

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

**PrSANDOZ® DEFERASIROX**

déférasirox

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

Chélateur du fer

Sandoz Canada Inc.  
110 Rue de Lauzon  
Boucherville, Québec  
J4B 1E6

Date de l'autorisation  
initiale :  
8 juin 2017

Date de révision :  
15 février 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 268744

## MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	02/2023
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques; 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	02/2023
5 SURDOSAGE	02/2023
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; Oreille/nez/gorge; Hépatique/biliaire/pancréatique; Surveillance et tests de laboratoire; Rénal	02/2023
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.3 Enfants (de 2 à 16 ans)	02/2023
8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques	02/2023
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS, Enfants et adolescents (de 2 à 16 ans), Dose habituelle	02/2023

## TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE</b> .....	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES</b> .....	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique .....	6
4.3 Reconstitution .....	11
4.5 Dose omise .....	12
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>12</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE</b> .....	<b>13</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>13</b>
7.1 Populations particulières.....	20
7.1.1 Femmes enceintes.....	20
7.1.2 Femmes qui allaitent .....	21
7.1.3 Enfants (2 à 16 ans) .....	21
7.1.4 Personnes âgées (≥ 65 ans) .....	22

<b>8</b>	<b>EFFETS INDÉSIRABLES.....</b>	<b>22</b>
8.1	Aperçu des effets indésirables.....	22
8.2	Effets indésirables observés dans les études cliniques.....	23
8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques.....	30
8.4	Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, biochimiques et autres données quantitatives.....	30
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché.....	32
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>33</b>
9.4	Interactions médicament-médicament.....	33
9.5	Interactions médicament-aliment.....	34
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	35
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire.....	35
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>35</b>
10.1	Mode d'action.....	35
10.2	Pharmacodynamie.....	35
10.3	Pharmacocinétique.....	36
<b>11</b>	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT .....</b>	<b>38</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>38</b>
	<b>PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>39</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>39</b>
<b>14</b>	<b>ÉTUDES CLINIQUES.....</b>	<b>40</b>
14.1	Plan et caractéristiques démographiques de l'étude.....	40
	Thalassémie $\beta$ et hémossidérose transfusionnelle.....	40
	Anémies chroniques et hémossidérose transfusionnelle.....	40
	Anémie falciforme et hémossidérose transfusionnelle.....	41
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE .....</b>	<b>50</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>50</b>
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN.....</b>	<b>52</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS .....</b>	<b>53</b>

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

### 1 INDICATIONS

Les comprimés à dissoudre Sandoz Deferasirox (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 Sandoz Deferasirox et en assurer le suivi.

#### 1.1 Enfants

Enfants (2 à 16 ans) : Les données sur l'utilisation de déférasirox chez les enfants de 2 à 5 ans sont limitées (voir la section [7.1.3 Enfants](#)). Chez les jeunes enfants (2 à 5 ans), l'exposition au médicament était inférieure d'environ 50 % à celle des adultes. Les patients de ce groupe d'âge peuvent avoir besoin d'une dose d'entretien supérieure à celle des adultes (voir la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

#### 1.2 Personnes âgées

Personnes âgées ( $\geq 65$  ans) : Les essais cliniques menés sur déférasirox ont regroupé 431 patients âgés de  $\geq 65$  ans (voir la section [7.1.4 Personnes âgées](#)). Le comportement pharmacocinétique de déférasirox n'a pas été étudié chez les personnes âgées. Dans le cadre des essais cliniques, les patients âgés ont présenté une fréquence d'effets indésirables plus élevée que les patients plus jeunes. Par conséquent, les patients âgés doivent faire l'objet d'une surveillance étroite des effets indésirables pouvant nécessiter un ajustement de la dose.

### 2 CONTRE-INDICATIONS

L'emploi de Sandoz Deferasirox est contre-indiqué :

- en présence d'une clairance de la créatinine estimée inférieure à 60 mL/min ou d'un taux sérique de créatinine  $> 2$  fois la limite supérieure de la normale en fonction de l'âge.
- chez les patients atteints d'un syndrome myélodysplasique (SMD) à risque élevé, chez tout autre patient atteint d'un SMD ayant une espérance de vie de moins de 1 an et chez les patients présentant d'autres maladies malignes hématologiques ou non hématologiques qui sont peu susceptibles de bénéficier d'un traitement avec un chélateur en raison de l'évolution rapide de leur maladie.
- chez les patients dont la numération plaquettaire est  $< 50 \times 10^9/L$ .

- chez les patients qui présentent une hypersensibilité au principe actif, le déférasirox, ou à l'un des excipients. Pour obtenir la liste complète, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

### 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

#### Mises en garde et précautions importantes

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

L'emploi de Sandoz Deferasirox est contre-indiqué chez les patients qui présentent une insuffisance rénale modérée ou grave (voir la section [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). L'emploi du médicament n'a pas été étudié en présence d'une atteinte hépatique grave.

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

- insuffisance rénale aiguë (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal](#)) ;
- insuffisance hépatique (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique](#)); et
- hémorragie digestive et perforation de l'intestin (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Gastro-intestinal](#)).

La préparation de déférasirox contenue dans les comprimés à dissoudre Sandoz Deferasirox a une biodisponibilité plus faible que les comprimés pelliculés de déférasirox (Type J) (voir la section [10.3 Pharmacocinétique](#)). Le schéma posologique et le mode d'administration de Sandoz Deferasirox sont différents de ceux des comprimés pelliculés de déférasirox (Type J). 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 pelliculé destiné à être avalé en entier. Les doses de ces deux préparations sont différentes. Assurez-vous de prendre le bon type de déférasirox. En cas de doute, demandez conseil à votre médecin, à votre infirmier/ère ou à votre pharmacien.

### 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

#### 4.1 Considérations posologiques

- Les comprimés à dissoudre pour suspension orale et les comprimés pelliculés de déférasirox (Type J) sont des préparations différentes de déférasirox. Le schéma posologique et le mode d'administration de Sandoz Deferasirox sont différents de ceux

des comprimés pelliculés de déférasirox (Type J). Avant de passer des comprimés pelliculés de déférasirox (Type J) aux comprimés à dissoudre, consulter la rubrique sur le passage à une autre préparation dans la section Considérations posologiques ci-après.

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

#### **4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique**

##### **A. Surcharge en fer secondaire à des transfusions sanguines :**

- Il est recommandé d'entreprendre le traitement par Sandoz Deferasirox (déférasirox) dès que le patient présente des signes de surcharge en fer chronique, comme la transfusion d'environ 100 mL/kg de concentrés d'érythrocytes (environ 20 unités pour un patient de 40 kg) et un taux sérique de ferritine systématiquement supérieur à 1000 µg/L. Les doses – en mg/kg – doivent être calculées et arrondies au comprimé entier le plus près. Sandoz Deferasirox est offert en 3 teneurs (125 mg, 250 mg et 500 mg).
- L'administration d'un chélateur du fer a pour objectif d'éliminer le fer administré lors des transfusions et, le cas échéant, de réduire la surcharge en fer existante.
- Sandoz Deferasirox s'administre 1 fois par jour, à jeun, au moins 30 minutes avant le premier repas de la journée, de préférence à la même heure chaque jour.

##### **a. Dose initiale**

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

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

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

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

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

L'excrétion de fer proportionnelle à la dose (mg/kg/jour) a été calculée d'après la variation de la CHF sur une période de 1 an, la quantité de sang transfusée et le poids du patient. Prenons pour exemple 2 patients de 20 kg et de 50 kg, respectivement. La quantité de fer excrétée durant une période de 1 an peut être calculée en mg/année et en équivalents d'unités de

transfusion/année (en tenant pour acquis que 1 unité de concentrés d'érythrocytes renferme 200 mg de fer). Chez un adulte de 50 kg, des doses de 10, 20 et 30 mg/kg administrées pendant 1 an peuvent retirer la quantité de fer présente dans environ 20, 36 et 55 unités de sang, respectivement (soit environ 1,5, 3 et 4,5 unités de sang par mois, respectivement). Chez un enfant de 20 kg, des doses de 10, 20 et 30 mg/kg administrées pendant 1 an peuvent retirer la quantité de fer présente dans environ 8, 14 et 22 unités de sang, respectivement (soit environ 0,6, 1,2 et 1,8 unité de sang par mois ou 6, 12 et 18 mL/kg/mois, respectivement).

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

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

#### **b. Ajustement posologique**

Utiliser la dose minimale efficace afin d'obtenir et de préserver un faible taux de fer corporel.

Il est recommandé de mesurer le taux sérique de ferritine 1 fois par mois et d'ajuster la dose de Sandoz Deferasirox, s'il y a lieu tous les 3 à 6 mois, d'après les tendances qui se dégagent lors de la mesure mensuelle du taux sérique de ferritine afin de réduire le risque de chélation excessive (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Les ajustements posologiques doivent se faire par paliers de 5 ou de 10 mg/kg et doivent être adaptés à la réponse de chaque patient, conformément à l'objectif du traitement (maintien ou réduction du taux de fer corporel). Il faut mesurer la concentration hépatique en fer (CHF) périodiquement au moyen d'une méthode appropriée, comme une biopsie ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM), afin de vérifier la réponse au traitement. La dose de Sandoz Deferasirox ne doit pas dépasser 30 mg/kg/jour, sauf chez les patients atteints de thalassémie  $\beta$ , étant donné le peu d'expérience dont on dispose sur l'administration de doses plus élevées (voir la section [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)). Des doses quotidiennes pouvant atteindre 40 mg/kg peuvent être envisagées chez les patients atteints de thalassémie  $\beta$  et qui ne sont pas adéquatement contrôlés avec les doses quotidiennes de 30 mg/kg.

Comme dans le cas de tout traitement par un chélateur du fer, le risque d'effet toxique attribuable à Sandoz Deferasirox peut augmenter lorsque cet agent est administré de manière induue à des patients dont la surcharge en fer est peu importante ou dont le taux sérique de ferritine n'est que légèrement élevé. Si le taux sérique de ferritine tombe en-dessous de 1000 mcg/L lors de 2 visites consécutives, envisager une réduction de la dose, en particulier si la dose

est supérieure à 25 mg/kg/jour (l'emploi d'une dose élevée est déconseillé si le taux de fer corporel se trouve dans la plage des valeurs cibles ou constamment sous cette plage).

Employer la dose minimale efficace pour maintenir le taux de fer dans la plage des valeurs cibles. L'administration continue de Sandoz Deferasirox en doses allant de 20 à 40 mg/kg/jour lorsque le taux de fer corporel se trouve dans la plage normale ou s'en approche a entraîné des événements indésirables potentiellement mortels (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Évaluer les besoins de chélation continue chez les patients dont l'état ne nécessite pas de transfusions sanguines régulières. Si le taux sérique de ferritine demeure inférieur à 500 mcg/L, il faut envisager de suspendre le traitement par Sandoz Deferasirox.

### **B. Thalassémie sans dépendance transfusionnelle**

On ne doit entreprendre un traitement chélateur que chez les patients qui présentent des signes de surcharge en fer (CHF  $\geq$  5 mg Fe/g [poids sec ou ps] ou taux sérique de ferritine systématiquement  $>$  800  $\mu$ g/L). De plus, au cours d'un tel traitement, il faut user de prudence chez ceux qui n'ont pas fait l'objet d'une évaluation de la CHF afin de réduire au minimum le risque de chélation excessive. Les doses – en mg/kg – doivent être calculées et arrondies au comprimé entier le plus près. Sandoz Deferasirox est offert en 3 teneurs (125 mg, 250 mg et 500 mg).

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

#### **a. Dose initiale**

La dose quotidienne initiale recommandée de Sandoz Deferasirox est de 10 mg/kg de poids corporel.

#### **b. Ajustement posologique**

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

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

Dans les cas où la dose a été portée à > 10 mg/kg, il est conseillé de la ramener à 10 mg/kg ou moins une fois que la CHF est < 7 mg Fe/g ps ou que le taux sérique de ferritine est ≤ 2000 µg/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 µg/L). Toutefois, il convient de le réinstaurer si l'on décèle encore des signes de surcharge en fer au cours du suivi clinique.

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

##### Passage des comprimés pelliculés de déférasirox (Type J) aux comprimés à dissoudre Sandoz

**Deferasirox:** Chez les patients qui reçoivent un traitement chélateur par les comprimés pelliculés de déférasirox (Type J) et qui passent aux comprimés à dissoudre de déférasirox pour suspension orale, la dose de comprimés à dissoudre de déférasirox pour suspension orale doit être supérieure d'environ 30 % et arrondie au comprimé entier le plus près. Le tableau ci-dessous comprend des informations supplémentaires sur les correspondances avec les comprimés à dissoudre de déférasirox pour suspension orale.

**Tableau 2 Conversion posologique des comprimés pelliculés de déférasirox (Type J) vers les comprimés de Sandoz Deferasirox pour suspension orale**

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

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

Enfants (2 à 16 ans) : Les recommandations posologiques chez les enfants sont les mêmes que chez les adultes. Il est recommandé de mesurer le taux sérique de ferritine une fois par mois

afin d'évaluer la réponse du patient au traitement et de réduire le risque de chélation excessive (voir la section [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 cliniques. 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, déférasirox a été associé à des réactions indésirables graves et mortelles chez des enfants (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Ces événements ont été fréquemment associés à une déplétion volémique ou à la poursuite du traitement par déférasirox en comprimés à dissoudre pour suspension orale à des doses allant de 20 à 40 mg/kg/jour alors que le taux de fer corporel était dans la plage normale ou s'en approchait (ces patients recevaient des doses élevées alors que leur taux de fer corporel se trouvait dans la plage cible ou constamment en dessous de cette plage, situation qui est déconseillée). Le risque d'effet toxique attribuable à Sandoz Deferasirox peut augmenter quand cet agent est administré en doses 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. Employer la dose minimale efficace pour maintenir le taux de fer dans la plage des valeurs cibles.

Il faut surveiller plus fréquemment les fonctions rénale et hépatique chez les enfants en présence de facteurs de risque de toxicité rénale, y compris les épisodes de déshydratation, de fièvre et de maladie aiguë pouvant entraîner une déplétion volémique ou une baisse de la perfusion rénale. On doit utiliser la dose minimale efficace. En présence de maladie aiguë pouvant causer une déplétion volémique (p. ex., vomissements, diarrhée, réduction prolongée de l'apport alimentaire par voie orale) chez un enfant atteint de surcharge en fer secondaire à des transfusions sanguines, il faut suspendre le traitement par Sandoz Deferasirox; chez un enfant atteint de surcharge en fer non secondaire à des transfusions sanguines, il faut envisager de suspendre le traitement et dans les deux cas, il faut évaluer la fonction rénale plus souvent. S'il y a lieu, la reprise du traitement sera fondée sur l'évaluation de la fonction rénale, après la normalisation de l'apport alimentaire par voie orale et de la volémie. En présence d'une baisse de la fonction rénale, on doit évaluer le rapport bienfaits/risques lié à la poursuite du traitement par Sandoz Deferasirox. L'emploi d'autres médicaments néphrotoxiques est à éviter.

Insuffisance rénale : Déférasirox n'a pas été étudié chez les patients souffrant d'insuffisance rénale (voir la section [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). En présence d'une baisse de la fonction rénale, évaluer le rapport bienfaits/risques lié à la poursuite du traitement par Sandoz Deferasirox. Employer la dose minimale efficace de Sandoz Deferasirox et surveiller la fonction rénale plus fréquemment, en évaluant les fonctions tubulaire et glomérulaire. La dose doit être adaptée à l'atteinte rénale. Envisager de réduire la dose ou de suspendre le traitement et d'administrer moins de traitements néphrotoxiques jusqu'à l'amélioration de la fonction rénale. Si des signes de lésions rénales tubulaires ou glomérulaires surviennent en présence d'autres facteurs de risque comme une déplétion volémique, réduire la dose de Sandoz Deferasirox ou suspendre le traitement afin d'éviter des lésions rénales graves et irréversibles.

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

Il faut interrompre le traitement par Sandoz Deferasirox en cas de hausse progressive du taux sérique de créatinine au-delà de la LSN (voir la section [8.4 Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, biochimiques et autres données quantitatives](#)).

Insuffisance hépatique : 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 (catégorie B de Child-Pugh), on doit réduire la dose de départ d'environ 50 %. On ne doit pas employer Sandoz Deferasirox chez des patients atteints d'insuffisance hépatique grave (catégorie C de Child-Pugh) (voir la section [7 MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Populations et états pathologiques particuliers](#)). Seuls des patients dont le taux initial de transaminases ne dépassait pas 5 fois la LSN ont reçu 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. La surveillance étroite des paramètres d'efficacité et d'innocuité est recommandée. Il est recommandé de contrôler le taux de transaminases, de bilirubine et de phosphatases alcalines sériques avant le début du traitement, toutes les 2 semaines pendant le premier mois, puis une fois par mois. En cas d'élévation inexplicite, persistante et progressive du taux sérique de transaminases, on doit interrompre le traitement par Sandoz Deferasirox.

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

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

### **4.3 Reconstitution**

Solutions orales

- **Reconstitution** : Les comprimés Sandoz Deferasirox doivent être complètement dissous dans de l'eau, du jus d'orange ou du jus de pomme en remuant jusqu'à l'obtention d'une fine suspension. Les doses inférieures à 1 g doivent être dissoutes dans 100 mL de liquide, tandis que les doses supérieures à 1 g doivent être dissoutes dans 200 mL de liquide. Après avoir bu la suspension, on doit ajouter un peu de liquide à tout résidu et le boire. On ne doit pas croquer, couper, ni écraser les comprimés. On ne doit pas non plus les avaler entiers.
- **Incompatibilités** : Il n'est pas recommandé de dissoudre Sandoz Deferasirox dans des boissons gazeuses ni du lait en raison de la formation de mousse et de la lenteur de la dispersion, respectivement.

#### 4.5 Dose omise

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

### 5 SURDOSAGE

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

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

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

Chez un enfant, la prise d'une dose 2 à 3 fois plus élevée que la dose prescrite pendant six jours a entraîné une insuffisance rénale aiguë nécessitant une hémofiltration et une atteinte ou une insuffisance hépatique aiguë, qui se sont révélées réversibles grâce aux soins de soutien intensifs.

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

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 3 Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique/concentration/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé à dissoudre pour suspension orale 125 mg, 250 mg ou 500 mg de déférasirox	lactose monohydraté, crospovidone, povidone (K30), laurylsulfate de sodium, cellulose microcristalline, dioxyde de silice colloïdal et stéarate de magnésium.

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

- 125 mg : Comprimé rond, plat, de couleur blanc cassé à bord biseauté marqué « J 125 » d'un côté et « NVR » de l'autre.
- 250 mg : Comprimé rond, plat, de couleur blanc cassé à bord biseauté marqué « J 250 » d'un côté et « NVR » de l'autre.
- 500 mg : Comprimé rond, plat, de couleur blanc cassé à bord biseauté marqué « J 500 » d'un côté et « NVR » de l'autre.

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

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter la section [3 ENCADRÉ « 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 anticipés associés au traitement chélateur (voir la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

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

Aucun essai n'a porté sur les effets de déférasirox sur l'aptitude à conduire un véhicule ou à faire fonctionner une machine. Les patients qui ressentent des étourdissements doivent faire preuve de prudence lorsqu'ils conduisent un véhicule ou font fonctionner une machine.

### Cancérogenèse et mutagenèse

Voir la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#), [Cancérogénicité](#) et [Génotoxicité](#).

## **Cardiovasculaire**

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

## **Oreille/nez/gorge**

Des troubles de l'audition (perte auditive en hautes fréquences, baisse de l'acuité auditive) ont été signalés pendant le traitement par déférasirox (voir la section [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Il est recommandé de procéder à un examen de l'audition avant le début du traitement par Sandoz Deferasirox et périodiquement par la suite.

La fréquence des événements indésirables auditifs indépendamment de la cause a augmenté parmi les enfants ayant reçu des doses de Sandoz Deferasirox supérieures à 25 mg/kg/jour alors que le taux sérique de ferritine était inférieur à 1000 mcg/L (ces patients recevaient des doses élevées alors que leur taux de fer corporel se trouvait dans la plage cible ou constamment en dessous de cette plage, situation qui est déconseillée; voir la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

## **Gastro-intestinal**

Une irritation des voies digestives peut survenir durant le traitement par déférasirox. 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 déférasirox, y compris des enfants et des adolescents. On a signalé de rares cas d'hémorragie ou de perforation gastro-intestinale fatale. Les hémorragies fatales ont été plus fréquentes chez des patients âgés atteints d'un cancer de type hématologique à un stade avancé et/ou présentant une faible numération plaquettaire. De multiples ulcères, dont certains ont causé une perforation de l'intestin, ont été observés chez quelques patients (voir la section [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 Sandoz Deferasirox et entreprendre rapidement des examens supplémentaires et un traitement si un effet indésirable grave de nature digestive est soupçonné.

On doit faire preuve de prudence chez les patients qui prennent Sandoz Deferasirox en association avec des médicaments ayant un potentiel ulcérogène connu, tels que les AINS, les corticostéroïdes ou les bisphosphonates administrés par voie orale, de même que chez les patients qui reçoivent des anticoagulants (voir la section [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

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

## Hématologique

Des cas de cytopénie (rapportés spontanément ou durant les essais cliniques) sont survenus après la commercialisation de déférasirox. Dans la plupart des cas, les patients étaient déjà atteints de troubles hématologiques souvent liés à l'insuffisance médullaire (voir la section [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)). Le lien entre ces cas de cytopénie et l'emploi de Sandoz Deferasirox n'a pas été établi. Conformément aux normes en matière de traitement clinique de tels troubles hématologiques, une formule sanguine complète (FSC) doit être obtenue avant le début du traitement et il faut effectuer une numération globulaire régulièrement durant le traitement. En présence de cytopénie inexpliquée, on doit envisager l'interruption du traitement par Sandoz Deferasirox. Le traitement peut être repris une fois la cause de la cytopénie élucidée.

## Hépatique/biliaire/pancréatique

L'emploi de Sandoz Deferasirox n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (catégorie C de Child-Pugh; voir les sections [4.1 Considérations posologiques](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE ; Populations et états pathologiques particuliers](#)). Des élévations du taux sérique de transaminases (> 5 fois la LSN) ont été observées chez 40 patients (6,1 % ; 40/652) qui recevaient déférasirox dans le cadre de 4 études d'homologation. Le taux sérique de transaminases était > 5 fois plus élevé que la LSN au départ chez 6 de ces 40 patients. Chez 25 de ces 40 patients, le taux initial de transaminases était supérieur à la LSN, mais < 5 fois plus élevé que la LSN.

Des taux de transaminases s'élevant à plus de 10 fois la LSN 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 déférasirox ont été signalés chez 21,1 % et 11,9 % des patients, respectivement. Ces épisodes ont commandé une réduction de la dose de déférasirox ou une interruption du traitement chez environ 12 % des patients, et 2,7 % des patients ont dû abandonner le traitement.

Depuis la commercialisation de 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 de 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 souffrant de comorbidités importantes, notamment une cirrhose du foie et une défaillance de plusieurs organes ; certains de ces cas se sont révélés mortels. Aucun cas d'insuffisance hépatique n'est apparu chez des patients dont la fonction hépatique était normale au départ, et aucun cas n'est apparu chez des patients n'ayant aucune autre complication liée à leur affection sous-jacente ou pouvant mettre leur vie en jeu.

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

Des cas de lésion et d'insuffisance hépatique aiguë, parfois mortels, sont survenus chez des enfants traités par 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 de déplétion volémique. Il faut interrompre le traitement par Sandoz Deferasirox lorsqu'une lésion hépatique ou rénale aiguë est soupçonnée et en cas de déplétion volémique. Les fonctions hépatique et rénale doivent être évaluées plus fréquemment chez les enfants recevant Sandoz Deferasirox en doses allant de 20 à 40 mg/kg/jour et quand le taux de fer approche la normale. Il faut utiliser la dose minimale efficace pour atteindre et maintenir un taux de fer faible (voir la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

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

### **Immunitaire**

De rares réactions d'hypersensibilité graves (comme l'anaphylaxie et l'œdème de Quincke) sont survenues durant l'emploi de déférasirox ; ces réactions se sont manifestées au cours du premier mois de traitement dans la majorité des cas (voir la section [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)). Advenant une réaction d'hypersensibilité, il faut cesser l'emploi de Sandoz Deferasirox et administrer le traitement qui s'impose. Sandoz Deferasirox ne doit pas être administré de nouveau aux patients qui ont déjà eu une réaction d'hypersensibilité au déférasirox, étant donné le risque de choc anaphylactique.

### **Surveillance et tests de laboratoire**

Il faut surveiller la fonction rénale plus fréquemment chez les patients atteints d'une maladie rénale ou d'une baisse de la fonction rénale préexistantes. Les fonctions hépatique et rénale doivent être évaluées plus fréquemment en présence de déplétion volémique chez les patients recevant une dose de Sandoz Deferasirox allant de 20 à 40 mg/kg/jour quand le taux de fer approche la plage normale (voir la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Ferritine sérique : On doit mesurer le taux sérique de ferritine 1 fois par mois pour vérifier la réponse au traitement et l'éventualité d'une chélation excessive du fer, bien que le coefficient de corrélation entre le taux sérique de ferritine et la 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 l'interruption temporaire de l'administration de Sandoz Deferasirox. Il est recommandé de surveiller de plus près le taux sérique de ferritine ainsi que les fonctions rénale et hépatique durant les périodes où de fortes doses sont administrées, ainsi que lorsque le taux sérique de ferritine est proche de la plage des valeurs cibles. Une réduction de la dose peut être envisagée

pour prévenir une chélation excessive.

Comme avec d'autres traitements par un chélateur du fer, le risque d'effet toxique attribuable à déférasirox peut être augmenté lorsque cet agent est administré de manière indue à des patients dont la surcharge en fer est peu importante ou dont le taux sérique de ferritine n'est que légèrement élevé (voir la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

**Fonction rénale :** Il faut évaluer les fonctions rénales glomérulaires et tubulaires avant de démarrer le traitement ou d'augmenter la dose et pendant le traitement. Il est recommandé d'évaluer deux fois la créatinine sérique et la clairance de la créatinine avant de démarrer le traitement. La surveillance hebdomadaire de la créatinine sérique et de la clairance de la créatinine est recommandée au cours du premier mois suivant le début ou la modification du traitement, et une surveillance mensuelle est recommandée par la suite. Le dépistage de la protéinurie doit être effectué tous les mois (voir la section Rénal ci-dessous).

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

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

**Oreilles :** Des troubles de l'audition (perte auditive en hautes fréquences, baisse de l'acuité auditive) ont été signalés pendant le traitement par déférasirox (voir la section [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Il est recommandé de procéder à un examen de l'audition avant le début du traitement par Sandoz Déferasirox et périodiquement par la suite.

### **Ophthalmologique**

Des troubles de la vue (opacité du cristallin, cataractes prématurées, maculopathies) ont été signalés pendant le traitement par déférasirox (voir la section [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 Sandoz Déferasirox et périodiquement par la suite.

### **Rénal**

Déférasirox n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Le traitement par 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 ; le médicament doit donc être administré avec

prudence chez les patients qui présentent un taux sérique de créatinine élevé (voir la section [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Des patients qui recevaient déférasirox ont subi des hausses du taux sérique de créatinine proportionnelles à la dose. Des élévations du taux de créatinine supérieures à 33 % lors d'au moins 2 visites consécutives faisant suite à la visite de départ se sont produites plus souvent chez les patients qui recevaient déférasirox que chez ceux qui recevaient la déféroxamine (38 % vs 14 %, respectivement) dans le cadre de l'essai 0107. Au sein de cette population de patients atteints de thalassémie  $\beta$ , 94 % des cas d'élévations du taux de créatinine sont demeurés dans la distribution normale. Conformément aux directives sur l'adaptation posologique, on a dû procéder à une réduction de la dose chez le tiers des patients affichant une hausse du taux sérique de créatinine. Chez la majorité des patients qui ont fait l'objet d'une réduction de la dose, le taux sérique de créatinine n'est pas revenu aux valeurs de départ ; chez 60 % des patients ayant subi une réduction de la dose, le taux sérique de créatinine est demeuré élevé (> 33 %), mais stable (voir la section [8.4 Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, biochimiques et autres données quantitatives](#)).

Sandoz Deferasirox 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. À l'analyse des données regroupées issues d'essais cliniques réunissant 158 enfants qui avaient reçu déférasirox, on a détecté un taux plus élevé d'événements rénaux indésirables chez les patients recevant des doses supérieures à 25 mg/kg/jour, tandis que leurs taux sériques de ferritine étaient inférieurs à 1000 mcg/L (ces patients recevaient des doses élevées alors que leur taux de fer corporel se trouvait dans la plage cible ou constamment en dessous de cette plage, situation qui est déconseillée; voir la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Le risque d'effet toxique attribuable à Sandoz Deferasirox peut augmenter quand cet agent est administré en doses 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. Il faut utiliser la dose minimale efficace afin d'obtenir et de préserver un faible taux de fer corporel (voir la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Les maladies aiguës entraînant une déplétion volémique et une 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 l'augmentation de l'exposition à Sandoz Deferasirox, en particulier chez les patients les plus jeunes dont la surface corporelle est typique de patients de moins de 7 ans. Cela peut entraîner un cycle d'aggravation de la fonction rénale et des augmentations supplémentaires de l'exposition à Sandoz Deferasirox à moins que la dose soit réduite ou le traitement, interrompu.

Des cas d'insuffisance rénale aiguë (dont certains se sont révélés mortels) sont survenus après la commercialisation de déférasirox. On a signalé de rares cas d'insuffisance rénale aiguë nécessitant une dialyse. Chez les patients qui sont décédés, il est impossible d'exclure entièrement le rôle de déférasirox dans l'atteinte rénale, même si le décès de ces patients déjà gravement atteints pourrait être imputé à d'autres maladies sous-jacentes. L'amélioration de l'état des patients observée dans la plupart des cas non mortels après l'arrêt du traitement

incite à croire que déférasirox a pu contribuer aux cas mortels (voir la section [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)).

Il faut évaluer les fonctions rénales glomérulaires et tubulaires avant de démarrer le traitement ou d'augmenter la dose. Il est recommandé d'évaluer deux fois la créatinine sérique et la clairance de la créatinine avant le début du traitement, puis toutes les semaines durant le premier mois suivant le début ou la modification du traitement, et tous les mois par la suite. Le risque de complications peut être plus grand en présence de maladie rénale préexistante ou durant l'emploi de produits médicaux qui réduisent la fonction rénale. Il faut également s'assurer que le patient soit toujours bien hydraté (voir la section [4.1 Considérations posologiques](#)). Chez l'enfant atteint d'une maladie aiguë pouvant causer une déplétion volémique (p. ex., vomissements, diarrhée, réduction prolongée de l'apport alimentaire par voie orale), il faut suspendre le traitement par Sandoz Deferasirox et évaluer la fonction rénale plus souvent. Il faut corriger tout déficit liquidien sans tarder afin d'éviter une atteinte rénale. S'il y a lieu, la reprise du traitement sera fondée sur les résultats de l'évaluation de la fonction rénale, après la normalisation de l'apport alimentaire par voie orale et de la volémie. On doit envisager de réduire la dose ou d'interrompre temporairement ou définitivement le traitement en cas d'élévation du taux sérique de créatinine (voir la section [8.4 Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, biochimiques et autres données quantitatives](#)).

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

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

Il faut interrompre l'administration de Sandoz Deferasirox en cas de hausse progressive du taux sérique de créatinine au-delà de la LSN (voir la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

- Déférasirox 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. À l'analyse des données regroupées issues d'essais cliniques réunissant 158 enfants qui avaient reçu déférasirox, on a détecté un taux plus élevé d'événements rénaux indésirables chez les patients recevant des doses supérieures à 25 mg/kg/jour, tandis que leurs taux sériques de ferritine étaient inférieurs à 1000 mcg/L (dose non homologuée – ces patients recevaient des doses élevées alors que leur taux de fer corporel se trouvait dans la plage cible ou constamment en dessous de cette plage). Les maladies aiguës entraînant une déplétion volémique et une 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 l'augmentation de l'exposition à déférasirox, en particulier chez les patients les plus jeunes dont la surface corporelle est typique de patients de moins de 7 ans. Cela peut entraîner un cycle d'aggravation de la fonction rénale et des augmentations supplémentaires de l'exposition à déférasirox à moins que la dose soit réduite ou le traitement, interrompu.

- Il faut évaluer les fonctions rénales glomérulaires et tubulaires avant de démarrer le traitement ou d'augmenter la dose.
- Chez l'enfant atteint d'une maladie aiguë pouvant causer une déplétion volémique (p. ex., vomissements, diarrhée, réduction prolongée de l'apport alimentaire par voie orale), il faut suspendre le traitement par Sandoz Deferasirox et évaluer la fonction rénale plus souvent. Il faut corriger tout déficit liquidien sans tarder afin d'éviter une atteinte rénale. S'il y a lieu, la reprise du traitement sera fondée sur les résultats de l'évaluation de la fonction rénale, après la normalisation de l'apport alimentaire par voie orale et de la volémie.

## Peau

*Réactions cutanées graves* : Pendant le traitement par déférasirox, on a rapporté des réactions indésirables cutanées graves, dont des cas de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), de nécrolyse épidermique toxique et de vascularite d'hypersensibilité, de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes généraux (syndrome DRESS), qui peut menacer le pronostic vital ou être mortel, de même que de rares cas d'érythème polymorphe. Les patients doivent être informés des signes et symptômes de réactions cutanées graves et doivent faire l'objet d'une étroite surveillance. Au moindre soupçon d'une réaction cutanée grave, le traitement par Sandoz Deferasirox doit être interrompu sur-le-champ et ne pas être repris.

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

## 7.1 Populations particulières

### 7.1.1 Femmes enceintes

Aucun essai rigoureux sur déférasirox n'a été mené auprès des femmes enceintes. On ne dispose d'aucune donnée clinique sur l'exposition au médicament chez des femmes enceintes. Des études chez les animaux ont montré un certain degré de toxicité pour la reproduction sous l'effet de doses toxiques pour la femelle (voir la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE – Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)). On ignore le risque chez l'être humain. Il est donc recommandé de ne pas administrer Sandoz Deferasirox pendant la grossesse. Les femmes qui prennent un contraceptif oral pourraient tomber enceintes lors d'un traitement chélateur par déférasirox, puisque ce dernier peut diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux (voir la section [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

### 7.1.2 Femmes qui allaitent

On ignore si le déférasirox passe dans le lait maternel. Lors d'une étude menée chez des animaux, on a constaté la présence de déférasirox et de ses métabolites dans le lait maternel de rates après l'administration d'une dose orale de 10 mg/kg. La concentration du déférasirox était environ 20 fois plus élevée dans le lait de la mère que dans son plasma, de 4 à 8 heures après l'administration (voir la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE – Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)). On doit donc recommander aux femmes qui prennent Sandoz Deferasirox de ne pas allaiter.

### 7.1.3 Enfants (2 à 16 ans)

Les données sur l'innocuité et l'efficacité de déférasirox chez les enfants de 2 à 5 ans sont limitées (voir la section [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)). Dans le cadre d'études cliniques, le traitement par 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. Mais, par mesure de précaution, il est donc recommandé de surveiller régulièrement (tous les 12 mois) la prise de poids et la croissance longitudinale des enfants ainsi traités. Voir la section [1.1 Enfants](#).

Dans le cadre d'une étude d'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, rien d'inattendu n'a été observé en matière d'effets indésirables ou d'anomalies des résultats d'épreuves de laboratoire, hormis une augmentation de la fréquence des épisodes isolés de hausse du taux de transaminases soupçonnée d'être liée à déférasirox : 21,1 % et 11,9 % des enfants ont présenté une hausse des taux d'ALAT et d'ASAT, respectivement. Parmi les observations cadrant avec le profil d'innocuité connu du déférasirox, mentionnons des hausses de la créatininémie de plus de 33 % portant ce paramètre au-delà de la LSN chez 3,1 % des enfants lors de  $\geq 2$  mesures consécutives, et une élévation du taux d'ALAT portant ce paramètre à plus de 5 fois la LSN chez 4,3 % des enfants, lors de  $\geq 2$  mesures consécutives.

Sur les 242 patients dont on avait mesuré le DFGe avant et après le début de l'étude, 116 (48 %) patients ont présenté une baisse du DFGe de  $\geq 33$  % à au moins une reprise. Vingt-et-un (18 %) de ces 116 patients présentant une baisse du DFGe ont vu l'administration de leur dose interrompue, et 15 (13 %) de ces 116 patients ont bénéficié d'une baisse de leur dose dans les 30 jours. Les événements indésirables entraînant un retrait définitif de l'étude comprenaient les suivants : lésions hépatiques (n = 11), trouble rénal tubulaire (n = 1), protéinurie (n = 1), hématurie (n = 1), hémorragie digestive haute (n = 1), vomissements (n = 2), douleurs abdominales (n = 1) et hypokaliémie (n = 1).

À l'analyse des données regroupées issues d'essais cliniques réunissant 158 enfants qui avaient reçu Sandoz Deferasirox, on a détecté une fréquence plus élevée d'événements rénaux indésirables chez les patients recevant des doses supérieures à 25 mg/kg/jour, alors que leurs taux sériques de ferritine étaient inférieurs à 1000 mcg/L (ces patients recevaient des doses élevées alors que leur taux de fer corporel se trouvait dans la plage cible ou constamment en

dessous de cette plage, situation qui est déconseillée; voir la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Déférasirox a été associé à des réactions indésirables graves et mortelles chez les enfants après la commercialisation. Ces événements ont été fréquemment associés à une déplétion volémique ou à la poursuite du traitement par déférasirox en comprimés à dissoudre pour suspension orale à des doses allant de 20 à 40 mg/kg/jour alors que le taux de fer corporel était dans la plage normale ou s'en approchait (ces patients recevaient des doses élevées alors que leur taux de fer corporel se trouvait dans la plage cible ou constamment en dessous de cette plage, situation qui est déconseillée; voir la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Il faut surveiller plus fréquemment les fonctions rénale et hépatique chez les enfants en présence de facteurs de risque de toxicité rénale, y compris les épisodes de déshydratation, de fièvre et de maladie aiguë pouvant entraîner une déplétion volémique ou une baisse de la perfusion rénale. Utiliser la dose minimale efficace.

En présence de maladie aiguë pouvant causer une déplétion volémique (p. ex., vomissements, diarrhée, réduction prolongée de l'apport alimentaire par voie orale) chez un enfant atteint de surcharge en fer secondaire à des transfusions sanguines, il faut suspendre le traitement par Sandoz Deferasirox; chez un enfant atteint de surcharge en fer non secondaire à des transfusions sanguines, il faut envisager de suspendre le traitement et dans les deux cas, il faut évaluer la fonction rénale plus souvent. S'il y a lieu, la reprise du traitement sera fondée sur l'évaluation de la fonction rénale, après la normalisation de l'apport alimentaire par voie orale et de la volémie.

En présence d'une baisse de la fonction rénale, on doit évaluer le rapport bienfaits/risques lié à la poursuite du traitement par Sandoz Deferasirox. L'emploi d'autres médicaments néphrotoxiques est à éviter.

#### **7.1.4 Personnes âgées (≥ 65 ans)**

Les essais cliniques menés sur déférasirox ont regroupé 431 patients âgés de ≥ 65 ans. 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 le cadre des essais cliniques, les patients âgés ont présenté une fréquence d'effets indésirables plus élevée que les patients plus jeunes. Par conséquent, les patients âgés doivent faire l'objet d'une surveillance étroite des effets indésirables pouvant nécessiter un ajustement de la dose (voir la section [1.2 Personnes âgées](#)).

## **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

### **8.1 Aperçu des effets indésirables**

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

Les effets indésirables les plus fréquents (toutes causes confondues) signalés lors des essais thérapeutiques sur 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 dans les études cliniques**

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

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 déférasirox chez des adultes et des enfants comprennent les troubles digestifs chez environ 26 % des patients (surtout des nausées, des vomissements, de la diarrhée ou une douleur abdominale) et des éruptions cutanées chez environ 7 % des patients. De légères hausses du taux sérique de créatinine, non progressives et proportionnelles à la dose, sont survenues chez 34 % des patients (voir la section [8.4 Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, 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 déférasirox. Les élévations du taux de transaminases supérieures à 10 fois la LSN, évoquant une hépatite, ont été peu fréquentes (0,3 %). Des pertes auditives en hautes

fréquences et des opacités du cristallin (cataractes prématurées) ont été observées chez < 1 % des patients qui recevaient déférasirox (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Oreilles/nez/gorge](#) et [Ophtalmologique](#)).

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

**Tableau 4 Effets indésirables survenus chez > 5 % des patients traités par déférasirox durant l'essai A2209**

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

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

**Tableau 5 Nombre (%) de patients ayant subi des élévations du taux sérique de créatinine ou du taux de SGPT/d'ALAT durant l'essai 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 (%)
<b>Taux sérique de créatinine</b>					
Hausse du taux sérique de créatinine (> 33 % par rapport au taux initial et > la LSN lors d'au moins 2 visites consécutives après la visite initiale)	0 (0,0)	3 (5,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Taux de SGPT/d'ALAT</b>					
Taux de SGPT/d'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 déférasirox (déférasirox) lors des essais thérapeutiques chez des adultes et des enfants souffrant de thalassémie  $\beta$  (n = 421), d'anémies rares (n = 99) et d'anémie falciforme (n = 132). On compte, au sein de cette population, 46 % d'hommes, 70 % de sujets de race blanche et 292 patients âgés de  $\leq 16$  ans, tandis que 89 % des patients atteints d'anémie falciforme étaient de race noire. Au total, 94 % des patients souffrant de thalassémie  $\beta$ , 70 % des patients souffrant d'anémies rares et 86 % des patients atteints d'anémie falciforme ont reçu le traitement pendant  $\geq 48$  semaines.

Le Tableau 6 présente les effets indésirables – toutes causes confondues – qui sont survenus chez > 5 % des patients dans l'un ou l'autre groupe de traitement lors de l'essai principal 0107 sur l'efficacité du produit au cours duquel 296 patients atteints de thalassémie  $\beta$  ont reçu déférasirox et 290 patients, la déféroxamine à titre de traitement comparatif actif. Les effets indésirables les plus souvent responsables d'une interruption du traitement, d'un ajustement posologique ou de l'abandon du traitement étaient les éruptions cutanées, les troubles digestifs, les infections de même que les élévations des taux de créatinine et de transaminases (voir la section [8.4 Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, biochimiques et autres données quantitatives](#)). Sept patients ont abandonné le traitement en raison d'effets indésirables ayant un lien soupçonné avec déférasirox.

**Tableau 6 Effets indésirables survenus chez > 5 % des patients atteints de thalassémie  $\beta$  lors de l'essai comparatif**

Terme de prédilection	déférasirox N = 296 n (%)	Déféroxamine N = 290 n (%)
Fièvre	56 (18,9)	69 (23,8)
Céphalées	47 (15,9)	59 (20,3)
Douleur abdominale	41 (13,9)	28 (9,7)
Toux	41 (13,9)	55 (19,0)
Rhinopharyngite	39 (13,2)	42 (14,5)
Diarrhée	35 (11,8)	21 (7,2)
Hausse du taux de créatinine <sup>1</sup>	33 (11,1)	0 (0)
Grippe	32 (10,8)	29 (10,0)
Nausées	31 (10,5)	14 (4,8)
Douleur laryngopharyngienne	31 (10,5)	43 (14,8)
Vomissements	30 (10,1)	28 (9,7)
Infection des voies respiratoires	28 (9,5)	23 (7,9)
Bronchite	27 (9,1)	32 (11,0)
Éruption cutanée	25 (8,4)	9 (3,1)
Douleur abdominale haute	23 (7,8)	15 (5,2)
Pharyngite	23 (7,8)	30 (10,3)
Arthralgie	22 (7,4)	14 (4,8)
Amygdalite aiguë	19 (6,4)	15 (5,2)
Fatigue	18 (6,1)	14 (4,8)
Rhinite	18 (6,1)	22 (7,6)
Dorsalgie	17 (5,7)	32 (11,0)
Infection de l'oreille	16 (5,4)	7 (2,4)
Urticaire	11 (3,7)	17 (5,9)

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

Le Tableau 7 présente les effets indésirables – toutes causes confondues – qui sont survenus chez plus de 1 % de l'ensemble des patients atteints de thalassémie  $\beta$  réunis, en fonction de la dose administrée. Les effets indésirables les plus souvent signalés ont été la douleur abdominale, la fièvre et les céphalées. Dans le groupe qui recevait la dose de 30 mg/kg, les effets indésirables rapportés les plus souvent ont été la douleur abdominale, la diarrhée et l'élévation du taux sérique de créatinine. Les éruptions cutanées et l'élévation du taux d'ALAT ont été les seuls effets indésirables ayant mené à l'abandon du traitement.

**Tableau 7 Effets indésirables les plus fréquemment signalés (> 1 % de l'ensemble des patients) chez les patients atteints de thalassémie  $\beta$ , par dose administrée**

	déférasirox 10 mg/kg N = 143	déférasirox 20 mg/kg N = 106	déférasirox 30 mg/kg N = 172	Ensemble des patients N = 421
	Total	Total	Total	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Douleur abdominale	38 (26,6)	21 (19,8)	41 (23,8)	100 (23,8)

**Tableau 7 Effets indésirables les plus fréquemment signalés (> 1 % de l'ensemble des patients) chez les patients atteints de thalassémie  $\beta$ , par dose administrée**

	déférasirox 10 mg/kg N = 143	déférasirox 20 mg/kg N = 106	déférasirox 30 mg/kg N = 172	Ensemble des patients N = 421
	Total	Total	Total	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Fièvre	47 (32,9)	31 (29,2)	20 (11,6)	98 (23,3)
Céphalées	37 (25,9)	20 (18,9)	26 (15,1)	83 (19,7)
Toux	38 (26,6)	17 (16,0)	25 (14,5)	80 (19,0)
Diarrhée	24 (16,8)	9 (8,5)	37 (21,5)	70 (16,6)
Rhinopharyngite	23 (16,1)	16 (15,1)	20 (11,6)	59 (14,0)
Vomissements	28 (19,6)	12 (11,3)	18 (10,5)	58 (13,8)
Éruption cutanée	12 (8,4)	10 (9,4)	30 (17,4)	52 (12,4)
Nausées	11 (7,7)	11 (10,4)	28 (16,3)	50 (11,9)
Hausse du taux de créatinine <sup>1</sup>	2 (1,4)	13 (12,3)	34 (19,8)	49 (11,6)
Douleur laryngée	20 (14,0)	12 (11,3)	17 (9,9)	49 (11,6)
Pharyngite	28 (19,6)	9 (8,5)	10 (5,8)	47 (11,2)
Grippe	19 (13,3)	12 (11,3)	13 (7,6)	44 (10,5)
Rhinite	28 (19,6)	8 (7,5)	6 (3,5)	42 (10,0)
IVRS <sup>2</sup>	9 (6,3)	8 (7,5)	24 (14,0)	41 (9,7)
Bronchite	7 (4,9)	9 (8,5)	20 (11,6)	36 (8,6)
Arthralgie	13 (9,1)	8 (7,5)	13 (7,6)	34 (8,1)
Dorsalgie	9 (6,3)	16 (15,1)	9 (5,2)	34 (8,1)
Constipation	9 (6,3)	6 (5,7)	12 (7,0)	27 (6,4)
Fatigue	7 (4,9)	6 (5,7)	13 (7,6)	26 (6,2)
Infection de l'oreille	13 (9,1)	7 (6,6)	3 (1,7)	23 (5,5)
Amygdalite	8 (5,6)	7 (6,6)	6 (3,5)	21 (5,0)
Douleur post- interventionnelle	2 (1,4)	8 (7,5)	10 (5,8)	20 (4,8)
Amygdalite aiguë	2 (1,4)	6 (5,7)	11 (6,4)	19 (4,5)
Asthénie	8 (5,6)	7 (6,6)	4 (2,3)	19 (4,5)
Gastroentérite	8 (5,6)	6 (5,7)	5 (2,9)	19 (4,5)
Douleur thoracique	2 (1,4)	8 (7,5)	8 (4,7)	18 (4,3)
Otalgie	3 (2,1)	5 (4,7)	4 (2,3)	12 (2,9)
Palpitations	1 (0,7)	4 (3,8)	7 (4,1)	12 (2,9)
Tachycardie	5 (3,5)	4 (3,8)	3 (1,7)	12 (2,9)
Réaction à une transfusion	7 (4,9)	3 (2,8)	2 (1,2)	12 (2,9)
Urticaire	3 (2,1)	4 (3,8)	5 (2,9)	12 (2,9)
Dyspepsie	4 (2,8)	3 (2,8)	4 (2,3)	11 (2,6)
Douleur aux membres	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)

**Tableau 7 Effets indésirables les plus fréquemment signalés (> 1 % de l'ensemble des patients) chez les patients atteints de thalassémie  $\beta$ , par dose administrée**

	déférasirox 10 mg/kg N = 143	déférasirox 20 mg/kg N = 106	déférasirox 30 mg/kg N = 172	Ensemble des patients N = 421
	Total	Total	Total	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
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)
Adénopathie	2 (1,4)	1 (0,9)	3 (1,7)	6 (1,4)
Myalgie	1 (0,7)	1 (0,9)	4 (2,3)	6 (1,4)
Pharyngite streptococcique	3 (2,1)	3 (2,8)	0	6 (1,4)
Protéinurie	1 (0,7)	1 (0,9)	4 (2,3)	6 (1,4)
Éruption maculopapuleuse	0	3 (2,8)	3 (1,7)	6 (1,4)
Allergie saisonnière	0	1 (0,9)	5 (2,9)	6 (1,4)
Inconfort abdominal	1 (0,7)	0	4 (2,3)	5 (1,2)
Contusion	2 (1,4)	0	3 (1,7)	5 (1,2)
Cystite	1 (0,7)	1 (0,9)	3 (1,7)	5 (1,2)
Selles fréquentes	1 (0,7)	1 (0,9)	3 (1,7)	5 (1,2)
Œdème périphérique	0	2 (1,9)	3 (1,7)	5 (1,2)

**Tableau 7 Effets indésirables les plus fréquemment signalés (> 1 % de l'ensemble des patients) chez les patients atteints de thalassémie  $\beta$ , par dose administrée**

	déférasirox 10 mg/kg N = 143	déférasirox 20 mg/kg N = 106	déférasirox 30 mg/kg N = 172	Ensemble des patients N = 421
	Total	Total	Total	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Infection des voies respiratoires	1 (0,7)	1 (0,9)	3 (1,7)	5 (1,2)
Syncope	2 (1,4)	2 (1,9)	1 (0,6)	5 (1,2)
Infection virale	1 (0,7)	1 (0,9)	3 (1,7)	5 (1,2)
<sup>1</sup> Hausse supérieure à 33 % par rapport aux valeurs initiales moyennes				
<sup>2</sup> Infection des voies respiratoires supérieures				

### Analyse groupée des données issues des essais cliniques chez l'enfant

On a fait porter 28<sup>ne</sup> analyse de cas-témoins emboîtés sur un jeu de données groupées issues d'essais cliniques portant sur le déférasirox chez l'enfant afin d'évaluer les effets de la dose et du taux sérique de ferritine, séparément et conjointement, sur la fonction rénale. Chez 1213 enfants (âgés 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 m<sup>2</sup>) et 621 témoins appariés ayant une fonction rénale normale (DFGe > 120 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) ont été identifiés. Les principaux résultats étaient les suivants :

- Un risque accru de 26 % de lésion rénale aiguë a été observé avec chaque augmentation de 5 mg/kg de la dose quotidienne de déférasirox en comprimés à dissoudre pour suspension orale à partir de la dose de 20 mg/kg/jour (IC à 95 % : 1,08-1,48).
- Un risque accru de 25 % de lésion rénale aiguë a été observé avec chaque baisse de 250 mcg/L du taux de ferritine sérique à partir de la dose de 1250 mcg/L (IC à 95 % : 1,01-1,56).
- Parmi les enfants ayant un taux sérique de ferritine < 1000 mcg/L, ceux ayant reçu une dose de déférasirox en comprimés à dissoudre pour suspension orale > 30 mg/kg/jour étaient exposés à un plus grand risque de lésion rénale aiguë (rapport de cotes = 4,47, IC à 95 % : 1,25-15,95), compatible avec une chélation excessive, que ceux ayant reçu des doses moins élevées.

En outre, une analyse des événements indésirables par cohorte a porté sur les données groupées issues des essais cliniques menés chez l'enfant et portant sur le déférasirox. Chez les enfants ayant reçu une dose de déférasirox en comprimés à dissoudre pour suspension orale > 25 mg/kg/jour alors que leur taux sérique de ferritine était < 1000 mcg/L (n = 158; ces patients recevaient des doses élevées alors que leur taux de fer corporel se trouvait dans la plage cible ou constamment en dessous de cette plage, situation qui est déconseillée; voir la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)), la fréquence des événements indésirables rénaux était 6 fois plus élevée (rapport des taux d'incidence = 6,00, IC à 95 % : 1,75-21,36) et la fréquence des interruptions du traitement, 2 fois plus élevée (rapport des taux d'incidence = 2,06, IC à

95 % : 1,33-3,17), que pendant la période précédant la survenue simultanée de ces critères. Les événements indésirables d'intérêt particulier (cytopénie, troubles rénaux, de l'audition et gastro-intestinaux) sont survenus 1,9 fois plus fréquemment lorsque ces critères sont survenus simultanément, que pendant les périodes précédentes (rapport des taux d'incidence = 1,91, IC à 95 % : 1,05-3,48).

### **8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques**

Voici la liste des effets indésirables peu courants (<1 %) observés au cours des essais cliniques et qu'on considère comme liés à déférasirox:

*Cardiovasculaire* : Allongement de l'intervalle QT<sup>1</sup>

*Troubles généraux* : Fièvre, œdème, fatigue

*Oreilles/nez/gorge* : Surdité

*Ophthalmologique* : Cataractes, maculopathie, névrite optique

*Gastro-intestinal* : Ulcère duodénal, ulcère gastrique (y compris de multiples ulcères), gastrite, hémorragie digestive, œsophagite

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

*Système nerveux* : Étourdissements

*Troubles mentaux* : Anxiété, troubles du sommeil

*Troubles rénaux et urinaires* : Trouble rénal tubulaire (syndrome de Fanconi)

*Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux* : Douleurs pharyngolaryngées

*Troubles de la peau et du tissu cutané* : Anomalies de la pigmentation, érythème polymorphe

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

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

### **8.4 Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, biochimiques et autres données quantitatives**

#### **Conclusions de l'essai clinique**

Lors de l'essai comparatif 0107, 113 patients ayant reçu déférasirox ont présenté des élévations non progressives du taux sérique de créatinine supérieures à 33 % par rapport aux valeurs de départ (Tableau 8). On a dû réduire la dose chez 25 de ces patients. Les hausses du taux sérique de créatinine semblaient proportionnelles à la dose. Chez les 17 patients dont le taux de SGPT/ALAT était > 5 fois plus élevé que la LSN lors de visites consécutives, un seul a abandonné le traitement par déférasirox. Un patient a subi une hausse du taux de transaminases > 10 fois la LSN; son taux de transaminases est revenu à la normale lors de l'interruption du traitement, mais a significativement augmenté de nouveau lors de la reprise du traitement. Les hausses du

taux de transaminases n'ont pas semblé proportionnelles à la dose, et la plupart de ces patients présentaient un taux de transaminases élevé avant le début du traitement par déférasirox.

**Tableau 8 Nombre (%) de patients ayant subi des élévations du taux de SGPT/ALAT ou du taux sérique de créatinine lors de l'essai 0107**

Paramètre de laboratoire	déférasirox N = 296 n (%)	Déféroxamine N = 290 n (%)
<b>Taux sérique de créatinine</b>		
Nombre de patients dont le taux de créatinine a augmenté de > 33 %, mais < LSN, lors d'au moins 2 visites consécutives après la visite initiale	106 (35,8)	40 (13,8)
Nombre de patients dont le taux de créatinine a augmenté de > 33 % et > LSN lors d'au moins 2 visites consécutives après la visite initiale	7 (2,4)	1 (0,3)
<b>Taux de SGPT/d'ALAT</b>		
Nombre de patients dont le taux de SGPT/d'ALAT était > 5 x la LSN lors d'au moins 2 visites après la visite initiale	8 (2,7)	2 (0,7)
Nombre de patients dont le taux de SGPT/d'ALAT était > 5 x la LSN lors d'au moins 2 visites consécutives après la visite initiale	17 (5,7)	5 (1,7)

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

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

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

## 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

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

Depuis le lancement de 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 se sont révélés mortels) sont survenus après la commercialisation de déférasirox. Rarement, une néphrite interstitielle confirmée par biopsie a également été signalée. Insuffisance rénale aiguë (surtout élévation du taux sérique de créatinine portant la créatininémie à au moins 2 fois la LSN, s'abaissant habituellement à l'arrêt du traitement), hématurie, nécrose tubulaire rénale. Des cas de tubulopathie rénale ont été signalés chez des patients traités par déférasirox. La majorité de ces patients étaient des enfants et des adolescents atteints de thalassémie  $\beta$  qui avaient un taux sérique de ferritine < 1500  $\mu\text{g/L}$ .

### *Troubles de la peau et du tissu sous-cutané*

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

### *Troubles du système immunitaire*

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

### *Troubles gastro-intestinaux*

Ulcère duodéal, ulcère gastrique, hémorragie digestive, perforation gastro-intestinale

### *Troubles des systèmes sanguin et lymphatique*

Agranulocytose, neutropénie, thrombocytopenie et anémie aggravée

Une hypocalcémie a été signalée pendant le traitement par déférasirox.

### *Hépatique/biliaire/pancréatique*

Insuffisance hépatique

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.4 Interactions médicament-médicament

**Emploi avec d'autres chélateurs du fer :** L'innocuité de 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 de déférasirox et d'antiacides à base d'aluminium n'a pas fait l'objet d'étude formelle. Bien que l'affinité du déférasirox envers l'aluminium soit plus faible qu'envers le fer, Sandoz Deferasirox ne doit pas être pris avec des antiacides à base d'aluminium (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

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

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

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

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

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

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

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

**Emploi avec la vitamine C :** L'administration concomitante de déférasirox et de vitamine C n'a pas fait l'objet d'étude formelle. Pendant les essais cliniques, les patients ont été autorisés à prendre des doses de vitamine C pouvant atteindre 200 mg, sans que cela n'ait de conséquences néfastes. Cela dit, on ne doit pas administrer de doses élevées de vitamine C.

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

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

## 9.5 Interactions médicament-aliment

L'exposition (ASC) au déférasirox augmente quand cet agent est pris avec des aliments (voir la section [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)). Sandoz Deferasirox doit être pris à jeun, au moins 30 minutes avant le premier repas de la journée, de préférence à la même heure chaque jour (voir la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

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

## 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

## 9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Les interactions entre déférasirox et le gallium (agent de contraste) n'ont pas été étudiées. On sait que la déféroxamine (un autre chélateur du fer) peut altérer les résultats de l'imagerie au gallium 67 en raison de la chélation du gallium 67. On recommande donc l'interruption de l'administration de Sandoz Deferasirox au moins 5 jours avant la scintigraphie au gallium 67.

# 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

## 10.1 Mode d'action

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

## 10.2 Pharmacodynamie

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

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

sérique de ferritine, tout en produisant un bilan de fer neutre chez des patients qui recevaient des transfusions occasionnelles ou des transfusions d'échange.

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

Électrophysiologie cardiaque : L'effet de doses de 20 et de 40 mg/kg de déférasirox sur l'intervalle QT a été évalué dans le cadre d'un essai à double insu, avec répartition aléatoire et groupes parallèles, portant sur une dose unique et comprenant un placebo et un agent de comparaison actif (moxifloxacine à 400 mg) chez 182 volontaires sains des 2 sexes âgés de 18 à 65 ans. Aucun signe d'allongement 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 de déférasirox à long terme.

Chez les patients qui avaient un dépôt de fer cardiaque (IRM : T2\* < 20 ms), le traitement par déférasirox a éliminé le fer cardiaque, comme l'a démontré l'amélioration graduelle des valeurs du T2\* au cours des 3 années d'observation. Par ailleurs, chez les patients sans dépôt de fer cardiaque, déférasirox a permis d'éviter un dépôt cliniquement notable de fer cardiaque (maintien d'un T2\* > 20 ms) durant jusqu'à 1 an d'observation, malgré d'importants antécédents de transfusion.

### 10.3 Pharmacocinétique

#### Absorption

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

L'exposition totale (ASC) était environ doublée lorsque le médicament était pris avec un petit-déjeuner riche en matières grasses (contenu en matières grasses > 50 % des calories) et augmentait d'environ 50 % lorsqu'il était pris avec un petit-déjeuner standard. La biodisponibilité (ASC) du déférasirox était modérément augmentée lorsqu'il était pris 30 minutes avant un repas à teneur normale en matières grasses (augmentation de 25 %) ou à teneur élevée en matières grasses (augmentation de 13 %). Sandoz Deferasirox doit donc être pris à jeun, au moins 30 minutes avant de manger le premier repas de la journée, de préférence à la même heure chaque jour (voir la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

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

### **Distribution**

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

### **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'être humain (environ 8 %). On ne note aucun signe d'induction ni d'inhibition des isoenzymes du cytochrome P450 (CYP1A1, CYP1A2 et CYP2D6) à toutes les doses thérapeutiques. Une étude in vitro n'a montré aucune inhibition de la biotransformation du déférasirox par l'hydroxyurée. Le déférasirox subit un recyclage entérohépatique.

### **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.

### **Populations et états pathologiques particuliers**

- **Enfants** : Chez les jeunes enfants (2 à 5 ans), l'exposition globale à déférasirox était moins élevée d'environ 50 % que chez les adultes. Les patients de ce groupe d'âge peuvent avoir besoin d'une dose d'entretien plus élevée que les adultes (voir la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION; 7.1.3 Enfants](#)).
- **Personnes âgées** : Le comportement pharmacocinétique de déférasirox n'a pas été étudié chez les personnes âgées. Il convient d'employer déférasirox avec prudence chez le patient âgé, en raison de la fréquence plus élevée d'altérations de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, de maladies concomitantes ou de traitements pharmacologiques concomitants. Il est essentiel de modifier la posologie de façon appropriée et d'assurer le suivi du traitement, car les résultats d'essais cliniques incitent à penser que la fréquence des effets indésirables est plus élevée chez les patients âgés que les patients plus jeunes (voir la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION; 7.1.4 Personnes âgées](#)).
- **Sexe** : La clairance apparente du déférasirox est modérément moins élevée chez les femmes (de 17,5 %) que chez les hommes (voir la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

- **Insuffisance hépatique** : L'ASC moyenne de déférasirox chez 6 sujets atteints d'insuffisance hépatique légère (catégorie A de Child-Pugh) a augmenté de 16 % par rapport à celle qui a été observée chez 6 sujets dont la fonction hépatique était normale, alors que l'ASC moyenne de déférasirox chez 6 sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée (catégorie B de Child-Pugh) s'est accrue de 76 % comparativement à celle qui a été observée chez 6 sujets dont la fonction hépatique était normale. La C<sub>max</sub> moyenne du déférasirox chez les sujets souffrant d'insuffisance hépatique légère ou modérée a augmenté de 22 % par rapport aux résultats obtenus chez les sujets dont la fonction hépatique était normale (voir les sections [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [4.1 Considérations posologiques](#)). L'efficacité de déférasirox n'a pas été étudiée au cours de l'évaluation pharmacocinétique menée chez des sujets présentant une atteinte hépatique.
- **Insuffisance rénale** : L'emploi de déférasirox n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Il est recommandé d'évaluer la fonction rénale avant d'amorcer le traitement ou d'augmenter la dose et pendant le traitement (voir les sections [2 CONTRE-INDICATIONS](#); [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#); et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#); [Rénal](#)).

## 11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver à la température ambiante (de 15 à 30 °C). Protéger de l'humidité.  
Conserver dans l'emballage d'origine. Garder en lieu sûr, hors de la portée des enfants et des animaux de compagnie.

## 12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

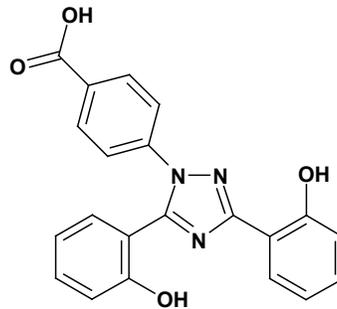
## PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

### 13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Nom propre :	déférasirox
Nom chimique :	acide 4-[3,5-bis(2-hydroxyphényl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]benzoïque
Formule moléculaire et masse moléculaire :	C <sub>21</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> ; 373,37

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : *Présentation physique* : poudre blanche à jaune pâle

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

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

## 14 ÉTUDES CLINIQUES

### 14.1 Plan et caractéristiques démographiques de l'étude

#### Thalassémie $\beta$ et hémossidérose transfusionnelle

L'essai 0107 était un essai ouvert de phase III, multicentrique, avec répartition aléatoire, d'une durée de 1 an, comportant un traitement de comparaison actif. Il opposait les comprimés de déférasirox pour suspension orale à la déféroxamine chez des patients souffrant de thalassémie  $\beta$  et d'hémossidérose transfusionnelle. Des patients âgés d'au moins 2 ans ont été répartis au hasard selon un schéma 1: 1 pour recevoir soit le déférasirox en comprimés pour suspension orale par voie orale à des doses de départ de 5, 10, 20 ou 30 mg/kg, 1 fois par jour, ou DESFERAL<sup>MD1</sup> (déféroxamine) par voie sous-cutanée à des doses de départ de 20 à 60 mg/kg, au moins 5 jours sur 7, en fonction de la CHF initiale (2 à 3, > 3 à 7, > 7 à 14 et > 14 mg Fe/g poids sec [ps]). Les patients du groupe déféroxamine dont la CHF était inférieure à 7 mg Fe/g ps étaient autorisés à continuer à prendre leur dose de déféroxamine habituelle, même si celle-ci était parfois plus élevée que la dose stipulée dans le protocole. Par conséquent, le rapport entre les doses de comprimés de déférasirox pour suspension orale et de déféroxamine pour les 2 strates de CHF les plus basses était disproportionnellement faible (1:4), comparativement aux 2 strates de CHF les plus élevées (1:2). Au total, 586 patients ont été répartis au hasard et traités (dont 154 patients de moins de 16 ans) et ont reçu les comprimés de déférasirox pour suspension orale (296 patients) ou la déféroxamine (290 patients). On n'a noté aucune différence majeure quant aux caractéristiques démographiques initiales entre les groupes. Dans les 2 groupes, plus de 97 % des patients avaient déjà reçu un chélateur. Environ les deux tiers des patients de chaque groupe présentaient une surcharge en fer massive (CHF > 7 mg Fe/g ps au départ).

#### Anémies chroniques et hémossidérose transfusionnelle

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

---

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

## Anémie falciforme et hémosidérose transfusionnelle

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

Les caractéristiques démographiques intéressantes pour ces essais sont présentées dans le **Tableau 9** et le **Tableau 10**.

**Tableau 9** Résumé des caractéristiques démographiques des patients des essais cliniques sur la surcharge en fer chronique

N° de l'essai	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen ± ET (plage)	Sexe H/F
0107	Essai ouvert de phase III, avec répartition aléatoire et traitement de comparaison actif	Dose de déférasirox pour suspension orale fondée sur la CHF <sup>†</sup> initiale : 5, 10, 20 ou 30 mg/kg dose de DFO fondée sur la CHF <sup>†</sup> 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 %)

**Tableau 9 Résumé des caractéristiques démographiques des patients des essais cliniques sur la surcharge en fer chronique**

N° de l'essai	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen ± ET (plage)	Sexe H/F
0108	Essai ouvert de phase II, non comparatif, sur l'efficacité et l'innocuité	Dose de déférasirox pour suspension orale fondée sur 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 pour suspension orale fondée sur la CHF initiale : 5, 10, 20 ou 30 mg/kg dose de DFO fondée sur 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  
Déférasirox : déférasirox  
DFO : déféroxamine  
ET : écart-type

**Tableau 10 Nombre (%) de patients traités par déférasirox, par essai (n = 652)**

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

## Résultats de l'étude

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

**Tableau 11 Taux de réussite enregistré lors de l'essai 0107 (réduction ou maintien de la CHF en fonction des valeurs de départ et non-infériorité par rapport à la déféroxamine)**

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

Déférasirox: déférasirox

DFO : déféroxamine

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

≥ 35 mg/kg). Les taux de réussite sous l'effet du déférasirox et de la déféroxamine se chiffraient à 58,6 % et à 58,9 %, respectivement. La limite inférieure de l'IC à 95 % (-10,2 %) se situait au-dessus du seuil de non-infériorité de -15 % (voir le **Tableau 11**).

On a constaté, chez les patients dont la CHF était ≥ 7 mg Fe/g ps qui recevaient de 20 à 30 mg/kg/jour de comprimés de déférasirox 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), résultat qui n'était pas statistiquement significativement différent de celui qu'on a obtenu dans le cas de la déféroxamine (-4,3 ± 5,8 mg Fe/g ps;  $p = 0,367$ ).

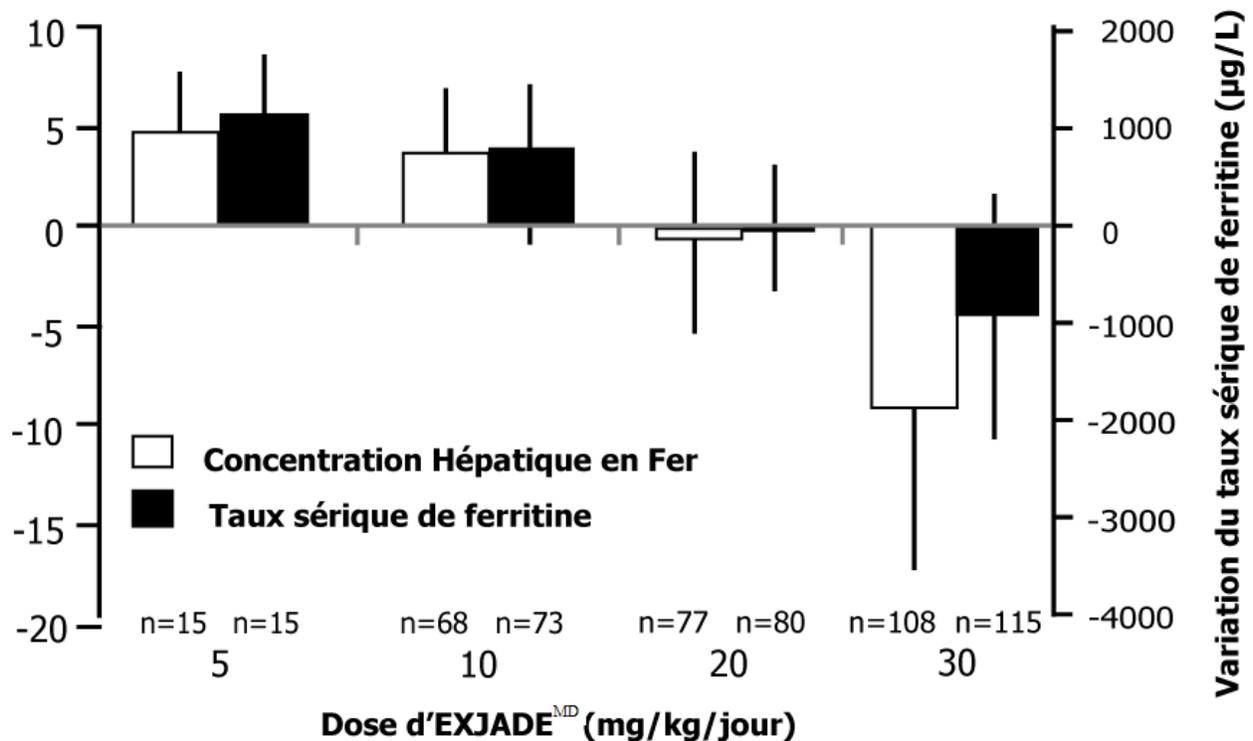
**Tableau 12 Ratio fer excrété/apport en fer et variation du taux sérique de ferritine par rapport aux valeurs de départ après 1 an de traitement lors de l'essai principal 0107 sur l'efficacité**

Dose recommandée selon le protocole (mg/kg/jour)		Dose prescrite moyenne (mg/kg/jour)		Ratio fer excrété/apport en fer		Taux sérique de ferritine (µg/L) Variation moyenne par rapport aux valeurs de départ ± ET	
Comprimés de déférasirox pour suspension orale	DFO	Comprimés de déférasirox pour suspension orale	DFO	Comprimés de déférasirox pour suspension orale Moyenne ± ET (n)	DFO Moyenne ± ET (n)	Comprimés de déférasirox pour suspension orale Moyenne ± ET (n)	DFO 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)
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)

DFO : déféroxamine; ET : écart-type

Des réductions de la CHF et du taux sérique de ferritine ont été observées sous l'effet de doses de 20 à 30 mg/kg de comprimés de déférasirox pour suspension orale. Les doses de déférasirox pour suspension orale inférieures à 20 mg/kg/jour n'ont pas montré de baisse maintenue de la CHF et du taux sérique de ferritine (Figure 1). De ce fait, on recommande une dose initiale de 20 mg/kg/jour de comprimés de déférasirox pour suspension orale (voir la section [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'essai 0107



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

L'essai 0109 avait pour objectif principal l'examen de l'innocuité et de la tolérabilité du médicament (voir la section [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Au total, 132 patients ont reçu le déférasirox et 63 patients, la déféroxamine. Lors de l'analyse intérimaire réalisée après 6 mois, on a observé des hausses proportionnelles à la dose du ratio fer excrété/apport en fer sous l'effet de doses de 5 à 30 mg/kg/jour de comprimés de déférasirox pour suspension orale. À la fin de l'essai, la variation moyenne du taux de fer hépatique dans la population de patients traités conformément au protocole-1 (PP-1), soit les patients qui avaient subi au moins une évaluation du taux de fer hépatique après le début de l'étude, était de  $-1,3$  mg Fe/g (poids sec)

chez les patients traités par déférasirox (n = 113) et de - 0,7 mg Fe/g (poids sec) chez ceux qui recevaient la déféroxamine (n = 54).

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

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

Les patients dans la cohorte de traitement de l'étude de base de 1 an avaient l'option de participer à 2 études de prolongation d'une durée de 1 an. Au cours des 3 années de traitement, on a constaté une amélioration progressive et statistiquement significative ( $p < 0,0001$ ) globale de la moyenne géométrique du T2\* cardiaque par rapport aux valeurs initiales, tant dans le sous-groupe ayant une grave surcharge cardiaque en fer – qui est associée à un risque élevé d'insuffisance cardiaque (T2\*  $> 5$  et  $< 10$  ms) – que dans le sous-groupe ayant une surcharge

cardiaque en fer allant de légère à modérée (T2\* de 10 à < 20 ms) (Tableau 13). Selon le rapport des moyennes géométriques, l'augmentation du T2\* par rapport aux valeurs initiales a été de 43 % chez tous les patients, de 37 % dans le sous-groupe ayant un T2\* > 5 et < 10 ms et de 46 % dans le sous-groupe ayant un T2\* de 10 à < 20 ms. Le traitement continu par comprimés de déférasirox pour suspension orale à des doses > 30 mg/kg/jour durant jusqu'à 3 ans a réussi à réduire la concentration de fer cardiaque chez les patients atteints de thalassémie majeure et de sidérose myocardique, comme l'illustre le nombre de patients dont la valeur du T2\* s'est normalisée ou s'est améliorée pour passer à une catégorie associée à un risque moindre d'insuffisance cardiaque (Tableau 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<sup>re</sup> année de prolongation

P2 : fin de la 2<sup>e</sup> 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 2e année de prolongation (année 3)**

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

Un essai visant à comparer les comprimés de déférasirox 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 comprimés de déférasirox pour suspension orale à 5 mg/kg/jour, placebo correspondant aux comprimés de déférasirox pour suspension orale à 5 mg/kg, déférasirox à 10 mg/kg/jour et placebo correspondant au déférasirox à 10 mg/kg.

L'indépendance transfusionnelle des patients était garantie par le fait qu'on leur avait interdit de recevoir des transfusions sanguines au cours des 6 mois qui précédaient le début de l'essai et que ceux dont l'état commandait des transfusions sanguines régulières durant l'essai ont été exclus. Le diagnostic de surcharge en fer était posé lorsqu'au moment de la sélection, le taux sérique de ferritine était > 300 mcg/L (2 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  $\beta$ ) ou qui étaient en état de subir une phlébotomie.

En tout, ce sont 166 patients qui ont fait l'objet de la répartition aléatoire. Les caractéristiques démographiques des quatre groupes étaient comparables. Les deux affections sous-jacentes les plus fréquentes étaient la thalassémie  $\beta$  intermédiaire, qui touchait 95 patients (57,2 %), et l'HbE-thalassémie  $\beta$ , qui touchait 49 patients (29,5 %). On a noté une différence statistiquement significative en faveur 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). En plus, on a observé une différence d'effet statistiquement significative entre les groupes déférasirox 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)
<b>Variation par rapport au début de l'essai</b>			
<b>Nombre de patients évaluable</b>	51	54	54
Moyenne (méthode des moindres carrés)	-1,95	-3,80	0,38
Erreur-type	0,500	0,484	0,486
IC à 95 %	[-2,94, -0,96]	[-4,76, -2,85]	[-0,59, 1,34]
<b>Différence déférasirox – placebo</b>			
Moyenne (méthode des moindres carrés)	-2,33	-4,18	-
Erreur-type	0,700	0,687	-
IC à 95 % <sup>1</sup>	[-3,89, -0,76]	[-5,71, -2,64]	-
Valeur de $p^2$	0,001	< 0,001	-

	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)
<b>Différence déférasirox 10 mg/kg – déférasirox 5 mg/kg</b>			
Moyenne (méthode des moindres carrés)	-	-1,85	-
Erreur-type	-	0,695	-
IC à 95 %	-	[-3,22, -0,48]	-
Valeur de $p^3$	-	0,009	-
<p>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.</p> <p><sup>1</sup> Intervalles de confiance bilatéraux simultanés calculés au moyen du test de Dunnett</p> <p><sup>2</sup> Valeur de <math>p</math> 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 déférasirox qu'avec le placebo. (seuil de signification alpha: 0,025)</p> <p><sup>3</sup> Valeur de <math>p</math> 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)</p> <p>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.</p> <p>Seuls les patients pour lesquels on disposait de la CHF initiale et d'au moins une mesure de la CHF effectuée après le début de l'essai ont été pris en compte dans l'analyse.</p>			

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

On a enregistré trois grossesses chez les 45 femmes aptes à procréer 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 la section [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

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

#### *Études de toxicité subaiguë*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### **Toxicologie pour la reproduction et le développement**

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

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

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

## **17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN**

1. PrEXJADE<sup>MD</sup> (déférasirox) Comprimés à dissoudre pour suspension orale, 125 mg, 250 mg et 500 mg, Numéro de contrôle de la soumission: 260689, Monographie de produit, Novartis Pharmaceuticals Canada Inc. Date de révision: 16 août 2022

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

### LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

**Pr Sandoz® Deferasirox**

#### **comprimés de déférasirox à dissoudre, pour suspension orale**

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **Sandoz Deferasirox** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **Sandoz Deferasirox**.

#### **Mises en garde et précautions importantes**

- Sandoz Deferasirox 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 Sandoz Deferasirox n'a pas été étudié chez des personnes atteintes de graves problèmes de rein ou de foie.
- Parmi les effets secondaires graves pouvant survenir pendant l'emploi de Sandoz Deferasirox, mentionnons :
  - o l'insuffisance rénale aiguë;
  - o l'insuffisance hépatique (du foie); et
  - o un ulcère ou des saignements dans l'estomac ou les intestins.

Consultez le tableau **Effets secondaires graves et mesures à prendre** plus bas pour vous renseigner sur ces effets secondaires et d'autres effets secondaires graves.

Ce médicament est également offert en comprimé pelliculé qu'il faut avaler entier. Les comprimés à dissoudre et les comprimés à avaler entiers ne contiennent pas la même dose de déférasirox. Assurez-vous que vous prenez le bon type de déférasirox. En cas de doute à ce sujet, demandez conseil à votre professionnel de la santé.

#### **Pourquoi utilise-t-on Sandoz Deferasirox?**

Sandoz Deferasirox est employé pour traiter une surcharge chronique en fer chez :

- les adultes et les enfants âgés de 6 ans ou plus qui reçoivent des transfusions sanguines pour le traitement de l'anémie;
- les enfants âgés de 2 à 5 ans qui reçoivent des transfusions pour le traitement de l'anémie et qui ne peuvent être traités de façon adéquate avec 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 Sandoz Deferasirox agit-il?**

L'ingrédient actif de Sandoz Deferasirox est le déférasirox. Le déférasirox est un *chélateur du fer* qui sert à éliminer l'excès de fer dans les tissus de l'organisme (qu'on appelle aussi *surcharge en fer*), pour réduire le risque de lésion aux organes causée par une surcharge en fer.

### **Quels sont les ingrédients de Sandoz Deferasirox?**

Ingrédient médicamenteux : déférasirox

Ingrédients non médicamenteux : crospovidone, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, povidone, dioxyde de silice et laurylsulfate de sodium.

### **Sandoz Deferasirox est disponible sous les formes posologiques suivantes :**

Comprimés à dissoudre pour suspension orale, contenant 125 mg, 250 mg ou 500 mg de déférasirox.

### **Ne pas utiliser Sandoz Deferasirox si :**

- vous êtes allergique (hypersensible) au déférasirox ou à d'autres ingrédients entrant dans la composition de Sandoz Deferasirox (voir la rubrique **Quels sont les ingrédients de Sandoz Deferasirox?**);
- vous êtes atteint(e) d'une grave maladie du rein;
- vous souffrez d'un syndrome myélodysplasique (SMD) de stade avancé ou d'un cancer avancé;
- le nombre de plaquettes dans votre sang est bas.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Sandoz Deferasirox afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et d'assurer la bonne utilisation du médicament.**

**Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :**

- si vous avez de graves problèmes cardiaques (insuffisance cardiaque aiguë);
- si vous avez un ulcère ou des saignements dans l'estomac ou les intestins;
- si vous prenez d'autres médicaments pouvant causer des ulcères, par exemple :
  - anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou corticostéroïdes (pour traiter la douleur et l'inflammation);
  - médicaments servant à traiter l'ostéoporose;
  - médicaments servant à éviter ou à traiter les caillots sanguins;
- si vous avez des problèmes de foie ou de rein;
- si vous êtes atteint d'intolérance au lactose ou d'une des maladies héréditaires rares suivantes :
  - intolérance au galactose,
  - déficit en lactase propre aux populations lapones,
  - malabsorption du glucose et du galactose,car Sandoz Deferasirox contient du lactose (ingrédient non médicamenteux);
- si vous avez des troubles de la vue (yeux);
- si vous avez des troubles de l'audition (ouïe);
- si vous avez des troubles sanguins (faible nombre de plaquettes ou de globules blancs);

- si vous avez un problème de peau;
- si vous prenez un autre chélateur du fer pour traiter la surcharge en fer;
- si vous avez 65 ans ou plus (vous pourriez être exposé à un plus grand risque d'effet secondaire).

#### **Autres mises en garde :**

#### **Réactions cutanées graves :**

- Sandoz Deferasirox peut causer des réactions cutanées graves, pouvant être mortelles, dont les suivantes :
  - syndrome de Stevens-Johnson (SJS);
  - nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell);
  - vascularite d'hypersensibilité;
  - syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes généraux (syndrome DRESS);
  - érythème polymorphe;
- Autres symptômes possibles : éruption cutanée, rougeur de la peau, douleur, enflure ou formation de cloques sur les lèvres, les yeux ou dans la bouche, desquamation (peau qui pèle), fièvre élevée, symptômes de grippe et enflure des ganglions. Si vous remarquez l'apparition de n'importe lequel de ces symptômes pendant que vous prenez Sandoz Deferasirox, dites-le immédiatement à 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 le traitement.
- Communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé si votre enfant tombe malade (vomissements, diarrhée ou difficulté à boire) pendant la prise de Sandoz Deferasirox. Votre enfant peut être déshydraté. Si tel est le cas, il faut peut-être interrompre le traitement par Sandoz Deferasirox. Votre enfant sera traité pour sa déshydratation afin d'éviter des problèmes rénaux.
- Le traitement par Sandoz Deferasirox peut provoquer des problèmes au foie, y compris une insuffisance hépatique susceptible d'entraîner le décès de l'enfant. L'insuffisance hépatique a également été accompagnée de problèmes rénaux chez certains enfants. Votre professionnel de la santé surveillera le bon fonctionnement du foie et des reins de votre enfant.

#### **Grossesse et allaitement :**

- Vous ne devez pas prendre Sandoz Deferasirox si vous êtes enceinte, à moins d'une nécessité absolue.
- Si vous êtes enceinte ou pensez l'être, parlez-en immédiatement à votre professionnel de la santé.

- Sandoz Deferasirox peut rendre les contraceptifs hormonaux moins efficaces. Vous risquez donc de tomber enceinte si vous prenez un contraceptif hormonal pendant le traitement par Sandoz Deferasirox. Pendant le traitement, vous devriez utiliser un autre moyen de contraception ou ajouter une méthode barrière, comme le condom, au contraceptif que vous utilisez déjà. Adressez-vous à votre professionnel de la santé pour savoir quels moyens de contraception vous conviennent.
- Vous ne devez pas allaiter durant l'emploi de Sandoz Deferasirox.

#### **Conduite de véhicules et utilisation de machines :**

- Sandoz Deferasirox peut causer des étourdissements. Avant de conduire un véhicule, d'utiliser des outils ou de faire fonctionner une machine, attendez de voir comment vous réagissez à Sandoz Deferasirox.

#### **Analyses sanguines et surveillance du traitement :**

- Vous devrez subir régulièrement des tests sanguins et urinaires avant et pendant votre traitement par Sandoz Deferasirox. Vous aurez peut-être aussi à passer des examens d'imagerie par résonance magnétique (IRM). Ces tests permettront de mesurer la quantité de fer dans votre organisme (taux de ferritine) afin d'évaluer l'efficacité du traitement par Sandoz Deferasirox. Ils permettront aussi de surveiller le fonctionnement de vos reins et de votre foie.
- Votre professionnel de la santé décidera à quel moment réaliser ces tests et il en interprétera les résultats pour choisir la dose de Sandoz Deferasirox qui vous convient le mieux et décider à quel moment vous devriez cesser de prendre ce médicament.
- Vous subirez également des examens de la vue et de l'audition avant le début du traitement et périodiquement par la suite.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.**

#### **Les produits suivants pourraient interagir avec Sandoz Deferasirox :**

- les antiacides (médicaments employés contre les brûlures d'estomac) contenant de l'aluminium (vous ne devez pas les prendre en même temps que Sandoz Deferasirox);
- la cyclosporine (servant à prévenir le rejet d'organe);
- la simvastatine, la cholestyramine (pour abaisser le taux de cholestérol);
- les contraceptifs hormonaux;
- les médicaments contre la douleur ou l'inflammation (p. ex., l'acide acétylsalicylique [aspirine], l'ibuprofène et les corticostéroïdes);
- les bisphosphonates oraux (pour traiter l'ostéoporose);
- les anticoagulants (pour prévenir ou traiter les caillots de sang);
- le repaglinide (utilisé dans le traitement du diabète);
- la rifampicine (utilisée dans le traitement de la tuberculose);
- le paclitaxel (utilisé dans le traitement du cancer);

- la phénytoïne, le phénobarbital (utilisés dans le traitement de l'épilepsie);
- le ritonavir (utilisé dans le traitement de l'infection par le VIH);
- la théophylline (utilisé dans le traitement de troubles respiratoires comme l'asthme);
- le busulfan (employé dans la préparation à la greffe de moelle osseuse).

#### Comment prendre Sandoz Deferasirox :

- Prenez toujours Sandoz Deferasirox exactement comme vous l'a prescrit votre professionnel de la santé. En cas de doute, demandez conseil à votre professionnel de santé.
- **Déposez le** ou les comprimés dans un verre d'eau, de jus d'orange ou de jus de pomme (100 mL pour les doses de moins de 1 g et 200 mL pour les doses de plus de 1 g).
- **Remuez** jusqu'à ce que le ou les comprimés soient complètement dissous. Le liquide prendra alors une allure trouble.
- **Buvez** tout le contenu du verre. Ajoutez ensuite un peu d'eau ou de jus dans le verre pour récupérer ce qui reste au fond du verre, puis buvez.



- Ne pas dissoudre les comprimés dans des boissons gazéifiées ni dans du lait.
- Ne pas croquer, couper, ni écraser les comprimés. Ne pas avaler les comprimés entiers.
- Prenez Sandoz Deferasirox 1 fois par jour, tous les jours, environ à la même heure chaque jour.
- Sandoz Deferasirox doit être pris à jeun.
- Après avoir pris Sandoz Deferasirox, attendez au moins 30 minutes avant de prendre votre premier repas de la journée.

#### Dose habituelle :

Votre professionnel de la santé décidera de la dose qui vous convient en tenant compte de votre poids corporel et de la maladie à traiter.

La dose quotidienne de Sandoz Deferasirox peut être ajustée ou interrompue. Cela dépendra de votre réponse au traitement et de vos effets secondaires éventuels.

#### Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de Sandoz Deferasirox, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Si vous prenez trop de Sandoz Deferasirox, vous pourriez souffrir de douleur abdominale, de

diarrhée, de nausées ou de vomissements; vous pourriez également avoir de graves problèmes de rein ou de foie.

**Dose oubliée :**

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

**Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Sandoz Deferasirox?**

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez Sandoz Deferasirox. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Voici des effets secondaires possibles :

- troubles digestifs, comme les nausées, les vomissements, la diarrhée, les maux de ventre, les ballonnements, la constipation, l’indigestion
- éruption cutanée
- maux 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 de cheveux

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l’aide médicale immédiatement
	Seulement si l’effet est grave	Dans tous les cas	
<b>PEU FRÉQUENT</b>			
<b>Problèmes aux yeux ou de vision :</b> vision trouble ou floue, perte partielle de la vue		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>Trouble de l'audition</b> : baisse ou perte de l'audition		√	
<b>Pancréatite (inflammation du pancréas)</b> : douleur sévère au haut de l'abdomen, qui persiste et s'aggrave quand vous vous étendez, nausées, vomissements		√	
<b>Saignement digestif</b> : vomissement de sang, selles noires ou poisseuses		√	
<b>Ulcère</b> : douleurs abdominales ou brûlures d'estomac fréquentes, en particulier après avoir mangé ou pris le médicament		√	
<b>Troubles sanguins (faible nombre de globules blancs et/ou rouges ou de plaquettes)</b> : fatigue, faiblesse, pâleur de la peau, ecchymoses (bleus) ou saignement qui dure plus longtemps que d'habitude après s'être coupé, fièvre, frissons, plaies dans la bouche, infections fréquentes		√	
<b>RARE</b>			
<b>Insuffisance rénale aiguë (trouble rénal grave)</b> : baisse de la production d'urine, nausées, vomissements, enflure des bras et des jambes, fatigue		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>Réaction allergique</b> : difficulté à respirer ou à avaler, étourdissements, éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge			√
<b>Réactions cutanées graves</b> : éruption cutanée grave, rougeur de la peau, peau sèche qui démange, taches violettes ou rouges sur la peau, douleur, cloques et desquamation (peau qui pèle) débutant autour des lèvres, du nez, des yeux, de la bouche et des organes génitaux pour s'étendre ailleurs, fièvre élevée, symptômes de grippe, enflure des ganglions, enflure de la face et/ou des jambes, peau ou blanc des yeux jaunes, essoufflement, toux sèche, douleur ou malaise à la poitrine, soif, envie moins fréquente d'uriner, baisse de la production d'urine ou urines foncées			√
<b>TRÈS RARE</b>			
<b>Trouble au foie</b> : somnolence, douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen, jaunissement ou intensification de la coloration jaunâtre de la peau ou du blanc des yeux, urines foncées, selles pâles, nausées, vomissements, perte de l'appétit		√	
<b>FRÉQUENCE INCONNUE</b>			

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>Perforation gastro-intestinale (trou dans la paroi de l'estomac ou de l'intestin) :</b> douleur et sensibilité abdominales intenses, nausées, vomissements, frissons, fièvre			√

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada :

- en visitant le site Web des déclarations 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 téléphonant sans frais au 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.*

#### Entreposage :

Garder hors de la portée et de la vue des enfants et des animaux de compagnie.

Ne pas utiliser Sandoz Deferasirox après la date de péremption imprimée sur l'emballage ou sur la boîte, après les lettres EXP. La date de péremption correspond au dernier jour du mois.

Conserver à température ambiante (entre 15 et 30 °C).

Conserver le médicament dans son emballage d'origine pour le protéger de l'humidité.

**Pour en savoir plus sur Sandoz Deferasirox :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (<https://www.sandoz.ca/fr>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-361-3062.

Le présent dépliant a été rédigé par Sandoz Canada Inc.

Dernière révision : 15 février 2023