 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 par un chélateur en raison de l'évolution rapide de leur maladie.

L'emploi de TEVA-DEFERASIROX (déférasirox) est contre-indiqué chez les patients dont la numération plaquettaire est inférieure à $50 \times 10^9/L$.

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

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

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

TEVA-DEFERASIROX est contre-indiqué chez les patients qui présentent une insuffisance rénale

modérée ou grave (voir **CONTRE-INDICATIONS**). L'emploi du médicament n'a pas été étudié en présence d'une atteinte hépatique grave.

Effets indésirables cliniquement importants :

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

Généralités

La décision d'extraire le fer accumulé doit être individualisée en fonction des risques et des bienfaits cliniques attendus du traitement chélateur (voir **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**).

L'innocuité de TEVA-DEFERASIROX administré en association avec d'autres chélateurs du fer n'a pas été établie.

Aucun essai n'a examiné les effets du déférasirox 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

Les effets du déférasirox n'ont pas été étudiés chez les patients présentant une insuffisance cardiaque aiguë secondaire à une surcharge en fer. L'utilisation de TEVA-DEFERASIROX 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 le déférasirox (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). Il est recommandé de procéder à un examen de l'audition avant le début du traitement par TEVA-DEFERASIROX et périodiquement par la suite.

Appareil digestif

Une irritation des voies digestives peut survenir durant le traitement par TEVA-DEFERASIROX. 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 du déférasirox, y compris des enfants et des adolescents. On a signalé de rares cas

d'hémorragie et de perforation gastro-intestinale ayant entraîné la mort. Les hémorragies fatales ont été plus fréquentes chez les 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 **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 TEVA-DEFERASIROX 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 TEVA-DEFERASIROX en association avec des médicaments ayant un potentiel ulcérigène 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 **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

TEVA-DEFERASIROX renferme du lactose (0,7 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.

Fonction hématologique

Des cas de cytopénie ont été signalés (spontanément ou durant les essais cliniques) après la commercialisation du déférasirox. Dans la plupart des cas, les patients étaient déjà atteints d'un trouble hématologique souvent lié à une insuffisance médullaire (voir **EFFETS INDÉSIRABLES – Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit**). Le lien entre ces cas de cytopénie et l'emploi du déférasirox n'a pas été établi. Conformément aux normes en matière de traitement clinique de tels troubles hématologiques, il faut effectuer une numération globulaire régulièrement. En présence de cytopénie inexplicée, on doit envisager l'interruption du traitement par TEVA-DEFERASIROX. Le traitement peut être repris une fois la cause de la cytopénie élucidée.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

L'emploi de TEVA-DEFERASIROX n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh) (voir **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION – Considérations posologiques** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Populations particulières et états pathologiques**). Des élévations du taux sérique de transaminases (excédant plus de 5 fois la limite supérieure de la normale [LSN]) ont été observées chez 40 patients (6,1 %; 40/652) qui recevaient du déférasirox dans le cadre de 4 études d'homologation. Le taux sérique de transaminases excédait plus de 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 moins de 5 fois plus élevé que celle-ci.

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 le déférasirox ont été signalés chez 21,1 % et 11,9 % des patients, respectivement. Une réduction de la dose ou une interruption du traitement par le déférasirox 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 du déférasirox, 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 du déférasirox 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 atteints de comorbidités importantes, notamment une cirrhose et une défaillance de plusieurs organes; certains de ces cas se sont révélés mortels. Aucun cas d'insuffisance hépatique n'a été observé chez des patients dont la fonction hépatique était normale au départ, ou n'ayant subi aucune autre complication potentiellement mortelle liée à leur affection sous-jacente.

Il est recommandé de mesurer 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 TEVA-DEFERASIROX.

De graves cas de pancréatite aiguë ont été observés lors des essais cliniques ainsi qu'après la commercialisation du produit chez des patients qui présentaient une affection biliaire sous-jacente documentée et chez d'autres qui n'en présentaient pas. La possibilité d'une association causale avec le déférasirox n'a pas pu être exclue.

Système immunitaire

Apparaissant le plus souvent au cours du premier mois de traitement, de rares cas de réactions d'hypersensibilité graves (telles qu'anaphylaxie et œdème de Quincke) ont été signalés chez des patients ayant reçu du déférasirox (voir **EFFETS INDÉSIRABLES – Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit**). L'administration de TEVA-DEFERASIROX doit être interrompue en cas de réaction d'hypersensibilité, et une intervention médicale appropriée doit être amorcée. En raison du risque de choc anaphylactique, l'administration de TEVA-DEFERASIROX ne doit pas être reprise chez les patients qui ont déjà eu une réaction d'hypersensibilité sous déférasirox.

Fonction visuelle

Des troubles de la vue (opacité du cristallin, cataractes prématurées, maculopathies) ont été signalés pendant le traitement par le déférasirox (voir **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 TEVA-DEFERASIROX et périodiquement par la suite.

Fonction rénale

Le déférasirox n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Le traitement par le déférasirox 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; ce médicament doit donc être administré avec prudence chez les patients qui présentent une créatininémie élevée (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Des patients qui étaient traités par du déférasirox ont subi des hausses de la créatininémie proportionnelles à la dose. Dans le cadre de l'étude 0107, des élévations du taux de créatinine supérieures à 33 % lors d'au moins deux visites consécutives faisant suite à la visite de départ se sont produites plus souvent chez les patients qui recevaient du déférasirox que chez ceux qui recevaient de la déféroxamine (38 % vs 14 %, respectivement). Au sein de cette population de patients atteints de thalassémie β , 94 % des cas d'élévations du taux de créatinine sont demeurés dans les limites de la 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 de la créatininémie. Chez la majorité des patients dont on a réduit la dose, la créatininémie n'est pas revenue aux valeurs de départ; chez 60 % des patients dont on a réduit la dose, la créatininémie est demeurée supérieure à 33 %, mais stable (voir **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 du déférasirox. 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 du déférasirox 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 pourrait indiquer que le déférasirox a pu contribuer à ces cas (voir **EFFETS INDÉSIRABLES – Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit**).

On recommande de mesurer la créatininémie et/ou la clairance de la créatinine deux 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 d'une maladie rénale préexistante ou durant l'emploi de produits médicinaux qui réduisent la fonction rénale. Il faut également veiller à ce que le patient soit toujours bien hydraté (voir **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION – Considérations posologiques**). On doit envisager de réduire la dose de TEVA-DEFERASIROX ou d'interrompre temporairement ou définitivement le traitement en cas d'élévation de la

créatininémie (voir **EFFETS INDÉSIRABLES – Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques**).

Des cas de tubulopathie rénale ont été signalés chez des patients traités par le déférasirox. La majorité de ces patients étaient des enfants et des adolescents atteints de thalassémie β qui avaient un taux sérique de ferritine supérieur à 1500 mcg/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 de TEVA-DEFERASIROX en cas de hausse progressive de la créatininémie au-delà de la LSN (voir **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**).

Peau et annexes cutanées

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 TEVA-DEFERASIROX doit être interrompu sur-le-champ et ne pas être repris.

Éruptions cutanées : Le traitement par TEVA-DEFERASIROX peut aussi être associé à des éruptions cutanées. Si ces dernières sont légères ou modérées, l'administration de TEVA-DEFERASIROX peut être poursuivie sans ajustement posologique, car ces réactions disparaissent souvent d'elles-mêmes. Dans le cas des réactions graves pouvant commander une suspension du traitement, l'administration de TEVA-DEFERASIROX pourra être reprise une fois l'éruption guérie, mais à une dose plus faible, que l'on augmentera ensuite graduellement.

Populations particulières

Femmes enceintes : Aucune étude comparative rigoureuse sur le déférasirox n'a été menée auprès de femmes enceintes. On ne dispose d'aucune donnée clinique sur l'exposition à ce médicament pendant la grossesse. Des études chez les animaux ont montré un certain degré de toxicité pour la reproduction à des doses toxiques pour les mères (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE – Reproduction et tératologie**). Comme le risque chez l'humain n'est pas connu, il n'est pas recommandé d'administrer TEVA-DEFERASIROX pendant la grossesse. Les femmes qui prennent un contraceptif oral pourraient devenir enceintes lors d'un traitement chélateur par

TEVA-DEFERASIROX, étant donné ce dernier peut diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux (voir **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 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 **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE – Reproduction et tératologie**). On doit donc recommander aux femmes qui prennent TEVA-DEFERASIROX de ne pas allaiter.

Enfants (2 à 16 ans) : Les données sur l'innocuité et l'efficacité du déférasirox chez les enfants de 2 à 5 ans sont limitées (voir **ESSAIS CLINIQUES**). Dans le cadre d'essais cliniques, le traitement par le déférasirox 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. Néanmoins, il est recommandé, par mesure de précaution, de surveiller régulièrement (tous les 12 mois) la prise de poids et la croissance longitudinale des enfants 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 au déférasirox : 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 (≥ 65 ans) : Des essais cliniques sur le déférasirox ont été menés auprès de 431 patients âgés de 65 ans et plus. La majorité d'entre eux étaient atteints d'un syndrome myélodysplasique (n = 393; thalassémie β, 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 les essais cliniques, la fréquence des effets indésirables étaient plus élevée chez les patients âgés que chez les patients plus jeunes. Par conséquent, il faut surveiller étroitement les effets indésirables pouvant être corrigés par un réglage de la dose chez les patients âgés.

Surveillance et épreuves de laboratoire

On doit mesurer le taux sérique de ferritine une 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 mcg/L, on doit envisager d'interrompre temporairement l'administration de TEVA-DEFERASIROX (voir **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**).

Comme dans le cas de tout traitement par un chélateur du fer, le risque de toxicité attribuable à TEVA-DEFERASIROX peut augmenter 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.

Il est recommandé de mesurer 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. On recommande également de mesurer la créatininémie deux fois avant le début du traitement, une fois par semaine durant le premier mois de traitement, et tous les mois par la suite (voir ci-dessus les sections **Fonction hépatique/biliaire/pancréatique** et **Fonction rénale**).

Le dépistage de la protéinurie doit être effectué tous les mois (voir ci-dessus la section **Fonction rénale**). Conformément aux normes cliniques en matière de prise en charge de la cytopénie, la numération globulaire doit être réalisée à intervalles réguliers (voir ci-dessus la section **Fonction hématologique**).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Au 31 octobre 2011, plus de 7000 patients avaient été traités par le déférasirox lors d'essais cliniques. Dans le cadre du programme de développement clinique initial mené en vue de l'homologation, 652 patients ont reçu du 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 β , 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 atteints d'anémie falciforme étaient de race noire.

Les effets indésirables les plus fréquents (toutes causes confondues) signalés lors des essais thérapeutiques sur le déférasirox 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 le déférasirox chez des adultes et des enfants comprenaient 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 de la créatininémie sont survenues chez 34 % des patients (voir **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 le déférasirox. Les élévations du taux de transaminases excédant 10 fois la LSN, ce qui évoque 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 moins de 1 % des patients traités par le déférasirox (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Oreilles/nez/gorge et Fonction visuelle**).

Au cours d'une étude comparative avec placebo de 1 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 plus de 5 % des patients traités par le déférasirox.

Tableau 1 Effets indésirables survenus chez > 5 % des sujets traités par le déférasirox durant l'étude A2209

	Déférasirox 5 mg/kg/jour	Déférasirox 10 mg/kg/jour	Placebo 5 mg/kg/jour	Placebo 10 mg/kg/jour	Placebo Toutes doses confondues
	N = 55	N = 55	N = 28	N = 28	N = 56
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Tous les EI	42 (76,4)	43 (78,2)	20 (71,4)	25 (89,3)	45 (80,4)
Céphalée	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'étude 2209, un patient du groupe placebo à 10 mg/kg/jour a subi une élévation du taux d'ALAT plus de 5 fois supérieur à la LSN et plus de 2 fois supérieur au taux initial (Tableau 2). Lors de deux mesures consécutives chez trois patients traités par le déférasirox (qui étaient tous dans le groupe ayant reçu 10 mg/kg/jour), le taux sérique de créatinine a augmenté de 33 % par rapport au taux initial et était 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 sujets ayant subi des élévations de la créatininémie ou du taux de SGPT/ALAT durant l'étude 2209

Paramètre de laboratoire	Déférasirox 5 mg/kg (N = 55) n (%)	Déférasirox 10 mg/kg (N = 55) n (%)	Placebo 5 mg/kg (N = 28) n (%)	Placebo 10 mg/kg (N = 28) n (%)	Placebo (N = 56) n (%)
Créatininémie					
Hausse de la créatininémie (> 33 % par rapport au taux initial et > LSN lors d'au moins deux visites consécutives après la visite initiale)	0 (0,0)	3 (5,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Taux de SGPT/d'ALAT					
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 du déférasirox lors des études thérapeutiques menées chez des adultes et des enfants atteints de thalassémie β (n = 421), d'une forme rare d'anémie (n = 99) ou d'anémie falciforme (n = 132). On comptait au sein de cette population 46 % d'hommes, 70 % de sujets de race blanche et 292 sujets âgés d'au moins 16 ans, tandis que 89 % des sujets atteints d'anémie falciforme étaient de race noire. Au total, 94 % des patients atteints de thalassémie β , 70 % des patients atteints d'une forme rare d'anémie et 86 % des patients atteints d'anémie falciforme ont reçu le traitement pendant 48 semaines ou plus.

Le Tableau 3 présente les effets indésirables – toutes causes confondues – qui sont survenus chez plus de 5 % des patients dans l'un ou l'autre groupe de traitement lors de l'étude principale 0107 sur l'efficacité du produit au cours duquel 296 patients atteints de thalassémie β ont reçu du déférasirox et 290 patients, de 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 **Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques**). Sept patients ont abandonné le traitement en raison d'effets indésirables ayant un lien soupçonné avec le déférasirox.

Tableau 3 Effets indésirables survenus chez > 5 % des sujets atteints de thalassémie β lors de l'essai comparatif

Termes privilégiés	Déférasirox N = 296 n (%)	Déféroxamine N = 290 n (%)
Pyrexie	56 (18.9)	69 (23.8)
Céphalée	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 de la créatininémie ¹	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)

¹ Hausse > 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 β 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 le plus souvent ont été des douleurs abdominales, la diarrhée et l'élévation de la créatininémie. Les éruptions cutanées et l'élévation du taux d'ALAT sont les seuls effets indésirables ayant mené à l'abandon du traitement.

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

Termes privilégiés	Déférasirox 10 mg/kg N = 143	Déférasirox 20 mg/kg N = 106	Déférasirox 30 mg/kg N = 172	Ensemble des sujets N = 421
	Total	Total	Total	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Douleur abdominale	38 (26,6)	21 (19,8)	41 (23,8)	100 (23,8)
Pyrexie	47 (32,9)	31 (29,2)	20 (11,6)	98 (23,3)
Céphalée	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 de la créatininémie ¹	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)
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 ²	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 consécutive 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	5 (3,5)	3 (2,8)	3 (1,7)	11 (2,6)

Termes privilégiés	Déférasirox 10 mg/kg N = 143	Déférasirox 20 mg/kg N = 106	Déférasirox 30 mg/kg N = 172	Ensemble des sujets N = 421
	Total	Total	Total	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
extrémités				
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)
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 du taux d'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)
Lymphadénopathie	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)

Termes privilégiés	Déférasirox 10 mg/kg N = 143	Déférasirox 20 mg/kg N = 106	Déférasirox 30 mg/kg N = 172	Ensemble des sujets N = 421
	Total	Total	Total	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
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)

¹ Hausse > 33 % par rapport aux valeurs initiales moyennes.
² 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 au déférasirox :

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

Appareils rénal et urinaire : syndrome de Fanconi (affection touchant les tubes rénaux)

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : douleur laryngopharyngée

Facultés mentales : anxiété, troubles du sommeil

Fonction visuelle : Cataractes, maculopathie, névrite optique

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique : calculs biliaires, hépatite, pancréatite aiguë¹

Oreilles/nez/gorge : Surdité

Peau et annexes cutanées : anomalies de la pigmentation, érythème polymorphe

Système cardiovasculaire : prolongation de l'intervalle QT²

Système nerveux :  tourdissements

Troubles généraux : fatigue, pyrexie, œdème

1. Des cas de pancréatite aiguë grave ont été observés chez des patients qui présentaient une affection biliaire sous-jacente documentée et chez d'autres qui n'en présentaient pas.
2. 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.

Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques

Lors de l'étude comparative 0107, 113 patients ayant reçu du déférasirox ont présenté des élévations non progressives de la créatininémie supérieures à 33 % par rapport aux valeurs de départ (Tableau 5). On a dû réduire la dose chez 25 de ces patients. Les hausses de la créatininémie semblaient proportionnelles à la dose. Chez les 17 patients qui ont présenté des élévations du taux de SGPT/ALAT plus de 5 fois plus élevées que la LSN lors de visites consécutives, un seul a abandonné le traitement par le déférasirox. Un patient a subi une hausse du taux de transaminases excédant de plus de 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 le déférasirox.

Tableau 5 Nombre (%) de patients ayant subi des élévations du taux de SGPT/ALAT ou de la créatininémie lors de l'étude 0107

Paramètre de laboratoire	Déférasirox N = 296 n (%)	Déféroxamine N = 290 n (%)
Créatininémie		
Nombre de patients dont le taux de créatinine a augmenté de > 33 % et qui était < LSN lors de ≥ 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 qui était > LSN lors de ≥ 2 visites consécutives après la visite initiale	7 (2,4)	1 (0,3)
SGPT/ALAT		
Nombre de patients dont le taux de SGPT/ALAT était > 5 \times LSN lors de ≥ 2 visites après la visite initiale	8 (2,7)	2 (0,7)
Nombre de patients dont le taux de SGPT/ALAT était > 5 \times LSN lors de ≥ 2 visites consécutives après la visite initiale	17 (5,7)	5 (1,7)

En tout, 652 patients ont été traités par le déférasirox dans le cadre des études cliniques 107, 108 et 109. On a observé une hausse de la créatininémie > 33 % à l'occasion d'au moins deux visites consécutives chez 237 de ces patients (36 %), et on a réduit la dose chez 68 (11 %) d'entre eux. Chez le reste des patients, la créatininémie est revenue à moins de 33 % au-dessus des valeurs de départ sans que l'on ne soit obligé de réduire la dose. Chez les 68 patients ayant subi une réduction

de la dose, 17 (25 %) ont vu leurs valeurs revenir 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 l'on se fie aux données limitées sur les patients atteints 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 β . 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 β 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 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 ont été mortels) sont survenus après la commercialisation du déférasirox. De rares cas de néphrite interstitielle confirmée par biopsie ont également été signalés.

Des cas d'hypocalcémie ont été signalés pendant le traitement par le déférasirox.

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.

Enfants

Des cas de tubulopathie rénale ont été signalés chez des patients traités par le déférasirox. La majorité de ces patients étaient des enfants et des adolescents atteints de thalassémie β qui affichaient un taux sérique de ferritine inférieur à 1500 mcg/L.

Troubles rénaux et urinaires

Insuffisance rénale aiguë (surtout hausse de 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, alopecie, 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

L'innocuité de TEVA-DEFERASIROX administré en association avec d'autres chélateurs du fer n'a pas été établie.

L'administration concomitante du déférasirox et d'antiacides à base d'aluminium n'a pas été officiellement étudiée. Bien que l'affinité du déférasirox pour l'aluminium soit plus faible que pour le fer, TEVA-DEFERASIROX ne doit pas être pris avec des antiacides à base d'aluminium (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Lors d'une étude portant sur des volontaires sains, l'administration concomitante de déférasirox 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.

Dans le cadre d'une étude menée chez des volontaires sains, l'administration concomitante de déférasirox (dose unique de 30 mg/kg) et de 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 de TEVA-DEFERASIROX et de puissants inducteurs de l'UGT (p. ex. la rifampicine, la phénytoïne, le phénobarbital et le ritonavir) peut entraîner une réduction de l'efficacité du déférasirox. Si TEVA-DEFERASIROX est employé en concomitance avec un puissant inducteur de l'UGT, on doit envisager d'augmenter la dose de TEVA-DEFERASIROX, en fonction de la réponse clinique au traitement.

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).

Dans une étude menée chez des volontaires sains, l'administration concomitante de déférasirox (doses répétées de 30 mg/kg/jour) et de repaglinide (dose unique de 0,5 mg), un substrat de la

CYP2C8, a augmenté l'ASC du repaglinide de 131 % et son C_{max} de 62 %. Lorsque TEVA-DEFERASIROX et le repaglinide sont employés en concomitance, la glycémie doit être surveillée étroitement. Une interaction entre TEVA-DEFERASIROX et les autres substrats de la CYP2C8, tel le paclitaxel, ne peut être exclue.

Au cours d'une étude menée chez des volontaires sains, l'administration concomitante de déférasirox (doses répétées de 30 mg/kg/jour) et de théophylline (dose unique de 120 mg), un substrat de l'isoenzyme CYP1A2, s'est traduite par une augmentation de 84 % de l'ASC de la théophylline (IC à 90 % : de 73 à 95 %). L'administration d'une dose unique n'a pas modifié la C_{max} , mais on s'attend que la C_{max} de la théophylline augmente dans le cadre d'une administration à long terme. Lorsque TEVA-DEFERASIROX et la théophylline sont employés en concomitance, on doit envisager de surveiller la concentration de théophylline et de réduire éventuellement la dose de cet agent. Une interaction entre TEVA-DEFERASIROX et d'autres substrats de l'isoenzyme CYP1A2, telle que la clozapine et la tizanidine, est possible.

Chez des volontaires sains, le déférasirox n'a eu aucun effet sur le comportement pharmacocinétique de la digoxine. L'effet de la digoxine sur les paramètres pharmacocinétiques du déférasirox n'a pas été étudié.

L'administration concomitante de TEVA-DEFERASIROX et de vitamine C n'a pas fait l'objet d'études officielles. 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.

L'administration concomitante de TEVA-DEFERASIROX 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 de TEVA-DEFERASIROX chez des patients qui reçoivent une anticoagulothérapie peuvent augmenter le risque d'irritation des voies digestives (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Les interactions entre le déférasirox et l'hydroxyurée n'ont pas été officiellement étudiées. Cependant, les résultats d'une étude *in vitro* donnent à penser que l'hydroxyurée n'inhibe pas la biotransformation du déférasirox.

Interactions médicament-aliment

TEVA-DEFERASIROX doit être pris à jeun, au moins 30 minutes avant le premier repas de la journée, de préférence à la même heure chaque jour.

Les comprimés TEVA-DEFERASIROX 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 TEVA-DEFERASIROX dans des boissons gazeuses, en raison de la formation de mousse, ni dans du lait, étant donné que ce dernier ralentit la dispersion.

Interactions médicament-herbe médicinale

Aucune interaction avec des plantes médicinales n'a été démontrée.

Effets du médicament observés au cours des épreuves de laboratoire

Les interactions entre le déférasirox et les produits de contraste contenant du gallium n'ont pas été étudiées. On sait que la déféroxamine (un autre chélateur du fer) peut altérer les résultats d'un examen d'imagerie au gallium 67 en raison de la chélation du gallium 67. On recommande donc de cesser l'administration de TEVA-DEFERASIROX au moins 5 jours avant une scintigraphie au gallium 67.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Posologie recommandée et ajustement posologique

1. Surcharge en fer post-transfusionnelle

Il est recommandé d'entreprendre le traitement par TEVA-DEFERASIROX (déférasirox) dès que le patient présente des signes de surcharge en fer chronique, comme après 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 mcg/L. Les doses – en mg/kg – doivent être calculées et arrondies au comprimé entier le plus près. TEVA-DEFERASIROX est offert en trois 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. La décision d'éliminer le fer accumulé doit reposer sur les caractéristiques individuelles du patient, en tenant compte des bienfaits et des risques cliniques prévus d'un tel traitement.

TEVA-DEFERASIROX doit être pris à jeun, au moins 30 minutes avant le premier repas de la journée, de préférence à la même heure chaque jour.

Dose initiale

La dose quotidienne initiale recommandée de TEVA-DEFERASIROX est de 10, 20 ou 30 mg/kg/jour, selon la quantité de globules rouges transfusés et l'objectif du traitement.

Patients devant 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 devant diminuer leur 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 transfusé et le poids du patient. Prenons pour exemple deux 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 contenue 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 contenue 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 Étude 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/jour)		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

Ajustement posologique

Il est recommandé de mesurer le taux sérique de ferritine 1 fois par mois et, s'il y a lieu, d'ajuster la dose de TEVA-DEFERASIROX tous les 3 à 6 mois, selon les résultats obtenus. Le réglage posologique doit se faire par paliers de 5 ou de 10 mg/kg et doit être adapté à la réponse et aux objectifs thérapeutiques de chaque patient (maintien ou réduction du taux de fer corporel). On peut envisager d'administrer des doses quotidiennes pouvant atteindre 40 mg/kg aux patients atteints de thalassémie β lorsque des doses quotidiennes de 30 mg/kg ne permettent pas de maîtriser adéquatement le taux de ferritine.

Si le taux sérique de ferritine chute constamment en deçà de 500 mcg/L, on doit envisager l'interruption temporaire du traitement par TEVA-DEFERASIROX. Comme dans le cas de tout traitement par un chélateur du fer, le risque de toxicité liée au traitement par TEVA-DEFERASIROX peut augmenter lorsque celui-ci est administré de manière induue 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 de TEVA-DEFERASIROX ne doit pas dépasser 30 mg/kg/jour, sauf chez les patients atteints de thalassémie β , compte tenu du peu d'expérience dont on dispose sur l'administration de doses plus élevées (voir **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 ≥ 5 mg Fe/g [poids sec ou ps] ou taux sérique de ferritine systématiquement > 800 mcg/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. TEVA-DEFERASIROX est offert en trois teneurs (125 mg, 250 mg et 500 mg).

TEVA-DEFERASIROX doit 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.

Dose initiale

La dose quotidienne initiale recommandée de TEVA-DEFERASIROX est de 10 mg/kg de poids corporel.

Ajustement posologique

Il est recommandé de mesurer le taux sérique de ferritine une fois par mois. Tous les 3 à 6 mois, on pourra envisager une augmentation de la dose par paliers de 5 à 10 mg/kg si la CHF est ≥ 7 mg Fe/g ps ou si le taux sérique de ferritine se maintient au-dessus de 2000 mcg/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 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, étant donné que l'on n'a pas acquis d'expérience sur l'emploi de doses aussi élevées chez ces patients.

Chez les patients dont la CHF n'a pas été mesurée et dont le taux sérique de ferritine est égal ou inférieur à 2000 mcg/L, la dose de TEVA-DEFERASIROX ne doit pas dépasser 10 mg/kg.

Dans les cas où la dose a été portée à plus de 10 mg/kg, il est conseillé de l'abaisser à 10 mg/kg ou moins une fois que la CHF est inférieure à 7 mg Fe/g ps ou que le taux sérique de ferritine est égal ou inférieur à 2000 mcg/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 mcg/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 post-tranfusionnelle et thalassémie sans dépendance transfusionnelle

Considérations posologiques

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Les caractéristiques pharmacocinétiques du déférasirox n'ont pas été étudiées chez les personnes âgées. Les recommandations posologiques chez les patients âgés sont les mêmes que celles qui figurent dans les paragraphes précédents. Dans le cadre des essais cliniques, la fréquence des effets indésirables a été plus élevée chez les patients âgés que chez les patients plus jeunes. Par conséquent, on doit surveiller étroitement les effets indésirables chez les patients âgés en vue de modifier la dose, s'il y a lieu.

Enfants (2 à 16 ans) : Les recommandations posologiques chez les enfants sont les mêmes que chez les adultes. 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 sur le plan clinique. 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 : Le déférasirox n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir **CONTRE-INDICATIONS**). Chez les adultes, la dose quotidienne de TEVA-DEFERASIROX doit être réduite de 10 mg/kg en présence d'une hausse non progressive de la créatininémie de plus de 33 % au-dessus des valeurs moyennes mesurées avant le traitement, lors d'au moins deux 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 a continué d'excéder de plus de 33 % les valeurs de départ dans 60 % des cas. Chez les enfants, on doit réduire la dose de 10 mg/kg si la créatininémie dépasse la LSN en fonction de l'âge lors de deux visites consécutives. Durant la phase de base des essais d'homologation, la créatininémie a dépassé la LSN chez six patients de moins de 16 ans. On a réduit la dose de cinq d'entre eux, ce qui a entraîné un retour de la créatininémie aux valeurs de départ chez quatre

patients. Chez le cinquième patient, la créatininémie est revenue sous la LSN, mais elle est demeurée plus élevée qu'au départ.

Il faut interrompre l'administration de TEVA-DEFERASIROX en cas de hausse progressive de la créatininémie au-delà de la LSN (voir **EFFETS INDÉSIRABLES – Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques**).

Insuffisance hépatique : Le déférasirox 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 (classe B de Child-Pugh), on doit réduire la dose de départ d'environ 50 %. On ne doit pas employer TEVA-DEFERASIROX chez des patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Populations particulières et états pathologiques**). Seuls des patients dont le taux initial de transaminases ne dépassait pas 5 fois la LSN ont reçu du déférasirox. 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. Une 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 inexpliquée, persistante et progressive du taux sérique de transaminases, on doit interrompre le traitement par TEVA-DEFERASIROX.

Éruptions cutanées : Il peut se produire des éruptions cutanées pendant le traitement par TEVA-DEFERASIROX. L'apparition d'éruptions cutanées graves pourrait nécessiter l'interruption du traitement par TEVA-DEFERASIROX.

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

Dose oubliée

Si le patient oublie une dose, il doit la prendre dès qu'il s'en rend compte ce jour-là et prendre la dose suivante selon l'horaire prévu. Il ne faut pas doubler la dose pour compenser la dose oubliée.

Administration

Reconstitution : Les comprimés TEVA-DEFERASIROX 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 TEVA-DEFERASIROX dans des boissons gazeifiées, en raison de la formation de mousse, ni dans du lait, étant donné que ce dernier ralentit la dispersion.

SURDOSAGE

Des cas de surdosage de déférasirox ont été rapportés (prise d'une dose de 2 à 3 fois plus élevée que la dose prescrite durant plusieurs semaines). Dans un cas, le surdosage a entraîné une hépatite infraclinique qui s'est améliorée à l'interruption du traitement sans entraîner de conséquences à long terme. Des patients atteints de thalassémie β et présentant une surcharge en fer ont toléré des doses uniques pouvant atteindre 80 mg/kg, mais ont ressenti des nausées et de la diarrhée. Des volontaires sains ont été en mesure de tolérer des doses uniques pouvant atteindre 40 mg/kg.

Les signes d'un surdosage aigu peuvent comprendre, notamment : nausées, vomissements, céphalées et diarrhée. Traiter tout surdosage en faisant vomir le patient ou en procédant à un lavage d'estomac et en lui prodiguant un traitement symptomatique.

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, il faut communiquer avec le centre antipoison de sa région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le déférasirox est un chélateur actif par voie orale doté d'une grande sélectivité pour le fer (sous forme de Fe³⁺). Il s'agit d'un ligand tridenté qui se lie avec une grande affinité au fer (dans une proportion 2:1). Bien que ce soit au fer qu'il se lie le plus fortement, le déférasirox a une affinité notable pour l'aluminium. Le déférasirox a une très faible affinité pour le zinc et le cuivre, et on note des baisses variables du taux sérique de ces métaux traces après l'administration du déférasirox. On ne connaît pas exactement la portée 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). Le fer a été principalement excrété par voie fécale.

L'administration quotidienne de déférasirox à des doses de 20 et de 30 mg/kg pendant 1 an chez des adultes et des enfants atteints de thalassémie β recevant souvent des transfusions a entraîné des réductions des indicateurs du fer corporel total. La CHF a diminué, respectivement, d'environ 0,4 et de 8,9 mg Fe/g (poids sec [ps] de la biopsie hépatique) en moyenne. Le taux sérique de ferritine a diminué, respectivement, d'environ 36 et de 926 mcg/L en moyenne. Aux mêmes doses, le rapport fer excrété/apport en fer était, respectivement, de 1,02 (soit un bilan de fer neutre) et de 1,67 (soit une excrétion nette de fer). Le déférasirox a produit des réponses semblables chez des patients atteints d'autres formes d'anémies et présentant une surcharge en fer. Des doses quotidiennes de 10 mg/kg administrées 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 exsanguino-transfusions.

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 deux 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 du déférasirox à long terme.

Chez les patients atteints d'une thalassémie sans dépendance transfusionnelle et présentant une surcharge en fer, un traitement de 1 an par le déférasirox 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 de 1 an par le déférasirox à 10 mg/kg/jour a entraîné une diminution de 222,0 mcg/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 mcg/L de ce taux par rapport au taux initial.

Le traitement par le déférasirox a éliminé le fer cardiaque chez les patients qui présentaient un dépôt de fer cardiaque (IRM : T2* < 20 ms), comme l'a démontré l'amélioration graduelle des valeurs du T2* au cours des 3 années d'observation. Par ailleurs, chez les patients ne présentant aucun dépôt de fer cardiaque, le déférasirox a permis de prévenir une accumulation de fer cardiaque d'importance clinique (maintien d'un T2* > 20 ms) pendant jusqu'à 1 an d'observation, malgré un recours continu aux transfusions.

Pharmacocinétique

Absorption : Après l'administration orale du 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) du déférasirox en comprimés pour suspension orale est de 70 % comparativement à celle du déférasirox pour administration intraveineuse.

L'exposition totale (ASC) était environ doublée lorsque le médicament était pris avec un déjeuner riche en matières grasses (contenu en matières grasses > 50 % des calories) et augmentait d'environ 50 % lorsqu'il était pris avec un déjeuner standard. La biodisponibilité (ASC) du déférasirox augmentait modérément 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 %). TEVA-DEFERASIROX doit donc être pris à jeun, au moins 30 minutes avant le premier repas de la journée, de préférence à la même heure chaque jour (voir **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 se lie en très forte proportion aux protéines (~ 99 %), presque exclusivement à l'albumine sérique. Le pourcentage de déférasirox qui demeure dans les globules sanguins était de 5 % chez l'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'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 particulières et états pathologiques

Insuffisance hépatique : L'ASC moyenne du déférasirox chez 6 sujets atteints d'insuffisance hépatique légère (classe 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, tandis que l'ASC moyenne du déférasirox chez 6 sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) s'est accrue de 76 % comparativement à celle qui a été observée chez six sujets dont la fonction hépatique était normale. La C_{max} moyenne du déférasirox chez les sujets atteints 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 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION – Considérations posologiques**). L'efficacité du déférasirox 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 (entre 15 °C et 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.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés à dissoudre pour suspension orale TEVA-DEFERASIROX (déférasirox) sont offerts en trois teneurs : 125 mg, 250 mg et 500 mg.

125 mg

Comprimé rond, plat, blanc à blanc cassé, à bords biseautés, portant l'inscription gravée « 77 » d'un côté et « 438 » de l'autre.

250 mg

Comprimé rond, plat, blanc à blanc cassé, à bords biseautés, portant l'inscription gravée « 77 » d'un côté et « 439 » de l'autre.

500 mg

Comprimé rond, plat, blanc à blanc cassé, à bords biseautés, portant l'inscription gravée « 77 » d'un côté et « 440 » de l'autre.

Les ingrédients inactifs sont les suivants : cellulose microcristalline, crospovidone, dioxyde de silice colloïdal, lactose monohydraté, laurylsulfate de sodium, povidone et stéarate de magnésium.

TEVA-DEFERASIROX (déférasirox) est offert en plaquettes alvéolées contenant 30 comprimés à dissoudre.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

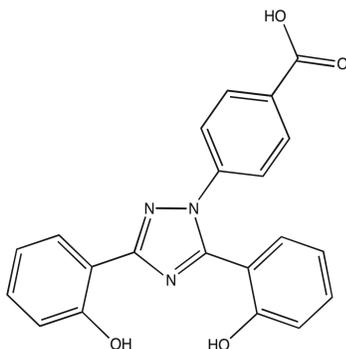
Dénomination commune : Déférasirox

Dénomination commune : Acide 4-[3,5-bis(2-hydroxyphényl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl]benzoïque

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

Masse moléculaire : 373,36 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Poudre blanche ou blanchâtre.

Solubilité à 37 °C :	0,0009 mg/mL à un pH de 1,2	0,0021 mg/mL à un pH de 3,5
	0,0011 mg/mL à un pH de 4,5	0,0688 mg/mL à un pH de 6,8
	0,2943 mg/mL à un pH 7,5	

Point de fusion : 263,7 °C

ESSAIS CLINIQUES

Étude de biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative croisée à deux variables indépendantes portant sur une dose unique de deux préparations de déférasirox – 1 comprimé Teva-Deferasirox à dissoudre de 500 mg (Teva Canada Limitée) et 1 comprimé Exjade® à dissoudre de 500 mg (Novartis Pharma Canada inc.) – a été menée à l'insu chez 27 volontaires adultes en bonne santé et à jeun des deux sexes. Le tableau suivant présente un résumé des résultats de l'étude :

Déférasirox (1 × 500 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit à l'essai*	Produit de référence †	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _{0-t} (ng•h/mL)	147941,20 154363,37 (30,64)	131604,06 139894,63 (36,95)	111,79	106,15% à 117,73 %
ASC _{0-inf} (ng•h/mL)	154811,04 161898,12 (31,37)	137586,08 147587,45 (39,80)	111,98	105,53% à 118,82 %
C _{max} (ng/mL)	14550,64 15163,47 (28,83)	11721,24 12177,58 (27,69)	124,13	114,83% à 134,19 %
t _{max} [§] (h)	2,91 (33,74)	3,33 (35,79)		
t _{½ él} [§] (h)	16,03 (40,14)	15,90 (49,93)		

* Comprimés Teva-Deferasirox à dissoudre de 500 mg (Teva Canada Limitée).

† Les comprimés Exjade® à dissoudre de 500 mg (Novartis Pharma Canada Inc.) ont été achetés au Canada.

§ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV%).

Données démographiques et modalités de l'essai

L'étude 0107, une étude ouverte de phase III, multicentrique, avec répartition aléatoire, d'une durée de 1 an qui comportait un agent de comparaison actif, a été menée en vue de comparer le déférasirox à la déféroxamine chez des patients atteints de thalassémie β et d'hémossidérose transfusionnelle. Des patients âgés d'au moins 2 ans ont été répartis au hasard selon un rapport de 1/1 afin de recevoir du déférasirox par voie orale à des doses de départ de 5, 10, 20 ou 30 mg/kg, 1 fois par jour, ou DESFERAL*¹ (déféroxamine) par voie sous-cutanée à des doses de départ de 20 à 60 mg/kg, pendant 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

¹ PrDESFERAL* est une marque de commerce déposée.

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 de déférasirox et de déféroxamine pour les deux strates de CHF les plus basses était disproportionnellement faible (1:4), comparativement aux deux 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) par du déférasirox (296 patients) ou de la déféroxamine (290 patients). On n'a noté aucune différence majeure entre les groupes quant aux caractéristiques démographiques initiales. Dans les deux 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'étude 0108 était une étude ouverte de phase II, non comparative, sur l'efficacité et l'innocuité du déférasirox administré pendant 1 an à des patients atteints d'anémies chroniques et d'une hémosidérose transfusionnelle qui ne pouvaient pas recevoir de déféroxamine. Comme dans l'étude 0107, les patients ont reçu 5, 10, 20 ou 30 mg/kg/jour de déférasirox en fonction de la CHF initiale. Au total, 184 patients (adultes et enfants) ont été traités dans le cadre de cette étude : 85 patients atteints de thalassémie β et 99 patients atteints 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 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, une étude ouverte de phase II, avec répartition aléatoire, d'une durée de 1 an comportant un agent de comparaison actif, a été menée en vue de comparer le déférasirox à la déféroxamine chez des patients atteints de thalassémie β et d'hémosidérose transfusionnelle. Comme dans le cas de l'étude 0107, les patients ont reçu 5, 10, 20 ou 30 mg/kg/jour de déférasirox 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. Cette étude avait pour principal objectif de vérifier l'innocuité et la tolérabilité du déférasirox au sein de cette population. Les patients de l'étude 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, le déférasirox (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 \geq 16 ans. On n'a noté aucune différence majeure entre les groupes déférasirox et déféroxamine quant aux caractéristiques démographiques et pathologiques initiales. Dans les deux 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 7 et 8** présentent les caractéristiques démographiques pertinentes issues de ces essais.

Tableau 7 Résumé des caractéristiques démographiques des sujets des essais cliniques sur la surcharge en fer chronique

N° de l'étude	Modalités de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Sujets (n = nombre)	Âge moyen ± ET (min.-max.)	Sexe H/F
0107	Essai ouvert de phase III, avec répartition aléatoire et traitement de comparaison actif	Dose de déférasirox 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	Déférasirox = 296 DFO = 290	17,2 ± 9,71 (2-53)	282 (48,1 %) / 304 (51,9 %)
0108	Essai de phase II, non comparatif, sur l'efficacité et l'innocuité	Dose de déférasirox calculée en fonction de la CHF initiale : 5, 10, 20 ou 30 mg/kg Durée : 52 semaines	Déférasirox = 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 de déférasirox 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)	Déférasirox = 132 DFO = 63	19,2 ± 10,9 (3-54)	80 (41,0 %) / 115 (59,0 %)
[‡] CHF : concentration hépatique en fer ET : écart-type DFO: déféroxamine					

Tableau 8 Nombre et pourcentage des patients traités par le déférasirox dans chaque étude (n = 652)

Patients sous déférasirox	Étude 106 N = 40	Étude 107 N = 296	Étude 108 N = 184	Étude 109 N = 132	Tous les patients N = 652
Patients < 16 ans	36 (90%)	154 (52%)	35 (19%)	67 (51%)	292 (45%)
Tranches d'âge					
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'étude principale 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 une réduction de la CHF d'au moins 3 mg Fe/g ps dans le cas de valeurs initiales de 10 mg Fe/g ps ou plus, une réduction à moins 7 mg Fe/g ps dans le cas de valeurs initiales comprises entre 7 et moins de 10, ou le maintien ou la réduction de la CHF dans le cas des valeurs initiales inférieures à 7 mg Fe/g ps. Le déférasirox pouvait être considéré comme 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 9 Taux de réussite obtenus lors de l'étude 0107 (réduction ou maintien de la CHF en fonction des valeurs de départ et non-infériorité par rapport à la déféroxamine)

	Déférasirox	DFO
Biopsie et susceptométrie à SQUID	n = 276	n = 277
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]	
CHF < 7 mg Fe/g ps	n = 85	n = 87
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]	
CHF ≥ 7 mg Fe/g ps	n = 191	n = 190
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]	

DFO : déféroxamine

L'efficacité du traitement a été évaluée chez 553 patients (déférasirox, n = 276; déféroxamine, n = 277) dont la CHF a été évaluée au départ et après 12 mois, ou qui ont abandonné le traitement en raison d'un effet indésirable. De ce nombre, 56 patients avaient moins de 6 ans; 130 patients avaient entre 6 et moins de 12 ans; 106 patients avaient entre 12 et moins de 16 ans; 261 patients

avaient entre 16 ans et moins de 65 ans. Le taux de réussite global se chiffrait à 52,9 % pour le déférasirox 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 du déférasirox par rapport à la déféroxamine, étant donné que 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 ≥ 7 mg Fe/g ps qui ont été admis dans le groupe recevant la dose élevée (doses de déférasirox de 20 à 30 mg/kg et doses de déféroxamine ≥ 35 mg/kg). Les taux de réussite des traitements par le déférasirox et 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 9**).

On a constaté, chez les patients dont la CHF était ≥ 7 mg Fe/g ps et qui recevaient de 20 à 30 mg/kg/jour de déférasirox, 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). Ce résultat n'était pas significativement différent sur le plan statistique de celui qui a été obtenu avec la déféroxamine ($-4,3 \pm 5,8$ mg Fe/g ps; $p = 0,367$).

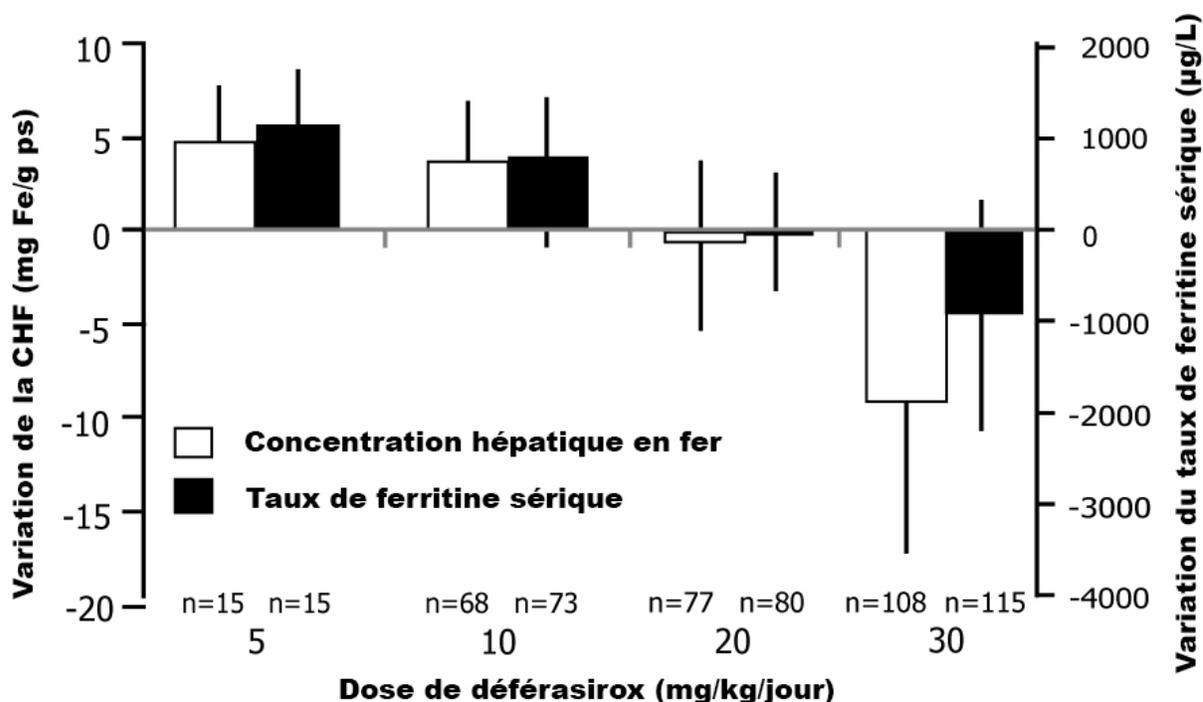
Tableau 10 Rapport fer excrété/apport en fer et variation du taux sérique de ferritine par rapport aux valeurs de départ après 1 an de traitement lors de l'étude principale 0107 sur l'efficacité

Dose recommandée selon le protocole (mg/kg/jour)		Dose prescrite moyenne (mg/kg/jour)		Rapport fer excrété/apport en fer		Taux sérique de ferritine (mcg/L) Variation moyenne par rapport aux valeurs de départ \pm ET	
Déférasirox	Déféroxamine	Déférasirox	Déféroxamine	Déférasirox Moyenne \pm ET (n)	Déféroxamine Moyenne \pm ET (n)	Déférasirox Moyenne \pm ET (n)	Déféroxamine 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	≥ 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 a été observée sous l'effet de doses de 20 à 30 mg/kg. Les doses de déférasirox inférieures à 20 mg/kg/jour n'ont pas entraîné de baisse maintenue de la CHF et du taux sérique de ferritine (figure 1). Par conséquent, on recommande une dose initiale de 20 mg/kg/jour (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

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



Les données issues de l'étude 0108 corroborent les résultats de la première étude importante sur l'efficacité, soit l'étude principale 0107. Le paramètre principal était l'obtention d'un taux de réussite significativement supérieur à 50 % avec le déférasirox. 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 les patients ayant une CHF ≥ 7 mg Fe/g ps dont on connaissait la CHF au départ et à la fin de l'étude et qui ont reçu le déférasirox 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'étude, 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 rapport fer excrété/apport en fer sous l'effet de doses de 5 à 30 mg/kg/jour.

L'étude 0109 avait pour objectif principal l'examen de l'innocuité et de la tolérabilité du médicament (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). Au total, 132 patients ont été traités par le déférasirox et 63 patients, par la déféroxamine. Lors de l'analyse intérimaire réalisée après 6 mois, on a observé des hausses proportionnelles à la dose du rapport fer excrété/apport en fer sous l'effet de doses de 5 à 30 mg/kg/jour de déférasirox. À la fin de l'étude, 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 ps chez les patients traités par le déférasirox (n = 113) et de 0,7 mg Fe/g ps chez ceux qui recevaient la déféroxamine (n = 54).

Dans une analyse réalisée chez 192 patients atteints de thalassémie β qui ont reçu des doses de déférasirox pouvant atteindre un maximum de 40 mg/kg/jour pendant jusqu'à 32 semaines, on a observé une réduction additionnelle du taux sérique de ferritine de 11,9 % (aux doses supérieures à 30 mg/kg/jour). Ce résultat provient d'une analyse des données groupées sur les patients ayant reçu des doses supérieures à 30 mg/kg/jour dans le cadre d'essais d'homologation et de leurs phases de prolongation de longue durée en cours (essais 0107/E, 0108/E et 0109/E), ainsi que dans le cadre d'un autre vaste essai clinique et de sa phase de prolongation 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 deux cohortes de patients atteints de thalassémie β , présentant une grave surcharge en fer et dont la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) était ≥ 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 ≥ 20 ms, évoquant une 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* myocardique 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 qui présentent des antécédents de transfusions nombreuses et qui en reçoivent régulièrement.

Les patients dans la cohorte de traitement de l'étude de base de 1 an avaient l'option de participer à deux études de prolongation d'une durée de 1 an. Au cours des 3 années de traitement, on a constaté une amélioration globale progressive et statistiquement significative ($p < 0,0001$) 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* de > 5 à < 10 ms) – que dans le sous-groupe ayant une surcharge cardiaque en fer légère à modérée (T2* de 10 à < 20 ms) (Tableau 11). 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* de > 5 à < 10 ms et de 46 % dans le sous-groupe ayant un T2* de 10 à < 20 ms. Le traitement continu par le déférasirox à des doses > 30 mg/kg/jour pendant 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 12).

Tableau 11 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^{re} année de prolongation

P2 : fin de la 2^e année de prolongation

Tableau 12 Transition des valeurs du T2* cardiaque à partir des valeurs de départ de l'étude de base jusqu'à la fin de la 2^e année de prolongation (année 3)

Sous-groupe, valeur T2* de départ	Départ n (%)	< 5 ms n (%)	5 à < 10 ms n (%)	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 le déférasirox 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 recevant du déférasirox à 5 mg/kg/jour, du déférasirox à 10 mg/kg/jour ou un placebo d'aspect identique.

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 mcg/L (deux 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 été répartis aléatoirement. 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 β , qui touchait 49 patients (29,5 %). On a noté une différence statistiquement significative en faveur du déférasirox entre les groupes déférasirox 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 13). De plus, on a observé une différence statistiquement significative quant à l'effet entre les groupes déférasirox en faveur de la dose de 10 mg/kg/jour.

Tableau 13 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)

	Déférasirox 5 mg/kg/j (N = 55)	Déférasirox 10 mg/kg/j (N = 55)	Placebo (N = 56)
Variation par rapport aux valeurs de départ			
Nombre de patients évaluable	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
Différence entre le déférasirox et le placebo			
Moyenne (méthode des moindres carrés)	-2,33	-4,18	-
Erreur-type	0,700	0,687	-
IC à 95 %	-3,89, -0,76	-5,71, -2,64	-
Valeur <i>p</i> (2)	0,001	< 0,001	-
Différence entre le déférasirox à 10 mg/kg et le déférasirox à 5 mg/kg			
Moyenne (méthode des moindres carrés)	-	-1,85	-
Erreur-type	-	0,695	-
IC à 95 %	-	-3,22, -0,48	-
Valeur <i>p</i> (3)	-	0,009	-

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.

(1) Intervalles de confiance bilatéraux simultanés calculés au moyen du test de Dunnett.

(2) Valeur de *p* 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 le déférasirox qu'avec le placebo (seuil de signification alpha: 0,025).

(3) Valeur de *p* bilatérale calculée au moyen d'un test visant à vérifier l'hypothèse selon laquelle les variations de la CHF observées dans les deux groupes déférasirox 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 dont on connaissait la CHF initiale et 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 ayant obtenu une diminution de la CHF ≥ 3 mg Fe/g ps était plus importante dans le groupe déférasirox à 10 mg/kg/jour (56,4 %) que dans le groupe déférasirox à 5 mg/kg/jour (32,7 %). En outre, on a observé une réduction ≥ 30 % de la CHF entre le début de l'essai et la semaine 52 chez environ deux fois plus de patients du groupe déférasirox à 10 mg/kg/jour (49,15 %) que de patients du groupe déférasirox à 5 mg/kg/jour (25,5 %). Enfin, après 1 an de traitement, 27,3 % des patients du groupe déférasirox à 10 mg/kg/jour avaient une CHF inférieure à 5 mg Fe/g ps, contre 14,5 % des patients du groupe déférasirox à 5 mg/kg/jour.

Trois grossesses ont été signalées parmi les 45 femmes aptes à procréer qui étaient traitées par le déférasirox, dont une grossesse qui est survenue malgré la prise concomitante d'un contraceptif oral. TEVA-DEFERASIROX peut diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie

TEVA-DEFERASIROX (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 optimale des atomes dotés d'une puissante capacité de liaison au fer favorise la formation de complexes tridentés.

Pharmacodynamie

In vitro

L'affinité et la sélectivité du déférasirox pour le fer ont été vérifiées par des mesures potentiométriques, des dosages spectrophotométriques et la voltammétrie cyclique. Le déférasirox est doté d'une grande affinité pour le fer ferrique (Fe^{3+}), la constante d'affinité globale du complexe 1:2 (un atome de fer et deux molécules de déférasirox) dans une solution aqueuse se chiffant à 36,9 ($\log\beta_2$). Réciproquement, son affinité pour le 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 sa capacité à mobiliser le fer tissulaire et à favoriser son excrétion. Chez des rats ne

présentant aucune surcharge de fer et ayant une canule insérée dans le cholédoque, 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 aux 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 présentant 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 du déférasirox, comparativement à d'autres chélateurs. Dans les deux 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 récupérée 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 dans le foie, 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 mise à l'essai (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 grande variété 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 (≥ 100 mg/kg), des 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 Cl^- , du Na^+ et du 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 et 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 menée *in vivo* chez le chien, le déférasirox a accéléré la fréquence cardiaque moyenne seulement sous l'effet d'une exposition (C_{max}) à une dose 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_{max} de 127 à 135 $\mu\text{mol/L}$) ou après 39 semaines (80 mg/kg; C_{max} de 64 à 81 $\mu\text{mol/L}$); Ni le dosage de l'hERG ni l'étude chez le chien n'ont fait ressortir de signes d'une prolongation de l'intervalle QTc.

Pharmacocinétique

Les caractéristiques pharmacocinétiques et le sort du déférasirox radiomarqué au ^{14}C et non radiomarqué, de ses métabolites et du complexe Fe-[déférasirox]₂ ont été examinés à fond chez la souris, le rat, le chien et le marmouset de même que chez l'humain. Le sort du déférasirox semble être comparable d'une espèce à une autre, y compris chez l'humain, les différences entre espèces étant mineures.

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

Tableau 14 Paramètres pharmacocinétiques du déférasirox total

	Humain	Marmouset	Rat ^{b, f}
Dose orale unique (mg/kg)	~ 20 ^a	25	10
ASC ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$)/(mg/kg) ^c	35,5	8,72 ^h	2,71 ^h
C_{max} ($\mu\text{mol/L}$)/(mg/kg) ^c	1,53	1,85	0,76
t_{max} (h)	4-6	0,5	0,5
Biodisponibilité (% de la dose)	73 ± 20 ^d	88 ^b	32 ^b
Déférasirox (% de l'ASC du ^{14}C)	91	25	67
$t_{1/2\alpha}$ du déférasirox (h)	11 ± 5	0,7 ($t_{1/2\alpha}$ 35) ^{e, f}	0,8
	Humain ^d	Marmouset	Rat ^{b, f}
Dose intraveineuse (mg/kg)	1,65	10	10
ASC ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$)/(mg/kg) ^c	63,4	9,96 ^{b, k}	8,45 ^l
Vss (L/kg)	0,18	8,1 ^{e, f}	0,64
Clairance CL (mL/min/kg)	0,74	3,2 ^f	5,6
Taux d'extraction hépatique EH (%) ^g	8	12	23
$t_{1/2\alpha}$ du déférasirox (h)	4,1 ± 1,5	0,5 ($t_{1/2\alpha}$ 51) ^{e, f}	0,7
a : Une dose orale de 1000 mg de déférasirox radiomarqué au ^{14}C a été administrée en suspension à boire dans de l'eau à des patients atteints de thalassémie β dont le traitement avait atteint l'état d'équilibre (dose quotidienne			

de 1000 mg de déférasirox non radiomarqué).

- b : Les calculs se fondent sur l'équation suivante : déférasirox total = déférasirox libre + Fe-[déférasirox]₂.
- c : Multiplier les µmol/L ou les µmol·h/L par 373,37 pour obtenir des mcg/L ou des mcg·h/L, respectivement.
- d : Volontaires sains, 130 mg, perfusion intraveineuse de 90 min vs 375 mg par voie orale.
- e : 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.
- f : Paramètre calculé par l'auteur.
- g : $E_H = CL/\text{débit plasmatique hépatique}$, où le débit plasmatique hépatique = débit sanguin hépatique · hématoците (HCT ~ 0,45)
- h : ASC_{0-72h} i : ASC_{0-24 h}
- j : ASC_{0,083-24 h}
- k : ASC_{0,083-72 h}

On a quantifié, grâce à des méthodes analytiques spécifiques et sensibles, le déférasirox, ses métabolites et le complexe Fe-[déférasirox]₂ dans diverses matrices biologiques. Le déférasirox administré par voie orale est rapidement et efficacement absorbé chez toutes les espèces étudiées, y compris l'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'humain, l'exposition générale au déférasirox augmentait proportionnellement à la dose. Aucune accumulation inattendue ni aucune 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'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'humain et le chien (≥ 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. Chez toutes les espèces, y compris l'humain, le déférasirox et son complexe de fer se sont liés dans une forte proportion (98 à 99 %) aux protéines plasmatiques, et surtout à l'albumine sérique.

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. Une très faible proportion du déférasirox et/ou de ses métabolites ont traversé la barrière hémato-encéphalique et la barrière placentaire. Le déférasirox passait dans le lait maternel, le rapport 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 humains) et, dans une moindre mesure, l'hydroxylation catalysée par le cytochrome P₄₅₀, les principales

isoenzymes chez l'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'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 aussi aux animaux d'espèces supérieures et à l'humain. L'élimination hépatobiliaire peut avoir lieu, jusqu'à un certain point, lors du premier passage. Des signes de recirculation entérohépatique du déférasirox et de ses métabolites ont été observés. 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 ayant été administrée (75 mg/kg) n'a entraîné aucun cas de mortalité chez le rat.

Études de toxicité subaiguë

Chez le rat, des morts sont survenues à des doses d'au moins 200 mg/kg, lors de l'étude de 2 semaines, et à des doses de 100 mg/kg, lors de l'étude de 4 semaines. 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 deux 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, une diminution de la concentration tissulaire en fer a été observée 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 aux doses de 200 mg/kg et 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 menée chez des marmousets ayant préalablement reçu une charge de 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 et 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 recevant la dose de 80 mg/kg. Les données histopathologiques dans ce groupe 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'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 des rats et des lapins ayant 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'humain. Aucun effet indésirable sur le développement fœtal ne s'est produit chez le lapin à des doses maternotoxiques de 50 mg/kg/jour, soit une exposition médicamenteuse correspondant à environ 30 % de l'exposition maximale chez l'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 être attribuable 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, ce qui a entraîné une exposition plasmatique correspondant à 28 à 39 % de l'exposition chez l'humain à la dose de 20 mg/kg selon l'ASC_{0-24 h} plasmatique.

Lors de l'étude de carcinogénèse sur l'administration du produit par voie orale 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, entraînant une exposition plasmatique correspondant, respectivement, à 122 % et à 210 % de l'exposition chez l'humain à la dose de 20 mg/kg, selon l'ASC_{0-24 h} plasmatique.

Étude de carcinogenèse de 104 semaines

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 β -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. Erratum in: *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 transfusiondependent 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 β -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. NIH Publication No. 96-2117 (Fourth Edition).
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, December 5, 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, placebocontrolled, dose-escalation trial. *Lancet*, 361, 1597-1602.
30. [Olivieri NF (1999)] The β -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 l'impression].
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 β -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.
43. Étude de biodisponibilité comparative portant sur une dose unique de deux préparations de déférasirox en comprimés à dissoudre de 500 mg menée chez des sujets à jeun. Données internes de Teva Canada Limitée.
44. Monographie d'EXJADE*, Novartis Pharma Canada inc., numéro de contrôle : 207864, date de révision : 23 octobre 2017.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrTEVA-DEFERASIROX

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

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de TEVA-DEFERASIROX et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de TEVA-DEFERASIROX. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Conservez le feuillet au cas où vous souhaiteriez le lire de nouveau. 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 :

TEVA-DEFERASIROX 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 par la déféroxamine;
- 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 :

TEVA-DEFERASIROX 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 :

- Si vous êtes allergique (hypersensible) au déférasirox ou à l'un ou l'autre des ingrédients (surtout le lactose) entrant dans la composition des comprimés TEVA-DEFERASIROX (voir la section « Les ingrédients non médicinaux sont : » ci-après).
- Si vous êtes atteint d'une grave maladie du rein.
- Si vous souffrez d'un syndrome myélodysplasique (SMD) à risque élevé ou d'un cancer à un stade avancé.
- Si votre numération plaquettaire est basse ($< 50 \times 10^9/L$).

L'ingrédient médicinal est :

Le déférasirox, le principe actif.

Les ingrédients non médicinaux sont :

Cellulose microcristalline, crospovidone, lactose monohydraté, laurylsulfate de sodium, povidone, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

Les formes pharmaceutiques sont :

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

Chaque emballage contient 30 comprimés à dissoudre conditionnés dans des plaquettes alvéolées.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

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

L'emploi de TEVA-DEFERASIROX 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 de TEVA-DEFERASIROX, 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 d'utiliser TEVA-DEFERASIROX 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(e) d'une grave intolérance au lactose (sucre du lait). TEVA-DEFERASIROX 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 TEVA-DEFERASIROX, avisez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien si les symptômes suivants se manifestent :

- Éruptions cutanées, rougeurs, douleur, enflure ou formation de cloques sur les lèvres, sur les yeux ou dans la bouche, desquamation (peau qui pèle), fièvre élevée et symptômes semblables à ceux de la grippe et enflure des ganglions. En pareil cas, votre médecin pourrait décider de cesser votre traitement.

Patients âgés (de 65 ans ou plus) :

Les patients âgés peuvent présenter une fréquence d'effets indésirables plus élevée que les patients plus jeunes. Ils doivent donc faire l'objet d'une surveillance étroite par leur médecin et il est possible que la dose soit ajustée si des effets indésirables se manifestent.

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 :

TEVA-DEFERASIROX 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. TEVA-DEFERASIROX peut diminuer l'effet des contraceptifs hormonaux, et vous risquez de devenir enceinte si vous prenez un contraceptif hormonal.

Il n'est pas recommandé d'allaiter durant l'emploi de TEVA-DEFERASIROX.

Conduite d'un véhicule et manipulation d'outils ou de machines :

Si vous vous sentez étourdi après avoir pris TEVA-DEFERASIROX, ne conduisez pas de véhicule et ne manipulez pas d'outil ni 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 TEVA-DEFERASIROX. 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 TEVA-DEFERASIROX. 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 de TEVA-DEFERASIROX 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 de TEVA-DEFERASIROX administré en association avec d'autres chélateurs du fer n'a pas été établie.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Si vous prenez ou avez pris récemment des médicaments vendus avec ou sans ordonnance, des vitamines ou des produits naturels, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien. Certains médicaments peuvent interagir avec TEVA-DEFERASIROX.

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

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 répaglinide (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); et
- la théophylline (utilisée dans le traitement des maladies respiratoires comme l'asthme).

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Prenez toujours TEVA-DEFERASIROX exactement comme vous l'a prescrit le médecin. Si vous n'êtes pas sûr, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Dose habituelle :

Chez les patients qui reçoivent régulièrement des transfusions sanguines :

- Dose quotidienne initiale : 10 mg, 20 mg 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 pourra augmenter ou réduire la dose par la suite.

Quand prendre TEVA-DEFERASIROX

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

Comment prendre TEVA-DEFERASIROX

- **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 apparence 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, ni couper, ni écraser les comprimés. Ne pas avaler les comprimés entiers.

Surdosage :

Si vous prenez une trop forte dose de TEVA-DEFERASIROX ou si quelqu'un d'autre prend votre médicament par erreur, vous ou cette personne devez consulter immédiatement un médecin, vous rendre à l'hôpital ou communiquer avec un centre antipoison. Apportez l'emballage de TEVA-DEFERASIROX avec vous pour le montrer au personnel médical. Il se pourrait que vous ayez besoin de soins médicaux.

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.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

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

Certains effets secondaires sont 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.

D'autres effets secondaires sont 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.

On vous fera passer des tests sanguins pendant le traitement par TEVA-DEFERASIROX. Votre médecin vérifiera le bon fonctionnement de vos reins et de votre foie ainsi que votre formule sanguine.

Le médecin voudra également vérifier votre vue et votre audition durant le traitement par TEVA-DEFERASIROX.

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 PROCÉDURES À SUIVRE			
Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Peu fréquents			
Vision trouble ou floue		√	
Trouble de l'audition		√	
Douleur intense dans la partie supérieure de l'estomac (signe de pancréatite)		√	
Vomissement de sang et/ou selles noires		√	
Douleurs abdominales ou brûlures d'estomac fréquentes (signes d'ulcères), en particulier après avoir mangé ou pris le médicament		√	
Rares			
Insuffisance rénale aiguë (trouble rénal grave), baisse de la production d'urine (signe d'un trouble rénal)		√	
Difficulté à respirer, éruption cutanée, étourdissements ou enflure du visage et de la gorge (signes d'une réaction allergique)			√
Brûlures d'estomac fréquentes		√	
Perte partielle de la vue		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE			
Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le
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)			√
Très rares			
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)		√	
Fréquence inconnue			
Rupture de la paroi de l'estomac ou de l'intestin, susceptible de causer de la douleur et des nausées			√

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de TEVA-DEFERASIROX, 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 TEVA-DEFERASIROX 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 °C 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 associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 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

On peut se procurer le présent document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec Teva Canada Limitée de l'une des manières suivantes :

Téléphone : 1-800-268-4127, poste 3
 Courriel : druginfo@tevacanada.com
 Télécopieur : 1-416-335-4472

Le présent dépliant a été rédigé par :
 Teva Canada Limitée
 30 Novopharm Court
 Toronto (Ontario)
 Canada M1B 2K9

www.tevacanada.com

Dernière révision : 9 janvier 2018