

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT,
À L'INTENTION DES PATIENTS

P^rTEVA-DEFERASIROX (TYPE J)
Comprimés de déférasirox

Comprimés, 90 mg, 180 mg et 360 mg, destinés à la voie orale

Chélateur du fer

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

Date d'autorisation initiale :
Le 22 septembre 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 225176

MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE

Sans objet

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne s'appliquent pas au moment de l'autorisation ne sont pas inscrites.

MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1 Considérations posologiques	6
4.2 Dose recommandée et ajustement posologique	6
4.4 Administration.....	12
4.5 Dose oubliée.....	13
5 SURDOSAGE	13
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	14
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	14
7.1 Cas particuliers	21
7.1.1 Grossesse.....	21
7.1.2 Allaitement	21
7.1.3 Enfants (2 à 16 ans)	22
7.1.4 Personnes âgées (≥ 65 ans)	23
8 EFFETS INDÉSIRABLES	23
8.1 Aperçu des effets indésirables	24
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques	24
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques	32
8.4 Résultats anormaux des épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	33
8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit	34
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	35
9.4 Interactions médicament-médicament.....	35
9.5 Interactions médicament-aliments.....	37
9.6 Interactions médicament-plantes médicinales.....	37
9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire	37

10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	37
10.1	Mode d'action	37
10.2	Pharmacodynamie.....	38
10.3	Pharmacocinétique	39
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	41
12	DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	41
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES		42
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	42
14	ESSAIS CLINIQUES	43
14.1	Essais cliniques, par indication	43
14.2	Résultats d'étude.....	53
14.3	Études de biodisponibilité comparatives	54
15	MICROBIOLOGIE	55
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	55
17	MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE	58
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS		59

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Les comprimés pelliculés TEVA-DEFERASIROX (TYPE J) (déférasirox) sont indiqués 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;
- 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
- 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 (TYPE J) et en assurer le suivi.

1.1 Enfants

Enfants (2 à 16 ans) : Les données sur l'utilisation du déférasirox chez les enfants de 2 à 5 ans sont limitées (voir [7.1.3 Enfants](#)). Chez les jeunes enfants (2 à 5 ans), l'exposition globale au déférasirox était inférieure d'environ 50 % à celle observée chez les adultes, aussi les patients de ce groupe d'âge peuvent-ils avoir besoin de doses d'entretien supérieures à celles nécessaires adultes (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Les essais cliniques sur le déférasirox comprenaient 431 patients de ≥ 65 ans (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)). La pharmacocinétique du déférasirox n'a pas été étudiée chez les patients âgés. Dans les essais cliniques, la fréquence des effets indérirables observée chez les patients âgés était plus élevée que celle observée chez les patients plus jeunes. Par conséquent, les patients âgés doivent faire l'objet d'une surveillance étroite, pour le cas où surviendraient des effets indésirables commandant un ajustement posologique.

2 CONTRE-INDICATIONS

TEVA-DEFERASIROX (TYPE J) est contre-indiqué chez :

- les patients dont la clairance de la créatinine estimée est inférieure à 60 mL/min ou dont le taux de créatinine sérique excède de plus de 2 fois la limite supérieure de la normale (LSN) en fonction de l'âge;

- 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;
- les patients dont la numération plaquettaire est inférieure à $50 \times 10^9/L$;
- les patients qui présentent une hypersensibilité au principe actif, le déférasirox, ou à l'un des excipients. Pour obtenir la liste complète des excipients, voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

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 (TYPE J) et en assurer le suivi.

Le déférasirox est contre-indiqué chez les patients qui présentent une insuffisance rénale modérée ou grave (voir [2 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 (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#))
- insuffisance hépatique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique](#))
- hémorragie digestive et perforation de l'intestin (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction gastrointestinale](#))

Les comprimés pelliculés de déférasirox sont une préparation à teneur ajustée de déférasirox dont la biodisponibilité est plus élevée que celle des comprimés à dissoudre (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)). Le schéma posologique et le mode d'administration de TEVA-DEFERASIROX (TYPE J) (comprimés pelliculés) sont différents des comprimés de déférasirox à dissoudre. Pour éviter les erreurs de posologie, il est important que l'ordonnance de déférasirox précise le type de préparation (comprimés à dissoudre ou comprimés pelliculés) et la dose prescrite en mg/kg/jour.

Ce médicament est également offert sous forme de comprimé à dissoudre dans une boisson avant la prise. La teneur de ces deux préparations est différente. Assurez-vous de prendre le bon type de déférasirox. En cas de doute, demandez conseil à votre médecin, à votre infirmière ou à votre pharmacien.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Les comprimés pelliculés de déférasirox et les comprimés à dissoudre de déférasirox pour suspension orale sont deux préparations distinctes. Par conséquent, le schéma posologique et le mode d'administration des comprimés pelliculés de déférasirox ne sont pas les mêmes que ceux des comprimés à dissoudre de déférasirox. Pour passer des comprimés à dissoudre de déférasirox pour suspension orale aux comprimés pelliculés de déférasirox, consultez la section [Considérations posologiques](#) ci-dessous.
- **Pour éviter les erreurs de posologie, il est important que l'ordonnance de déférasirox précise le type de préparation (comprimés à dissoudre pour suspension orale ou comprimés pelliculés) et la dose prescrite en mg/kg/jour.**

4.2 Dose recommandée et ajustement posologique

A. Surcharge en fer secondaire à des transfusions sanguines

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.

Il est recommandé d'entreprendre le traitement par TEVA-DEFERASIROX (TYPE J) (déférasirox) dès que le patient présente des signes de surcharge en fer chronique, comme la transfusion d'environ 100 mL/kg de concentrés d'érythrocytes (environ 20 unités pour un patient de 40 kg) et un taux sérique de ferritine systématiquement supérieur à 1000 mcg/L. Les doses – en mg/kg – doivent être calculées et arrondies au comprimé entier le plus près. On doit également tenir compte, dans le calcul de la dose, des variations du poids de l'enfant à mesure qu'il grandit. TEVA-DEFERASIROX (TYPE J) est offert en 3 teneurs (90 mg, 180 mg et 360 mg).

a. Dose initiale

La dose quotidienne initiale recommandée de TEVA-DEFERASIROX (TYPE J) est de 7, 14 ou 21 mg/kg/jour de poids corporel, 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 7 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 14 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 14 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 21 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.

Avec les comprimés à dissoudre pour suspension orale de déférasirox, 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). Ainsi, chez un adulte de 50 kg, des doses de 10, 20 et 30 mg/kg de déférasirox en comprimés pour suspension orale (équivalentes à des doses de 7, 14 et 21 mg/kg de déférasirox en comprimés pelliculés, respectivement) 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 de déférasirox en comprimés pour suspension orale (équivalentes à des doses de 7, 14 et 21 mg/kg de déférasirox, respectivement) 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 1 Étude 0107 : Excrétion de fer durant une période de 1 an (population selon le protocole 2, biopsie)*

Dose initiale (mg/kg) de comprimés de déférasirox x pour suspension orale	Dose équivalente de comprimés pelliculés de déférasirox (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	3,5	8	0,13 ± 0,10	939 ± 726	2349 ± 1816	4,7 ± 3,6	11,7 ± 9,1
10	7	44	0,22 ± 0,14	1572 ± 1055	3930 ± 2638	7,9 ± 5,3	19,6 ± 13,2
20	14	64	0,39 ± 0,15	2841 ± 1102	7102 ± 2756	14,2 ± 5,5	35,5 ± 13,8
30	21	108	0,60 ± 0,23	4378 ± 1712	10945 ± 4280	21,9 ± 8,6	54,7 ± 21,4

* L'étude a été réalisée avec le comprimé pour suspension orale (doses de la première colonne); les doses équivalentes (dans la deuxième colonne) de comprimés de déférasirox sont fournies à titre d'information seulement.

b. Ajustement posologique

Utiliser la plus petite dose efficace permettant d'atteindre et de maintenir un faible taux de fer corporel.

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 (TYPE J) tous les 3 à 6 mois, d'après les tendances qui se dégagent lors de la mesure mensuelle du taux sérique de ferritine afin de réduire le risque de chélation excessive (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Les ajustements posologiques doivent être faits par paliers de 3,5 ou de 7 mg/kg et en fonction de la réponse de chaque patient, conformément à l'objectif du traitement (maintien ou réduction du taux de fer corporel). Afin de vérifier la réponse au traitement, la concentration hépatique en fer (CHF) doit être mesurée périodiquement, au moyen d'une méthode appropriée comme la biopsie ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM). On peut envisager d'administrer des doses quotidiennes pouvant atteindre 28 mg/kg aux patients atteints de thalassémie β lorsque des doses quotidiennes de 21 mg/kg ne permettent pas de maîtriser adéquatement le taux de ferritine. Vu le peu d'expérience dont on dispose sur l'administration de doses plus élevées, la dose de TEVA-DEFERASIROX (TYPE J) ne doit pas dépasser 28 mg/kg/jour, sauf chez les patients atteints de thalassémie β (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

Comme dans le cas de tout traitement par un chélateur du fer, le risque d'effet toxique attribuable à TEVA-DEFERASIROX (TYPE J) peut augmenter en cas d'administration de doses par trop élevées à des patients dont la surcharge en fer est peu importante ou dont le taux de ferritine sérique n'est que légèrement élevé. Si le taux de ferritine sérique chute sous les 1000 mcg/L lors de 2 visites consécutives, envisager une réduction de la dose, en particulier si celle-ci est supérieure à 17,5 mg/kg/jour (l'emploi de doses élevées est déconseillé si le taux de fer corporel se trouve dans la plage des valeurs cibles ou s'il est constamment en deçà de cette plage). Utiliser la plus petite dose efficace permettant de maintenir le taux de fer dans la plage des valeurs cibles. L'administration continue de déférasirox à des doses de 14 à 28 mg/kg/jour à des patients dont le taux de fer corporel se situait dans la plage normale ou s'en rapprochait a entraîné des événements indésirables potentiellement mortels (voir [7 MISES EN GARDE ET](#)

[PRÉCAUTIONS](#)). Évaluer s'il est nécessaire de poursuivre la chélation chez les patients dont l'état ne nécessite pas de transfusions sanguines régulières.

Si le taux de ferritine sérique demeure constamment en deçà de 500 mcg/L, envisager une suspension temporaire du traitement par TEVA-DEFERASIROX (TYPE J).

B. Syndromes thalassémiques sans dépendance transfusionnelle

On ne doit entreprendre un traitement chélateur que chez les patients qui présentent des signes de surcharge en fer (CHF \geq 5 mg Fe/g [poids sec ou ps] ou taux sérique de ferritine systématiquement $>$ 800 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 (TYPE J) est offert en trois teneurs (90 mg, 180 mg et 360 mg).

a. Dose initiale

La dose quotidienne initiale recommandée de TEVA-DEFERASIROX (TYPE J) est de 7 mg/kg de poids corporel.

b. Ajustement posologique

Utiliser la plus petite dose efficace permettant d'atteindre et de maintenir un faible taux de fer corporel.

Il est recommandé de mesurer le taux sérique de ferritine une fois par mois afin d'évaluer la réponse du patient au traitement et de réduire le risque de chélation excessive (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Tous les 3 à 6 mois, on pourra envisager une augmentation de la dose par paliers de 3,5 à 7 mg/kg si la CHF est \geq 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 14 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 ne doit pas dépasser 7 mg/kg.

Dans les cas où la dose a été portée à plus de 10 mg/kg, il est conseillé de l'abaisser à 7 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.

C. Surcharge en fer post-tranfusionnelle et syndromes thalassémiques sans dépendance transfusionnelle

a. Considérations posologiques

Passage des comprimés à dissoudre de déférasirox pour suspension orale aux comprimés pelliculés de déférasirox : Chez les patients qui passent aux comprimés pelliculés de déférasirox, la dose administrée doit être environ 30 % inférieure à celle des comprimés à dissoudre du traitement actuel, puis arrondie au comprimé entier le plus proche. Le tableau ci-dessous fournit des informations supplémentaires sur les correspondances avec les doses de comprimés pelliculés de déférasirox.

Tableau 2 Correspondance posologique entre les comprimés à dissoudre de déférasirox et les comprimés pelliculés de déférasirox

	Comprimés à dissoudre pour suspension orale	Comprimés pelliculés de déférasirox
Surcharge en fer causée par des transfusions sanguines		
Dose initiale	20 mg/kg/jour	14 mg/kg/day
Paliers d'augmentation de la dose	5–10 mg/kg	3,5–7 mg/kg
Dose maximale	40 mg/kg/jour	28 mg/kg/jour
Thalassémie sans dépendance transfusionnelle		
Dose initiale	10 mg/kg/jour	7 mg/kg/jour
Paliers d'augmentation de la dose	5–10 mg/kg	3,5–7 mg/kg
Dose maximale	20 mg/kg/jour	14 mg/kg/jour

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. Il est recommandé de mesurer le taux sérique de ferritine une fois par mois afin d'évaluer la réponse du patient au traitement et de réduire le risque de chélation excessive (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Chez les enfants de moins de 6 ans, l'exposition au

médicament était environ 50 % inférieure à celle des adultes. Comme la posologie est calculée individuellement en fonction de la réponse au traitement, cette différence d'exposition ne devrait pas avoir de conséquences 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.

Après sa commercialisation, le déférasirox a été associé à des réactions indésirables graves et mortelles chez les enfants (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Ces événements ont été fréquemment associés à une déplétion volémique ou à l'administration continue de comprimés à dissoudre de déférasirox en doses de 20 à 40 mg/kg/jour — doses équivalant à 14 à 28 mg/kg/jour sous forme de comprimés pelliculés — alors que le taux de fer corporel était dans la plage normale ou s'en rapprochait (ces patients recevaient des doses élevées en dépit du fait que leur taux de fer corporel se situait dans la plage cible ou était constamment en deçà de celle-ci, ce qui n'est pas recommandé). Le risque d'effet toxique attribuable à TEVA-DEFERASIROX (TYPE J) peut augmenter en cas d'administration de doses par trop élevées à des patients dont la surcharge en fer est peu importante ou dont le taux sérique de ferritine n'est que légèrement élevé. Utiliser la plus petite dose efficace permettant de maintenir le taux de fer dans la plage des valeurs cibles.

Les fonctions hépatique et rénale doivent être surveillées plus souvent chez les enfants qui ont des facteurs de risque de toxicité rénale, y compris des épisodes de déshydratation, de fièvre ou de maladie aiguë pouvant entraîner une déplétion volémique ou une baisse de la perfusion rénale. Employer la plus petite dose faisant preuve d'efficacité. En présence de maladie aiguë pouvant causer une déplétion volémique, comme des vomissements, de la diarrhée ou une réduction prolongée de l'apport alimentaire oral, chez un enfant atteint de surcharge en fer secondaire à des transfusions sanguines, il faut suspendre le traitement par TEVA-DEFERASIROX (TYPE J); chez un enfant atteint de surcharge en fer non secondaire à des transfusions sanguines, envisager une suspension du traitement et, dans les deux cas, évaluer la fonction rénale plus fréquemment. Une fois l'apport alimentaire et la volémie normalisés, le traitement peut être repris au besoin, en fonction des résultats de l'évaluation de la fonction rénale. En présence d'une diminution de celle-ci, évaluer le rapport avantage-risque lié à la poursuite du traitement par TEVA-DEFERASIROX (TYPE J). Éviter l'emploi d'autres agents néphrotoxiques.

Insuffisance rénale : Le déférasirox n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). En présence d'une diminution de la fonction rénale, évaluer le rapport avantage-risque lié à la poursuite du traitement par TEVA-DEFERASIROX (TYPE J). Employer la plus petite dose de TEVA-DEFERASIROX (TYPE J) efficace et surveiller la fonction rénale plus fréquemment en évaluant la filtration glomérulaire et la sécrétion tubulaire. Ajuster la dose en fonction de l'atteinte rénale. Envisager une réduction de la dose ou une suspension du traitement jusqu'à ce que la fonction rénale se rétablisse, et réduire le nombre de traitements néphrotoxiques. Afin de prévenir la survenue de lésions rénales graves et irréversibles, diminuer la dose de TEVA-DEFERASIROX (TYPE J) ou interrompre le traitement si des signes de lésions tubulaires ou glomérulaires apparaissent en présence d'autres facteurs de risque, telle une déplétion volémique.

Chez les adultes, la dose quotidienne de TEVA-DEFERASIROX (TYPE J) doit être réduite de 7 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. Lors d'essais cliniques avec les comprimés de déférasirox, 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 7 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 (TYPE J) en cas de hausse progressive de la créatininémie au-delà de la LSN (voir [8.4 Résultats anormaux des épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives](#)).

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 (TYPE J) chez des patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Populations et cas particuliers](#)). 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 inexplicée, persistante et progressive du taux sérique de transaminases, on doit interrompre le traitement par TEVA-DEFERASIROX (TYPE J).

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

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.

4.4 Administration

Les comprimés TEVA-DEFERASIROX (TYPE J) doivent être avalés entiers 1 fois par jour, avec de l'eau ou un autre liquide, de préférence à la même heure chaque jour. TEVA-DEFERASIROX (TYPE J) s'administre à jeun ou avec un repas léger (contenant moins de 7 % de matières grasses et environ 250 calories). Voici des exemples de repas légers : 1 muffin anglais de blé entier, 1 petit contenant de confiture (0,5 once) et lait écrémé (8 onces liquides) ou un sandwich à la dinde (2 onces de dinde sur un pain de blé entier avec de la laitue, des tomates et un sachet de moutarde) (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Pour les patients ayant de la difficulté à avaler des comprimés entiers, les comprimés TEVA-DEFERASIROX (TYPE J) peuvent être écrasés et la quantité complète saupoudrée sur des aliments mous (p. ex. yogourt ou compote de pommes). Les broyeurs commerciaux avec surfaces dentelées ne doivent pas être utilisés pour écraser un comprimé unique à 90 mg. La dose complète doit être prise immédiatement, avec un verre d'eau, et ne devrait pas être conservée pour utilisation ultérieure.

4.5 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.

5 SURDOSAGE

Des volontaires sains ont été en mesure de tolérer des doses uniques pouvant atteindre 40 mg/kg par jour avec les comprimés pour suspension orale.

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

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

Dans un cas, l'administration pendant six jours d'une quantité 2 à 3 fois supérieure à la dose prescrite a entraîné chez un enfant une insuffisance rénale aiguë nécessitant une hémofiltration ainsi qu'une atteinte ou une insuffisance hépatique, problèmes qui se sont révélés réversibles avec l'administration de soins intensifs.

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 3 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / Teneurs / Composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés pelliculés / 90 mg, 180 mg ou 360 mg	Cellulose microcristalline, crospovidone, dioxyde de silice colloïdal, poloxamère, povidone et stéarate de magnésium; composition de la pellicule : AD&C bleu n° 2 carmin d'indigo sur substrat d'aluminium, dioxyde de titane, hypromellose, polyéthylèneglycol et talc.

Les comprimés pelliculés TEVA-DEFERASIROX (TYPE J) (déférasirox) sont offerts en trois teneurs : 90 mg, 180 mg et 360 mg.

- 90 mg : Comprimé pelliculé ovale, de couleur bleu pâle à bords biseautés, portant l'inscription gravée « 90 » sur un côté et uni sur l'autre côté.
- 180 mg : Comprimé pelliculé ovale, de couleur bleu moyen à bords biseautés, portant l'inscription gravée « 180 » sur un côté et uni sur l'autre côté.
- 360 mg : Comprimé pelliculé ovale, de couleur bleu foncé à bords biseautés, portant l'inscription gravée « 360 » sur un côté et uni sur l'autre côté.

TEVA-DEFERASIROX (TYPE J) (déférasirox) est offert en plaquettes alvéolées contenant 30 comprimés pelliculés (boîte de 3 plaquettes de 10 comprimés chacune).

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

Généralités

La décision d'extraire le fer accumulé doit être individualisée en fonction des risques et des bienfaits cliniques attendus du traitement chélateur (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

L'innocuité du déférasirox 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 des machines. Les patients qui ressentent des étourdissements doivent faire preuve de prudence lorsqu'ils conduisent un véhicule ou manipulent une machine.

Carcinogénèse et mutagenèse

Voir les sections Mutagénicité et Carcinogénicité sous [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

Appareil 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 (TYPE J) 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 [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Il est recommandé de procéder à un examen de l'audition avant le début du traitement par TEVA-DEFERASIROX (TYPE J) et périodiquement par la suite.

Une augmentation de la fréquence des effets indésirables auditifs indépendamment de la cause a été observée chez des enfants ayant reçu des comprimés à dissoudre de déférasirox en doses supérieures à 25 mg/kg/jour — doses équivalant à 17,5 mg/kg/jour de déférasirox — alors que leur taux de ferritine sérique était inférieur à 1000 mcg/L (ces patients recevaient des doses élevées en dépit du fait que leur taux de fer corporel se situait dans la plage cible ou était constamment en deçà de celle-ci, ce qui n'est pas recommandé ; voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Fonction gastrointestinale

Une irritation des voies digestives peut survenir durant le traitement par TEVA-DEFERASIROX (TYPE J). 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 [8 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 (TYPE J) 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 (TYPE J) 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 [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

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 [8.5 Effets indésirables 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 formule sanguine complète (FSC) au départ et une numération globulaire à intervalles réguliers durant le traitement. En présence de cytopénie inexplicée, on doit envisager l'interruption du traitement par TEVA-DEFERASIROX (TYPE J). Le traitement peut être repris une fois la cause de la cytopénie élucidée.

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

L'emploi de TEVA-DEFERASIROX (TYPE J) n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh) (voir [4.1 Considérations posologiques](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Populations et cas particuliers](#)). 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 inexplicée, persistante et progressive du taux sérique de transaminases, on doit interrompre le traitement par TEVA-DEFERASIROX (TYPE J).

Des cas de lésion et d'insuffisance hépatique aiguë, parfois mortels, sont survenus chez des enfants ayant reçu du déférasirox. L'insuffisance hépatique est survenue en association avec des lésions rénales aiguës chez des enfants exposés au risque de chélation excessive lors d'événements entraînant une déplétion volémique. Le traitement par TEVA-DEFERASIROX (TYPE J) doit être interrompu en cas de suspicion de lésion hépatique ou rénale aiguë, ainsi qu'en cas de déplétion volémique. Les fonctions hépatique et rénale doivent être évaluées plus fréquemment chez les enfants recevant TEVA-DEFERASIROX (TYPE J) en doses de 14 à 28 mg/kg/jour et lorsque le taux de fer se rapproche la normale. Utiliser la plus petite dose efficace permettant d'atteindre et maintenir un taux de fer faible (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

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 [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)). L'administration de TEVA-DEFERASIROX (TYPE J) 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 (TYPE J) ne doit pas être reprise chez les patients qui ont déjà eu une réaction d'hypersensibilité sous déférasirox.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Surveiller la fonction rénale plus fréquemment chez les patients atteints de néphropathie préexistante ou présentant une baisse de la fonction rénale. Surveiller les fonctions hépatique

et rénale fréquemment en présence de déplétion volémique ainsi que chez les patients recevant TEVA-DEFERASIROX (TYPE J) en doses de 14 à 28 mg/kg/jour quand le taux de fer approche la plage normale (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Taux sérique de ferritine : 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 (TYPE J) (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Une surveillance étroite du taux sérique de ferritine ainsi que de la fonction rénale et hépatique est recommandée durant les périodes de traitement à doses élevées et lorsque le taux sérique de ferritine est proche de la plage cible. Pour éviter une chélation excessive, on peut envisager une réduction de la dose.

Comme dans le cas de tout traitement par un chélateur du fer, le risque de toxicité attribuable au déférasirox 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 (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Fonction rénale : Évaluer les fonctions glomérulaire et tubulaire rénales avant d'amorcer le traitement ou d'augmenter la dose ainsi que pendant le traitement comme tel. On recommande d'évaluer par deux fois la créatinine sérique et la clairance de la créatinine avant l'amorce du traitement. On recommande de surveiller la créatinine sérique et la clairance de la créatinine toutes les semaines dans le mois qui suit le début du traitement ou lors d'une modification du traitement, puis mensuellement par la suite. La présence de protéinurie doit être testée tous les mois (voir [Fonction rénale](#) ci-dessous).

Fonction hépatique : Il est recommandé de contrôler le taux de transaminases, de bilirubine et de phosphatases alcalines sériques avant le début du traitement, toutes les 2 semaines pendant le premier mois, puis une fois par mois (voir [Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique](#) ci-dessus).

Fonction hématologique : Conformément aux normes cliniques en matière de traitement de tels troubles hématologiques, une formule sanguine complète (FSC) doit être obtenue avant le début du traitement par TEVA-DEFERASIROX (TYPE J) et la numération globulaire doit être effectuée à intervalles réguliers durant le traitement. En présence d'une cytopénie inexplicée, on doit envisager l'interruption du traitement par TEVA-DEFERASIROX (TYPE J). Le traitement peut être repris une fois la cause de la cytopénie élucidée (voir [Fonction hématologique](#) ci-dessus).

Appareil auditif : Des troubles de l'audition (perte auditive en hautes fréquences, baisse de l'acuité auditive) ont été signalés pendant le traitement par TEVA-DEFERASIROX (TYPE J) (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Il est recommandé de procéder à un examen de l'audition avant le début du traitement par TEVA-DEFERASIROX (TYPE J) et périodiquement par la suite.

Fonction visuelle : Des troubles de la vue (opacité du cristallin, cataractes prématurées, maculopathies) ont été signalés pendant le traitement par TEVA-DEFERASIROX (TYPE J) (voir [8 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 (TYPE J) 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 [2 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 [8.4 Résultats anormaux des épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives](#)).

TEVA-DEFERASIROX (TYPE J) peut causer des lésions rénales aiguës. La préexistence d'une maladie rénale et l'utilisation concomitante d'autres médicaments néphrotoxiques peuvent accroître le risque de lésions rénales aiguës chez les adultes et les enfants. L'analyse des données groupées d'essais cliniques (n = 158) menés chez des enfants recevant du déférasirox en comprimé à dissoudre a révélé un taux plus élevé d'événements rénaux indésirables chez ceux qui avaient reçu des doses supérieures à 25 mg/kg/jour — doses équivalant à 17,5 mg/kg/jour de déférasirox — alors que leur taux de ferritine sérique était inférieur à 1000 mcg/L (ces patients recevaient des doses élevées en dépit du fait que leur taux de fer corporel se situait dans la plage cible ou était constamment en deçà de celle-ci, ce qui n'est pas recommandé ; voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Le risque de toxicité du déférasirox peut augmenter en cas d'administration de doses par trop élevées à des patients dont la surcharge en fer est peu importante ou dont le taux de ferritine sérique n'est que légèrement

élevé (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Les maladies aiguës entraînant une déplétion volémique et la chélation excessive peuvent accroître le risque de lésions rénales aiguës chez les enfants. Chez les enfants, une faible baisse du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) peut entraîner une augmentation de l'exposition au déférasirox, en particulier chez les plus jeunes dont la surface corporelle est typique de patients de moins de 7 ans. À moins que la dose ne soit réduite ou que le traitement ne soit interrompu, ce phénomène peut entraîner un cycle d'aggravation de la fonction rénale et augmenter encore plus l'exposition au déférasirox.

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 [8.5. Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)).

Évaluer les fonctions glomérulaire et tubulaire rénales avant d'amorcer le traitement ou d'augmenter la dose, ainsi que pendant le traitement comme tel. 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 médicaux qui réduisent la fonction rénale. Il faut également veiller à ce que le patient soit toujours bien hydraté (voir [4.1 Considérations posologiques](#)). Dans le cas des enfants atteints d'une affection aiguë susceptible de causer une déplétion volémique (p. ex. vomissements, diarrhée, réduction prolongée de l'apport alimentaire oral), il faut suspendre l'administration de TEVA-DEFERASIROX (TYPE J) et évaluer la fonction rénale plus souvent. Il faut en outre corriger rapidement tout déficit liquidien, afin d'éviter une atteinte rénale. Une fois l'apport alimentaire et la volémie normalisés, le traitement peut être repris au besoin, en fonction des résultats de l'évaluation de la fonction rénale. On doit envisager de réduire la dose de TEVA-DEFERASIROX (TYPE J) ou d'interrompre temporairement ou définitivement le traitement en cas d'élévation de la créatininémie (voir [8.4 Résultats anormaux des épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives](#)).

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'acidoacidurie) 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 (TYPE J) en cas de hausse progressive de la créatininémie au-delà de la LSN (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Peau

Réactions cutanées graves : Le traitement par le déférasirox a donné lieu à de rares cas d'érythème polymorphe lors des essais cliniques et, après la commercialisation du produit, des cas de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), d'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et d'angéite d'hypersensibilité ont été signalés. Compte tenu du fait que le déférasirox est associé à de graves réactions cutanées, on ne peut écarter le risque de syndrome DRESS (réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes généraux) même si aucun cas n'a encore été confirmé. Si l'on soupçonne la survenue d'une réaction cutanée grave, il faut interrompre l'administration de TEVA-DEFERASIROX FC sur-le-champ et ne pas la reprendre.

Éruptions cutanées : Le traitement par TEVA-DEFERASIROX (TYPE J) peut aussi être associé à des éruptions cutanées. Si ces dernières sont légères ou modérées, l'administration de TEVA-DEFERASIROX (TYPE J) 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 (TYPE J) pourra être reprise une fois l'éruption guérie, mais à une dose plus faible, que l'on augmentera ensuite graduellement.

7.1 Cas particuliers

7.1.1 Grossesse

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 [16 PHARMACOLOGIE NON CLINIQUE – Toxicologie relative à la reproduction et au développement](#)). Comme le risque chez l'humain n'est pas connu, il n'est pas recommandé d'administrer TEVA-DEFERASIROX (TYPE J) pendant la grossesse. Les femmes qui prennent un contraceptif oral pourraient devenir enceintes lors d'un traitement chélateur par TEVA-DEFERASIROX (TYPE J), étant donné ce dernier peut diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

7.1.2 Allaitement

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 [16 PHARMACOLOGIE NON CLINIQUE – Toxicologie relative à la reproduction et au développement](#)). On doit donc recommander aux femmes qui prennent TEVA-DEFERASIROX (TYPE J) de ne pas allaiter.

7.1.3 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 [14 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 (voir [1.1 Enfants](#)).

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'hémossidérose 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.

Parmi les 242 patients chez lesquels le DFGe a été mesuré avant et après le début de l'étude, 116 (48 %) ont présenté une diminution de ≥ 33 % de ce paramètre à au moins une occasion. Sur ces 116 patients présentant une baisse du DFGe, 21 (18 %) ont vu l'administration de leur dose interrompue, et 15 (13 %) autres ont vu leur dose abaisser dans les 30 jours. Les effets indésirables ayant entraîné un abandon définitif de l'étude comprenaient les manifestations suivantes : lésions hépatiques (n = 11), trouble tubulaire rénal (n = 1), protéinurie (n = 1), hématurie (n = 1), hémorragie digestive haute (n = 1), vomissements (n = 2), douleur abdominale (n = 1) et hypokaliémie (n = 1).

L'analyse des données groupées d'essais cliniques (n = 158) menés chez des enfants recevant du déférasirox en comprimé à dissoudre a révélé un taux plus élevé d'événements rénaux indésirables chez ceux qui avaient reçu des doses supérieures à 25 mg/kg/jour — doses équivalant à 17,5 mg/kg/jour de déférasirox — alors que leur taux de ferritine sérique était inférieur à 1000 mcg/L (ces patients recevaient des doses élevées en dépit du fait que leur taux de fer corporel se situait dans la plage cible ou était constamment en deçà de celle-ci, ce qui n'est pas recommandé ; voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Après sa commercialisation, le déférasirox a été associé à des réactions indésirables graves et mortelles chez les enfants. Ces événements ont été fréquemment associés à une déplétion volémique ou à l'administration continue de comprimés à dissoudre de déférasirox en doses de 20 à 40 mg/kg/jour — doses équivalant à 14 à 28 mg/kg/jour de déférasirox — alors que le taux de fer corporel était dans la plage normale ou s'en rapprochait (ces patients recevaient des doses élevées en dépit du fait que leur taux de fer corporel se situait dans la plage cible ou était constamment en deçà de celle-ci, ce qui n'est pas recommandé; voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Les fonctions hépatique et rénale doivent être surveillées plus souvent chez les enfants qui ont des facteurs de risque de toxicité rénale, y compris des épisodes de déshydratation, de fièvre ou de maladie aiguë pouvant entraîner une déplétion volémique ou une baisse de la perfusion rénale. Employer la plus petite dose faisant preuve d'efficacité.

En présence de maladie aiguë pouvant causer une déplétion volémique, comme des vomissements, de la diarrhée ou une réduction prolongée de l'apport alimentaire oral, chez un enfant atteint de surcharge en fer secondaire à des transfusions sanguines, il faut suspendre le traitement par TEVA-DEFERASIROX (TYPE J); chez un enfant atteint de surcharge en fer non secondaire à des transfusions sanguines, envisager une suspension du traitement et, dans les deux cas, évaluer la fonction rénale plus fréquemment. Une fois l'apport alimentaire et la volémie normalisés, le traitement peut être repris au besoin, en fonction des résultats de l'évaluation de la fonction rénale.

En présence d'une diminution de la fonction rénale, évaluer le rapport avantage-risque lié à la poursuite du traitement par TEVA-DEFERASIROX (TYPE J). Éviter l'emploi d'autres agents néphrotoxiques.

7.1.4 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 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 (voir [1.2 Personnes âgées](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

En date du 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.

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables peuvent être utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs dans le monde réel.

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 [8.4 Résultats anormaux des épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives](#)).

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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Oreilles/nez/gorge](#) et [Fonction visuelle](#)).

Au cours d'une étude comparative avec placebo de 1 an menée 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 4](#) présente les effets indésirables qui sont survenus chez plus de 5 % des patients traités par le déférasirox.

Tableau 4 – 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 5](#)). 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 5 – 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 6](#) 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 [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)). Sept patients ont abandonné le traitement en raison d'effets indésirables ayant un lien soupçonné avec le déférasirox.

Tableau 6 – 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 7](#) 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 7 – 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)
Gastro-entérite	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)

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 (%)
Dyspepsie	4 (2,8)	3 (2,8)	4 (2,3)	11 (2,6)
Douleur dans les extrémités	5 (3,5)	3 (2,8)	3 (1,7)	11 (2,6)
Prurit	3 (2,1)	4 (3,8)	4 (2,3)	11 (2,6)
Rhinorrhée	1 (0,7)	6 (5,7)	3 (1,7)	10 (2,4)
Sinusite	0	6 (5,7)	4 (2,3)	10 (2,4)
Hausse du taux des transaminases	8 (5,6)	1 (0,9)	1 (0,6)	10 (2,4)
Infection des voies urinaires	2 (1,4)	1 (0,9)	7 (4,1)	10 (2,4)
Herpès	3 (2,1)	1 (0,9)	5 (2,9)	9 (2,1)
Otite moyenne	2 (1,4)	1 (0,9)	6 (3,5)	9 (2,1)
Mal de dents	2 (1,4)	3 (2,8)	4 (2,3)	9 (2,1)
Anxiété	3 (2,1)	2 (1,9)	3 (1,7)	8 (1,9)
Douleur osseuse	1 (0,7)	1 (0,9)	6 (3,5)	8 (1,9)
Conjonctivite	6 (4,2)	1 (0,9)	1 (0,6)	8 (1,9)
Dyspnée	0	2 (1,9)	6 (3,5)	8 (1,9)
Crampes	1 (0,7)	0	7 (4,1)	8 (1,9)
Toux productive	4 (2,8)	3 (2,8)	1 (0,6)	8 (1,9)
Abcès dentaire	2 (1,4)	0	6 (3,5)	8 (1,9)
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	3 (2,1)	3 (2,8)	0	6 (1,4)

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 (%)
streptococcique				
Protéinurie	1 (0,7)	1 (0,9)	4 (2,3)	6 (1,4)
Éruption maculopapuleuse	0	3 (2,8)	3 (1,7)	6 (1,4)
Allergie saisonnière	0	1 (0,9)	5 (2,9)	6 (1,4)
Inconfort abdominal	1 (0,7)	0	4 (2,3)	5 (1,2)
Contusion	2 (1,4)	0	3 (1,7)	5 (1,2)
Cystite	1 (0,7)	1 (0,9)	3 (1,7)	5 (1,2)
Selles fréquentes	1 (0,7)	1 (0,9)	3 (1,7)	5 (1,2)
Œdème périphérique	0	2 (1,9)	3 (1,7)	5 (1,2)
Infection des voies respiratoires	1 (0,7)	1 (0,9)	3 (1,7)	5 (1,2)
Syncope	2 (1,4)	2 (1,9)	1 (0,6)	5 (1,2)
Infection virale	1 (0,7)	1 (0,9)	3 (1,7)	5 (1,2)
¹ Hausse > 33 % par rapport aux valeurs initiales moyennes.				
² Infection des voies respiratoires supérieures.				

Analyse groupée des données provenant d'essais cliniques chez l'enfant

Une analyse de cas-témoins emboîtés d'un ensemble de données groupées provenant d'essais cliniques sur l'emploi du déférasirox chez l'enfant a été effectuée, afin d'évaluer les effets de la dose et des taux de ferritine sérique, séparément et conjointement, sur la fonction rénale.

Parmi 1213 enfants (de 2 à 15 ans) atteints de thalassémie secondaire à des transfusions sanguines, 162 cas de lésions rénales aiguës (DFGe < 90 mL/min/1,73 m²) et 621 témoins appariés ayant une fonction rénale normale (DFGe > 120 mL/min/1,73 m²) ont été identifiés. Les principaux résultats étaient les suivants :

- Une augmentation de 26 % du risque de lésion rénale aiguë a été observée avec chaque hausse de 5 mg/kg de la dose quotidienne de comprimés à dissoudre de déférasirox — dose équivalant à 3,5 mg/kg de déférasirox —, à partir de 20 mg/kg/jour — dose équivalant à 14 mg/kg/jour de déférasirox — (IC₉₅ % : 1,08 – 1,48).
- À compter de 1250 mcg/L, une augmentation de 25 % du risque de lésion rénale aiguë a été observée avec chaque baisse de 250 mcg/L du taux de ferritine sérique (IC₉₅ % : 1,01 – 1,56).
- Parmi les enfants ayant un taux de ferritine sérique < 1000 mcg/L, ceux qui ont reçu une dose de comprimés à dissoudre de déférasirox > 30 mg/kg/jour — dose équivalant à 21 mg/kg/jour de déférasirox — présentaient un risque plus élevé de lésion rénale aiguë que ceux ayant reçu une dose moins élevée (RRA = 4,47; IC₉₅ % : 1,25 – 15,95), observation cadrant avec une chélation excessive.

De plus, une analyse des événements indésirables par cohorte a été effectuée à partir des données groupées provenant des essais cliniques sur l'emploi du déférasirox chez l'enfant. Chez les enfants ayant reçu une dose de comprimés à dissoudre de déférasirox > 25 mg/kg/jour — dose équivalant à 17,5 mg/kg/jour de déférasirox — alors que leur taux de ferritine sérique était < 1000 mcg/L (n = 158; ces patients recevaient des doses élevées alors que leur taux de fer corporel se situait dans la plage cible ou était constamment en deçà de celle-ci, ce qui n'est pas recommandé; voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)), la fréquence des événements indésirables rénaux et la fréquence des interruptions du traitement étaient respectivement 6 fois (RTI = 6,00, IC₉₅ % : 1,75 – 21,36) et 2 fois (RTI = 2,06, IC₉₅ % : 1,33 – 3,17) plus élevée que pendant la période précédant la survenue simultanée de ces critères. La survenue d'événements indésirables d'intérêt particulier (cytopénie, troubles rénaux, auditifs ou gastro-intestinaux) a été 1,9 fois plus fréquente lorsque ces critères sont survenus simultanément que pendant les périodes précédentes (RTI = 1,91, IC₉₅ % : 1,05 – 3,48).

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques

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

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 gastro-intestinale : Gastrite, hémorragie digestive, œsophagite, ulcère duodéal, ulcère gastrique (y compris de multiples ulcères)

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 : Étourdissements

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.

8.4 Résultats anormaux des épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Observations cliniques

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 8](#)). 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 8 – 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 × 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 × 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.

8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables énumérés ci-dessous ont été déclarés spontanément, si bien qu'il n'est pas toujours possible d'en établir avec certitude la fréquence ou le lien de causalité avec l'exposition au médicament.

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

Troubles rénaux et urinaires

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.

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. 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 présentaient un taux sérique de ferritine inférieur à 1500 mcg/L.

Troubles cutanés et sous-cutanés

Syndrome de Stevens-Johnson, vascularite d'hypersensibilité, urticaire, érythème polymorphe, alopecie, nécrolyse épidermique toxique (NET) et syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS)

Troubles du système immunitaire

Réactions d'hypersensibilité (incluant l'anaphylaxie et l'œdème de Quincke)

Troubles digestifs

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

Troubles hématologiques et lymphatiques

Agranulocytose, neutropénie, thrombocytopénie et aggravation de l'anémie

Troubles hépatiques, biliaires et pancréatiques

Insuffisance hépatique

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

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.4 Interactions médicament-médicament

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

Emploi avec des antiacides à base d'aluminium : L'administration concomitante 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 (TYPE J) ne doit pas être pris avec des antiacides à base d'aluminium (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Emploi avec des substances métabolisées par l'intermédiaire du CYP3A4 : Lors d'une étude portant sur des volontaires sains, l'administration concomitante de déférasirox en comprimés pour suspension orale et de midazolam (un substrat du 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 TEVA-DEFERASIROX (TYPE J) en association avec des substances métabolisées par l'intermédiaire du CYP3A4 (p. ex. la cyclosporine, la simvastatine et les contraceptifs hormonaux), en raison d'une diminution possible de l'efficacité de ces dernières.

Emploi avec des inducteurs du métabolisme de l'UDP-glucuronosyltransférase (UGT) : Dans le cadre d'une étude menée chez des volontaires sains, l'administration concomitante de déférasirox en comprimés pour suspension orale (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 (TYPE J) 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 (TYPE J) est employé en concomitance avec un puissant inducteur de l'UGT, on doit envisager d'augmenter la dose de TEVA-DEFERASIROX (TYPE J), en fonction de la réponse clinique au traitement.

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

Emploi avec des substrats du CYP2C8 : Dans une étude menée chez des volontaires sains, l'administration concomitante de déférasirox (comprimés pour suspension orale à 30 mg/kg/jour durant 4 jours) et de repaglinide (dose unique de 0,5 mg), un substrat du CYP2C8, a augmenté l'ASC du repaglinide de 131 % et son C_{max} de 62 %. Lorsque TEVA-DEFERASIROX (TYPE J) et le repaglinide sont employés en concomitance, la glycémie doit être surveillée étroitement. Une interaction entre TEVA-DEFERASIROX (TYPE J) et les autres substrats du CYP2C8, tel le paclitaxel, ne peut être exclue.

Emploi avec des substrats du CYP1A2 : Au cours d'une étude menée chez des volontaires sains, l'administration concomitante de déférasirox en comprimés pour suspension orale (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 (TYPE J) 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 (TYPE J) et d'autres substrats de l'isoenzyme CYP1A2, telle que la clozapine et la tizanidine, est possible.

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

Emploi avec la digoxine : Chez des volontaires sains, le déférasirox (comprimés pour suspension orale) 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.

Emploi avec la vitamine C : L'administration concomitante de comprimés de déférasirox 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.

Emploi avec des médicaments ayant un potentiel ulcérogène : L'administration concomitante de TEVA-DEFERASIROX (TYPE J) et de médicaments ayant un potentiel ulcérogène connu, tels que les AINS, les corticostéroïdes ou les bisphosphonates administrés par voie orale, de même que l'emploi de TEVA-DEFERASIROX (TYPE J) chez des patients qui reçoivent une anticoagulothérapie peuvent augmenter le risque d'irritation des voies digestives (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Emploi avec l'hydroxyurée : 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.

9.5 Interactions médicament-aliments

La prise des comprimés de déférasirox avec un repas riche en lipides augmente l'exposition au médicament (C_{max}) (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)). TEVA-DEFERASIROX (TYPE J) s'administre 1 fois par jour, à jeun, ou avec un repas léger, de préférence à la même heure chaque jour (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

9.6 Interactions médicament-plantes médicinales

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre ce médicament et les plantes médicinales.

9.7 Interactions médicament-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 (TYPE J) au moins 5 jours avant une scintigraphie au gallium 67.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le déférasirox est un chélateur actif par voie orale doté d'une grande sélectivité pour le fer (sous forme de Fe^{3+}). 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.

10.2 Pharmacodynamie

Les effets pharmacodynamiques examinés dans le cadre d'une étude métabolique sur le bilan de fer avec les comprimés pour suspension orale de déférasirox à 10, 20 et 40 mg/kg/jour pouvaient 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 (comprimés pour suspension orale) 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 (comprimés pour suspension orale) 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.

Électrophysiologie cardiaque : L'effet de doses de 20 et de 40 mg/kg de déférasirox (comprimés pour suspension orale) 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 (comprimés pour suspension orale) 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 (comprimés pour suspension orale) 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.

10.3 Pharmacocinétique

Les comprimés de déférasirox sont une préparation à teneur ajustée de déférasirox dont la biodisponibilité est plus élevée que celle du comprimé pour suspension orale. Après ajustement de la teneur, le comprimé de déférasirox (à 360 mg) avait une biodisponibilité comparable à celle du comprimé pour suspension orale (à 500 mg) pour ce qui est de l'aire sous la courbe (ASC) moyenne de la concentration plasmatique en fonction du temps en état de jeûne. La C_{max} était 30 % plus élevée (IC à 90 %, de 20,3 à 40,0 %), mais une analyse du lien entre l'exposition clinique et la réponse n'a fait ressortir aucun effet d'importance clinique.

Absorption : Après l'administration de comprimés pour suspension orale de déférasirox, le délai médian avant l'atteinte des concentrations plasmatiques maximales (t_{max}) est d'environ 1,5 à 4 heures. Chez des volontaires sains, le comprimé de déférasirox a démontré un t_{max} comparable.

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 avec les comprimés pour suspension orale.

La biodisponibilité absolue (ASC) des comprimés de déférasirox pour suspension orale est de 70 % par comparaison à la forme intraveineuse. La biodisponibilité du déférasirox en comprimés pelliculés était 36 % plus élevée que celle des comprimés à dissoudre pour suspension orale.

Au cours d'une étude portant sur l'effet des aliments durant laquelle on a administré des comprimés de déférasirox à des volontaires en bonne santé qui étaient à jeun ou qui avaient pris un repas léger (p. ex. muffin anglais de blé entier avec confiture et verre de lait écrémé) ou à teneur élevée en matières grasses (plus de 50 % des calories provenant des lipides), on a constaté que l'ASC et la C_{max} avaient légèrement diminué après un repas léger (de 11 et de 16 %, respectivement). Après un repas riche en matières grasses, l'ASC et la C_{max} avaient augmenté de 18 et de 29 %, respectivement. Les augmentations de la C_{max} attribuables au changement de préparation et celles dues à l'effet d'un repas à teneur élevée en matières grasses peuvent être additives. Par conséquent, on recommande de prendre TEVA-DEFERASIROX (TYPE J) à jeun ou avec un repas léger (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

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 ± 2,69 L chez l'adulte.

Métabolisme : 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.

Élimination : 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 par suite de l'administration orale.

Populations et cas particuliers

- **Enfants :** L'exposition globale au déférasirox est environ 50 % moins élevée chez les jeunes enfants (2 à 5 ans) que chez les adultes, aussi les patients de ce groupe d'âge peuvent-ils avoir besoin de doses d'entretien supérieures à celles nécessaires chez les adultes (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION; 7.1.3 Enfants](#)).
- **Personnes âgées :** La pharmacocinétique du déférasirox n'a pas été étudiée chez les patients âgés. Compte tenu de la fréquence accrue de diminution des fonctions hépatique, rénale ou cardiaque, d'affections concomitantes et de polythérapies chez les personnes âgées, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on utilise le déférasirox chez ces patients. Il est en outre essentiel d'ajuster la dose et de suivre le patient de façon appropriée, car d'après les essais cliniques, la fréquence des effets indésirables serait plus élevée chez ces patients que chez les plus jeunes (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION; 7.1.4 Personnes âgées](#)).
- **Sexe :** La clairance apparente du déférasirox est modérément plus faible (de 17,5 %) chez les femmes que chez les hommes (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).
- **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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [4.1 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.

- **Insuffisance rénale** : Le déférasirox n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale. On recommande d'évaluer la fonction rénale avant le début du traitement ou l'augmentation de la dose, ainsi que pendant le traitement comme tel ([voir 2 CONTRE-INDICATIONS, 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction rénale](#)).

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver entre 15 °C et 30 °C, à l'abri de l'humidité. Ranger le médicament dans son contenant d'origine.

Garder en lieu sûr, hors de la portée des enfants et des animaux de compagnie.

12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

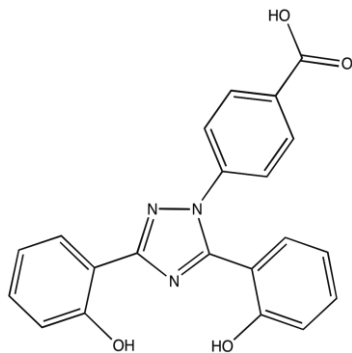
Dénomination courante : Déférasirox

Dénomination systématique : 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 de structure :



Propriétés physicochimiques : Poudre blanche ou jaunâtre.

Solubilité : Soluble dans le diméthylsulfoxyde, dans le diméthylformamide, mais insoluble dans l'eau.

14 ESSAIS CLINIQUES

L'information qui suit est fondée sur des études cliniques menées avec les comprimés de déférasirox pour suspension orale. Les comprimés de déférasirox contiennent les mêmes ingrédients actifs que les comprimés à dissoudre pour suspension orale; cependant, l'exposition aux comprimés de déférasirox est 30 % supérieure. Actuellement, aucune donnée d'études cliniques n'a été obtenue auprès de patients ayant reçu des comprimés de déférasirox; cependant, les comprimés de déférasirox ont été évalués dans le cadre d'études menées auprès de volontaires sains.

14.1 Essais cliniques, par indication

Thalassémie β et hémossidérose

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 les comprimés de déférasirox pour suspension orale 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 par voie orale les comprimés de déférasirox pour suspension 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 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 comprimés de déférasirox pour suspension orale 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 les comprimés de déférasirox pour suspension orale (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).

Anémies chroniques et une hémossidérose transfusionnelle

L'étude 0108 était une étude ouverte de phase II, non comparative, sur l'efficacité et l'innocuité des comprimés de déférasirox pour suspension orale administrés pendant 1 an à des patients atteints d'anémies chroniques et d'une hémossidérose transfusionnelle qui ne pouvaient pas recevoir de déféroxamine. Comme dans l'étude 0107, les patients ont reçu 5, 10, 20 ou

1 PrDESFERAL^{MD} est une marque de commerce déposée.

30 mg/kg/jour de déférasirox en comprimés pour suspension orale 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.

Anémie falciforme et hémoglobinurie transfusionnelle

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 en comprimés pour suspension orale à la déféroxamine chez des patients atteints d'anémie falciforme et d'hémoglobinurie transfusionnelle. Comme dans le cas de l'étude 0107, les patients ont reçu 5, 10, 20 ou 30 mg/kg/jour de déférasirox en comprimés pour suspension orale 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 en comprimés de déférasirox pour suspension orale (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 9](#) et [10](#) présentent les caractéristiques démographiques pertinentes issues de ces essais.

Tableau 9 – 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 en comprimés pour suspension orale 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 en comprimés pour suspension orale 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 en comprimés pour suspension orale 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 10 – 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 11 – 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]	

	Déférasirox	DFO
CHF ≥ 7 mg Fe/g ps Taux de réussite [n (%)] IC à 95 %	n = 191 112 (58,6) [51,7, 65,6]	n = 190 112 (58,9) [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_{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 en comprimés pour suspension orale 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_{95 %} (-10,2 %) se situait au-dessus du seuil de non-infériorité de -15 % ([voir le tableau 11](#)).

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 en comprimés pour suspension orale, une réduction statistiquement significative de la CHF par rapport aux valeurs de départ (-5,3 ± 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 ± 5,8 mg Fe/g ps; $p = 0,367$).

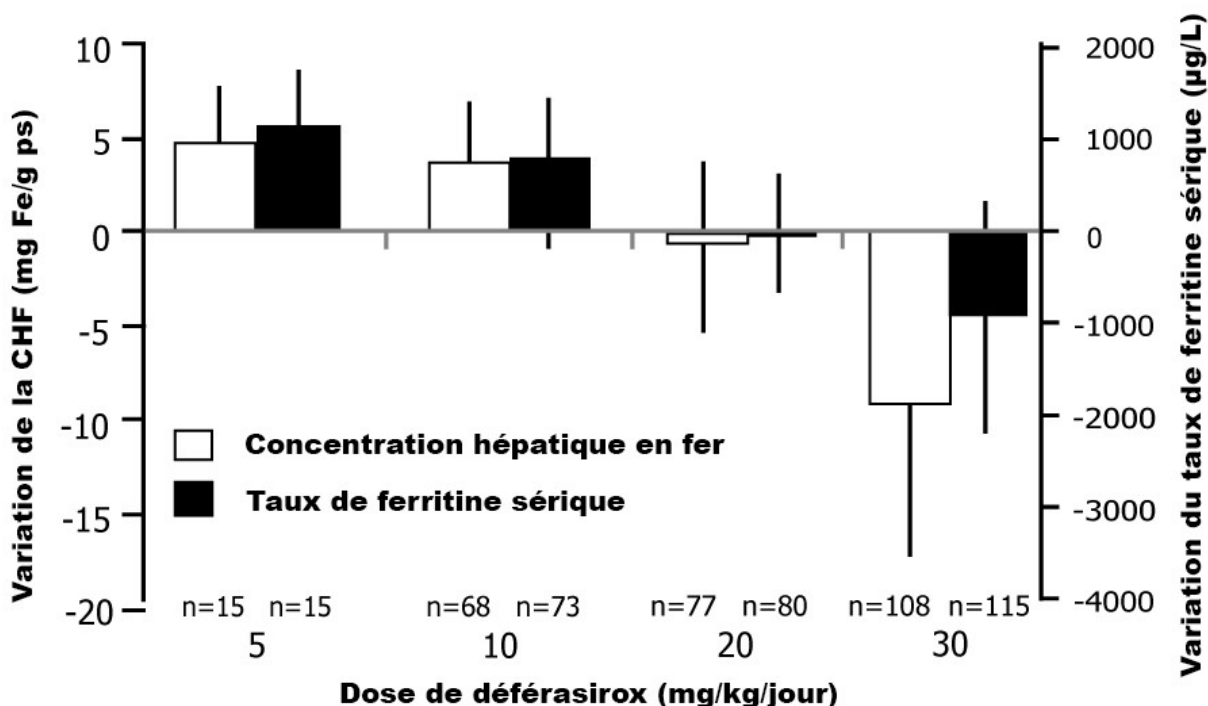
Tableau 12 – Rapport fer excrété/apport en fer et variation du taux sérique de ferritine par rapport aux valeurs de départ après 1 an de traitement lors de l'étude principale 0107 sur l'efficacité

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 ± ET	
Déférasirox en comprimés pour suspension orale	Déféroxamine	Déférasirox en comprimés pour suspension orale	Déféroxamine	Déférasirox en comprimés pour suspension orale Moyenne ± ET (n)	Déféroxamine Moyenne ± ET (n)	Déférasirox en comprimés pour suspension orale Moyenne ± ET (n)	Déféroxamine Moyenne ± ET (n)
5	20-30	6,2 ± 1,6	33,9 ± 9,9	0,58 ± 0,328 (15)	0,95 ± 0,101 (13)	+1189 ± 700 (15)	+211 ± 459 (13)

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 ± ET	
Déférasirox en comprimés pour suspension orale	Déféroxamine	Déférasirox en comprimés pour suspension orale	Déféroxamine	Déférasirox en comprimés pour suspension orale Moyenne ± ET (n)	Déféroxamine Moyenne ± ET (n)	Déférasirox en comprimés pour suspension orale Moyenne ± ET (n)	Déféroxamine Moyenne ± ET (n)
10	25-35	10,2 ± 1,2	36,7 ± 9,2	0,67 ± 0,365 (68)	0,98 ± 0,217 (75)	+833 ± 817 (73)	+32 ± 585 (77)
20	35-50	19,4 ± 1,7	42,4 ± 6,6	1,02 ± 0,398 (77)	1,13 ± 0,241 (87)	-36 ± 721 (80)	-364 ± 614 (89)
30	≥50	28,2 ± 3,5	51,6 ± 5,8	1,67 ± 0,716 (108)	1,44 ± 0,596 (98)	-926 ± 1416 (115)	-1003 ± 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 de déférasirox en comprimés pour suspension orale. Les doses de déférasirox en comprimés pour suspension orale 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 de TEVA-DEFERASIROX (TYPE J) en comprimés pour suspension orale (voir [4 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 en comprimés pour suspension orale 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 [8 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 en comprimés pour suspension orale. 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 en comprimés pour suspension orale 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 de déférasirox en comprimés pour suspension orale 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 en comprimés pour suspension orale 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 en comprimés pour suspension orale 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 14).

Tableau 13 – 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) (p < 0,0001)	14,79 (n = 95) (p < 0,0001)	17,12 (n = 68) (p < 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 14 – 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	39 (100,0)	1 (2,6)	18 (46,2)	15 (38,5)	1 (2,6)	4 (10,3)
De 10 à < 20 ms	62 (100,0)		4 (6,5)	16 (25,8)	40 (64,5)	2 (3,2)
Tous les patients	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 en comprimés pour suspension orale 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 des comprimés de déférasirox pour suspension orale 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 \geq 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 plébotomie.

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 15). De plus, on a observé une différence statistiquement significative quant à l'effet entre les groupes déférasirox en comprimés pour suspension orale en faveur de la dose de 10 mg/kg/jour.

Tableau 15 – 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)

	Comprimés de déférasirox pour suspension orale 5 mg/kg/j (N = 55)	Comprimés de déférasirox pour suspension orale 10 mg/kg/j (N = 55)	Placebo (N = 56)
Variation par rapport aux valeurs de départ			
Nombre de patients évaluables	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 en comprimés pour suspension orale 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 en comprimés pour suspension orale 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 en comprimés pour suspension orale à 10 mg/kg/jour avaient une CHF inférieure à 5 mg Fe/g ps, contre 14,5 % des patients du groupe déférasirox en comprimés pour suspension orale 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. Le déférasirox peut diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux ([voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

14.2 Résultats d'étude

Études de biodisponibilité comparatives

La biodisponibilité des comprimés de déférasirox a été comparée à celle des comprimés à dissoudre pour suspension orale dans le cadre d'une étude de biodisponibilité comparative à deux variables et à répartition aléatoire menée auprès de 32 hommes et femmes adultes sains.

Des doses uniques de déférasirox ont été administrées sous la forme de comprimés, à raison de 1080 mg (3 × 360 mg), avalés entiers avec de l'eau, ou sous la forme de comprimés à dissoudre pour suspension orale, à raison de 1500 mg (3 × 500 mg), dissous dans un verre d'eau. Les résultats de l'étude ont révélé des ASC_T semblables avec les deux présentations; cependant, la C_{max} était 30 % plus élevée avec les comprimés de déférasirox qu'avec les comprimés à dissoudre pour suspension orale.

Tableau 16 – Tableau résumant les données comparatives sur la biodisponibilité

Déférasirox (3 × 360 mg [test] vs 3 × 500 mg [référence]) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé*	Produit de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
ASC _T (mcmol•h/L)	1273,78 1373,16 (43,94)	1270,79 1411,76 (48,82)	100	93,2-107,8
ASC _I (mcmol•h/L)	1307,04 1409,05 (44,17)	1327,01 1477,77 (49,17)	98	91,6-105,9
C _{max} (mcmol/L)	105,83 109,67 (27,63)	81,54 85,71 (31,86)	130	120,3-140,0
t _{max} [§] (h)	2,00 (1,50-6,03)	3,00 (1,00-8,00)		
t _{1/2} [€] (h)	13,039 (30,37)	16,278 (28,91)		

* Comprimé de déférasirox à 360 mg

† Comprimé de déférasirox à dissoudre pour suspension orale à 500 mg

§ Exprimé sous forme de médiane (intervalle) uniquement.

€ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

14.3 Études de biodisponibilité comparatives

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de comprimés pelliculés de déférasirox à 360 mg — TEVA-DEFERASIROX (TYPE J) (Teva Canada Limitée) et JADENU^{MD} (Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.) — mesurés chez 28 adultes à jeun en bonne santé ayant reçu, après répartition aléatoire, une dose unique de 1 × 360 mg lors d'une étude de bioéquivalence croisée, balancée, à double insu, comprenant deux traitements administrés en deux périodes selon deux séquences.

Tableau 17 – Tableau résumant les données comparatives sur la biodisponibilité

Déférasirox (1 × 360 mg)				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre pharmacocinétique	Produit testé ¹	Produit de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
ASC _T (mcg•h/mL)	206,18 214,10 (27,4)	216,54 228,34 (31,8)	95,2	89,0 - 101,9
ASC _I (mcg•h/mL)	210,46 218,44 (27,2)	220,19 232,11 (31,7)	95,6	89,4 - 102,2
C _{max} (mcg/mL)	19,20 19,81 (26,3)	19,45 20,12 (25,1)	98,7	92,5 - 105,3
t _{max} ³ (h)	3,50 (1,50 - 5,50)	3,00 (2,00 - 6,00)		
t _{1/2} ⁴ (h)	12,45 (29,9)	11,46 (21,7)		

¹ TEVA-DEFERASIROX (TYPE J) (déférasirox) – comprimés pelliculés de 360 mg (Teva Canada Limitée).

² PrJADENU^{MD} (déférasirox) – comprimés pelliculés de 360 mg (Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.).

³ Exprimé sous forme de médiane (intervalle) uniquement.

⁴ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Études de toxicité aiguë

Des doses orales uniques de déférasirox en comprimés pour suspension orale 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.

Toxicologie relative à la reproduction et au développement

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 foetal 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.

Mutagenicité

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.

Carcinogénicité

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 104 semaines sur le pouvoir carcinogène

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

Étude de 26 semaines sur le pouvoir carcinogène menée 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.

17 MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE

Monographie de JADENU* (comprimés de déférasirox à 90 mg, 180 mg et 360 mg), numéro de contrôle de la présentation : 260690, Novartis Pharmaceuticals Canada Inc., 16 août 2022.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS

VEUILLEZ LIRE LE PRÉSENT DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr TEVA-DEFERASIROX (TYPE J)

Comprimés de déférasirox
90 mg, 180 mg et 360 mg

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre TEVA-DEFERASIROX (TYPE J), puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur TEVA-DEFERASIROX (TYPE J).

Mises en garde et précautions importantes

TEVA-DEFERASIROX (TYPE J) vous sera prescrit par un professionnel de la santé expérimenté dans le traitement de la surcharge en fer chronique causée par des transfusions sanguines.

L'emploi de TEVA-DEFERASIROX (TYPE J) n'a pas été étudié chez des personnes atteintes de graves problèmes aux reins ou au foie.

TEVA-DEFERASIROX (TYPE J) peut causer certains effets secondaires graves, entre autres :

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

Consultez le tableau **Effets secondaires graves et mesures à prendre** ci-dessous pour obtenir de plus amples renseignements sur les effets secondaires graves.

Ce médicament est aussi offert sous forme de comprimé à dissoudre dans un liquide. Ces deux préparations ne s'administrent pas aux mêmes doses. Assurez-vous que vous prenez la bonne préparation de déférasirox. Consultez votre professionnel de la santé si vous avez des doutes à ce sujet.

À quoi TEVA-DEFERASIROX (TYPE J) sert-il?

TEVA-DEFERASIROX (TYPE J) 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.

Comment TEVA-DEFERASIROX (TYPE J) agit-il?

L'ingrédient médicamenteux de TEVA-DEFERASIROX (TYPE J) est le déférasirox, un chélateur du fer. Ce médicament sert à éliminer l'excès de fer dans les tissus de l'organisme (qu'on appelle aussi une surcharge en fer), réduisant ainsi le risque de lésion des organes causée par une surcharge en fer.

Quels sont les ingrédients de TEVA-DEFERASIROX (TYPE J)?

Ingrédient médicamenteux : déférasirox

Ingrédients non médicamenteux : composition du noyau : cellulose microcristalline, crospovidone, dioxyde de silice colloïdal, poloxamère, povidone et stéarate de magnésium; composition de la pellicule : AD&C bleu n° 2/carmin d'indigo sur substrat d'aluminium, dioxyde de titane, hypromellose, polyéthylène glycol et talc.

TEVA-DEFERASIROX (TYPE J) est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés pelliculés : 90 mg, 180 mg ou 360 mg

Vous ne devez pas prendre TEVA-DEFERASIROX (TYPE J) si :

- vous êtes allergique (hypersensible) au déférasirox ou à tout autre ingrédient de TEVA-DEFERASIROX (TYPE J) (voir la section « **Quels sont les ingrédients de TEVA-DEFERASIROX (TYPE J)?** »);
- vous êtes atteint d'une grave maladie du rein;
- vous souffrez d'un syndrome myélodysplasique (SMD) ou d'un cancer à un stade avancé;
- votre numération plaquettaire est basse ($< 50 \times 10^9/L$).

Avant de prendre TEVA-DEFERASIROX (TYPE J), consultez votre professionnel de la santé. Cela vous permettra d'en faire bon usage et d'éviter certains effets secondaires. Informez-le de tous vos problèmes de santé, en particulier si :

- vous avez de graves problèmes cardiaques (insuffisance cardiaque aiguë);
- vous avez un ulcère ou des saignements dans l'estomac ou les intestins;
- vous prenez un médicament qui peut causer des ulcères, tels que :
 - des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou des corticostéroïdes, utilisés pour traiter la douleur et l'inflammation
 - des médicaments pour le traitement de l'ostéoporose
 - des médicaments utilisés pour prévenir ou traiter les caillots sanguins
- vous avez des problèmes au foie ou aux reins;
- vous avez des problèmes aux yeux ou un trouble de la vue;
- vous avez des problèmes d'audition;
- vous avez des troubles sanguins (faible taux de plaquettes ou de globules blancs);
- vous avez des problèmes de peau;
- vous utilisez tout autre chélateur du fer pour traiter une surcharge en fer;
- vous avez 65 ans ou plus. Votre risque d'effets secondaires pourrait être plus élevé.

Autres mises en garde pertinentes

Réactions cutanées graves :

- TEVA-DEFERASIROX (TYPE J) peut avoir des effets graves sur la peau, appelés *réactions indésirables cutanées graves*, pouvant être mortels, dont les suivants :
 - syndrome de Stevens-Johnson
 - érythrodermie bulleuse avec épidermolyse
 - vascularite d'hypersensibilité
 - toxidermie avec éosinophilie et symptômes généraux (syndrome DRESS)
 - érythème polymorphe

- Les symptômes peuvent comprendre : éruption cutanée, rougeurs, douleur, enflure ou formation de cloques sur les lèvres, sur les yeux ou dans la bouche, peau qui pèle, forte fièvre, symptômes semblables à ceux de la grippe et enflure des ganglions lymphatiques. Si vous remarquez l'un ou l'autre de ces symptômes au cours de votre traitement par TEVA-DEFERASIROX (TYPE J), communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé.

Enfants et adolescents (de 2 à 16 ans) :

- Votre professionnel de la santé surveillera la croissance et le développement de votre enfant durant son traitement par TEVA-DEFERASIROX (TYPE J) :
- Communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé si votre enfant devient malade (vomissements, diarrhée ou difficulté à boire des liquides) au cours de son traitement par TEVA-DEFERASIROX (TYPE J). Si cela se produit, il faudra peut-être interrompre le traitement par TEVA-DEFERASIROX (TYPE J). On traitera la déshydratation de votre enfant afin de prévenir les problèmes aux reins.
- Le traitement par TEVA-DEFERASIROX (TYPE J) peut causer des problèmes au foie, y compris une insuffisance hépatique pouvant causer la mort chez les enfants. Une insuffisance hépatique accompagnée de problèmes aux reins a été observée chez certains enfants. Votre professionnel de la santé surveillera le fonctionnement du foie et des reins de votre enfant.

Grossesse et allaitement :

- Vous ne devez pas prendre TEVA-DEFERASIROX (TYPE J) si vous êtes enceinte, à moins que son administration ne soit absolument nécessaire.
- Si vous êtes enceinte ou pensez l'être, communiquez avec votre professionnel de la santé.
- TEVA-DEFERASIROX (TYPE J) peut réduire l'efficacité des méthodes contraceptives hormonales, ce qui peut accroître votre risque de devenir enceinte. Vous devriez donc utiliser une autre méthode contraceptive ou avoir recours à une méthode barrière additionnelle, comme des condoms, durant le traitement par TEVA-DEFERASIROX (TYPE J). Consultez votre professionnel de la santé pour connaître les moyens de contraception qui vous conviennent.
- Vous ne devez pas allaiter durant le traitement par TEVA-DEFERASIROX (TYPE J).

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

- TEVA-DEFERASIROX (TYPE J) peut causer des étourdissements. Après avoir pris TEVA-DEFERASIROX (TYPE J), attendez de voir comment vous vous sentez avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des outils ou des machines.

Analyses sanguines et surveillance :

- Vous devrez subir régulièrement des tests sanguins et urinaires avant et pendant votre traitement par TEVA-DEFERASIROX (TYPE J). 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 (TYPE J). Ils permettront aussi de surveiller le fonctionnement de vos reins et de votre foie.
- Votre professionnel de la santé déterminera quand se feront ces tests et examens et en interprétera les résultats. Ils tiendront compte aussi de ces résultats pour déterminer quand vous devriez cesser de prendre TEVA-DEFERASIROX (TYPE J).
- Vous subirez des examens de la vue et de l'audition avant le début du traitement par TEVA-DEFERASIROX (TYPE J), et périodiquement par la suite.

Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de produits d'ordonnance ou en vente libre, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou encore de produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec TEVA-DEFERASIROX (TYPE J) :

- 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 (TYPE J);
- la cyclosporine (utilisée pour contribuer à la prévention du rejet de l'organe);

- la simvastatine, la cholestyramine (utilisées pour abaisser le taux de cholestérol);
- les contraceptifs hormonaux;
- les 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 théophylline (utilisée dans le traitement des problèmes respiratoires comme l'asthme); et
- le busulfan (employé à titre de traitement avant une greffe de moelle osseuse).

Utilisation de Teva-Deferasirox (Type J) :

- Prenez toujours TEVA-DEFERASIROX (TYPE J) exactement comme vous l'a prescrit votre professionnel de la santé. Si vous n'êtes pas sûr, consultez votre médecin ou votre pharmacien.
- TEVA-DEFERASIROX (TYPE J) s'administre 1 fois par jour, de préférence à la même heure chaque jour.
- TEVA-DEFERASIROX (TYPE J) s'administre à jeun ou avec un repas léger. Voici des exemples de repas légers : 1 muffin anglais de blé entier, 1 petit contenant de confiture (0,5 once) et lait écrémé (8 onces liquides) ou un sandwich à la dinde (2 onces de dinde sur du pain de blé entier avec de la laitue, des tomates et un sachet de moutarde).
- Avalez le comprimé en entier avec de l'eau ou un autre liquide.
- Si vous avez de la difficulté à avaler, les comprimés TEVA-DEFERASIROX (TYPE J) peuvent être écrasés et la quantité complète de médicament peut être saupoudrée sur des aliments comme du yogourt et de la compote de pommes. Ce mélange doit être utilisé immédiatement et non conservé pour une utilisation future.

Dose habituelle :

Votre professionnel de la santé déterminera la dose qui vous convient en fonction de votre poids et de votre affection.

La dose quotidienne de TEVA-DEFERASIROX (TYPE J) peut être modifiée ou le traitement peut être interrompu selon votre réponse au traitement et si vous éprouvez certains effets secondaires.

Surdosage :

Si vous pensez que vous-même ou une personne dont vous vous occupez avez pris une dose trop élevée de TEVA-DEFERASIROX (TYPE J), communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Une dose trop élevée de TEVA-DEFERASIROX (TYPE J) pourrait causer une douleur abdominale, une diarrhée, des nausées ou des vomissements. Vous pourriez aussi avoir des problèmes graves au foie ou aux reins.

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 doublez pas la dose le lendemain de votre oubli pour vous rattraper. Ne prenez jamais plus de 1 dose par jour.

Effets secondaires possibles de TEVA-DEFERASIROX (TYPE J)

La liste qui suit ne contient que quelques-uns des effets secondaires possibles de TEVA-DEFERASIROX (TYPE J). Si vous ressentez un effet secondaire qui n'y figure pas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre les suivants :

- Problèmes digestifs, tels que nausées, vomissements, diarrhée, maux de ventre, ballonnements, constipation, indigestion
- Éruption cutanée
- Mal de tête
- Étourdissements
- Fièvre
- Mal de gorge
- Enflure des bras ou des jambes
- Modification de la couleur de la peau
- Anxiété
- Trouble du sommeil
- Fatigue
- Perte d'audition

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
PEU FRÉQUENT			
Problèmes aux yeux ou troubles de la vue : vision trouble ou floue, perte partielle de la vue		√	
Problèmes d'audition : diminution de l'acuité auditive, perte d'audition		√	
Pancréatite (inflammation du pancréas) : douleur intense dans la partie supérieure de l'estomac persistante qui s'accroît en position couchée, nausées et vomissements		√	
Saignements gastro-intestinaux : vomissement de sang, selles noires ou goudronneuses		√	
Ulcère : douleurs abdominales ou brûlures d'estomac fréquentes, en particulier après avoir mangé ou pris le médicament		√	
Problèmes de la composition du sang (quantité insuffisante de globules blancs et/ou rouges ou de plaquettes) : fatigue ou faiblesse, pâleur du teint, formation rapide de bleus ou saignements anormalement longs quand on se coupe, fièvre, frissons, plaies dans la bouche, infections fréquentes		√	
RARE			
Insuffisance rénale aiguë (problèmes graves aux reins) : diminution de la quantité d'urine,		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre

Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
nausées, vomissements, enflure des extrémités, fatigue			
Réactions allergiques : difficulté à respirer ou à avaler, étourdissements, éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge			√
Réactions cutanées graves : éruption cutanée grave, rougeur ou peau sèche, douleur, plaies et desquamation (peau qui pèle) pouvant d'abord apparaître dans la bouche et autour des lèvres, du nez, des yeux et des organes génitaux, puis s'étendre à d'autres parties du corps, forte fièvre, symptômes semblables à ceux de la grippe, enflure des ganglions lymphatiques, enflure du visage et/ou des jambes, jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, essoufflement, toux sèche, douleur ou gêne à la poitrine, soif, besoin d'uriner moins fréquent, réduction de la quantité d'urine produite ou urine foncée			√
TRÈS RARE			
Problèmes au foie : 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, coloration foncée des urines, selles pâles, nausées, vomissements, perte d'appétit		√	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Perforation gastro-intestinale (trou dans l'estomac ou les intestins) : douleur et sensibilité abdominales importantes, nausées, vomissements, frissons, fièvre			√

Si vous éprouvez un symptôme ou un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient gênant au point de vous empêcher de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Signalement des effets indésirables

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.

Conservation

- Gardez ce médicament hors de la portée et de la vue des enfants et des animaux de compagnie.
- N'utilisez pas TEVA-DEFERASIROX (TYPE J) 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.
- Conservez TEVA-DEFERASIROX (TYPE J) entre 15 °C et 30 °C.
- Conservez TEVA-DEFERASIROX (TYPE J) dans son emballage original, à l'abri de l'humidité.

Pour de plus amples renseignements au sujet de TEVA-DEFERASIROX (TYPE J) :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant les présents renseignements sur le médicament à l'intention des patients, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), celui du fabricant (www.tevacanada.com) ou en communiquant avec le fabricant de l'une des manières suivantes :
Par téléphone : 1-800-268-4127, poste 3;
Par courriel : druginfo@tevacanada.com; ou
Par télécopieur : 1-416-335-4472.

Le présent dépliant a été rédigé par :

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

Dernière révision : 22 septembre 2022