

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

EXJADE 125 mg comprimés dispersibles  
EXJADE 250 mg comprimés dispersibles  
EXJADE 500 mg comprimés dispersibles

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

### EXJADE 125 mg comprimés dispersibles

Chaque comprimé dispersible contient 125 mg de déférasirox.

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque comprimé dispersible contient 136 mg de lactose.

### EXJADE 250 mg comprimés dispersibles

Chaque comprimé dispersible contient 250 mg de déférasirox.

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque comprimé dispersible contient 272 mg de lactose.

### EXJADE 500 mg comprimés dispersibles

Chaque comprimé dispersible contient 500 mg de déférasirox.

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque comprimé dispersible contient 544 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé dispersible

### EXJADE 125 mg comprimés dispersibles

Comprimé blanc cassé, rond, plat, avec des bords biseautés et gravé (NVR sur une face et J 125 sur l'autre). Dimensions approximatives du comprimé de 12 mm x 3,6 mm.

### EXJADE 250 mg comprimés dispersibles

Comprimé blanc cassé, rond, plat, avec des bords biseautés et gravé (NVR sur une face et J 250 sur l'autre). Dimensions approximatives du comprimé de 15 mm x 4,7 mm.

### EXJADE 500 mg comprimés dispersibles

Comprimé blanc cassé, rond, plat, avec des bords biseautés et gravé (NVR sur une face et J 500 sur l'autre). Dimensions approximatives du comprimé de 20 mm x 5,6 mm.

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

EXJADE est indiqué dans le traitement de la surcharge en fer chronique secondaire à des transfusions sanguines fréquentes ( $\geq 7$  ml/kg/mois de concentrés érythrocytaires) chez les patients de 6 ans et plus qui présentent une bêta-thalassémie majeure.

EXJADE est aussi indiqué dans le traitement de la surcharge en fer chronique secondaire à des transfusions sanguines lorsque le traitement par la déféroxamine est contre-indiqué ou inadapté chez les groupes de patients suivants :

- les patients pédiatriques âgés de 2 à 5 ans présentant une bêta-thalassémie majeure avec une surcharge en fer chronique secondaire à des transfusions sanguines fréquentes ( $\geq 7$  ml/kg/mois de concentrés érythrocytaires),
- les patients adultes et pédiatriques âgés de 2 ans et plus présentant une bêta-thalassémie majeure avec une surcharge en fer chronique secondaire à des transfusions sanguines peu fréquentes ( $< 7$  ml/kg/mois de concentrés érythrocytaires),
- Les patients adultes et pédiatriques âgés de 2 ans et plus présentant d'autres types d'anémies.

EXJADE est également indiqué dans le traitement de la surcharge en fer chronique nécessitant un traitement chélateur du fer chez les patients de 10 ans et plus présentant des syndromes thalassémiques non dépendants des transfusions, lorsque le traitement par déféroxamine est contre-indiqué ou inadapté.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par EXJADE doit être initié et conduit par des médecins expérimentés dans le traitement de la surcharge en fer.

#### Posologie

##### *Surcharge en fer post-transfusionnelle*

Il est recommandé que le traitement soit initié après la transfusion d'environ 20 unités de concentrés érythrocytaires (CE) (soit 100 ml/kg) ou lorsque le suivi clinique met en évidence la présence d'une surcharge en fer (par exemple ferritinémie  $> 1\ 000$   $\mu\text{g/l}$ ). Les doses (en mg/kg) doivent être calculées et arrondies au comprimé le plus proche.

Les objectifs du traitement chélateur du fer sont d'éliminer le fer apporté par les transfusions et si nécessaire de réduire la surcharge en fer existante.

En cas de passage de la forme comprimés pelliculés à la forme comprimés dispersibles, la dose de comprimés dispersibles doit être 40 % plus élevée que la dose de comprimés pelliculés, arrondie au dosage le plus proche du comprimé entier disponible.

Les équivalences de doses pour les deux formulations figurent dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1 Doses recommandées en cas de surcharge en fer post-transfusionnelle

	Comprimés pelliculés	Comprimés dispersibles	Transfusions	Ferritinémie
<b>Dose initiale</b>	14 mg/kg/jour	20 mg/kg/jour	Après 20 unités de concentrés érythrocytaires (environ 100 ml/kg)	ou >1 000 µg/l
<b>Dose initiale alternative</b>	21 mg/kg/jour	30 mg/kg/jour	>14 ml/kg/mois de concentrés érythrocytaires (environ >4 unités/mois pour un adulte)	
	7 mg/kg/jour	10 mg/kg/jour	<7 ml/kg/mois de concentrés érythrocytaires (environ <2 unités/mois pour un adulte)	
Chez les patients bien équilibrés avec un traitement par la déféroxamine	Un tiers de la dose de déféroxamine	La moitié de la dose de déféroxamine		
<b>Surveillance</b>				<b>Mensuelle</b>
<b>Taux ciblé</b>				<b>500-1 000 µg/l</b>
<b>Paliers d'ajustement</b> (tous les 3-6 mois)	<b>Augmentation</b>			>2 500 µg/l
	3,5 - 7 mg/kg/jour	5-10 mg/kg/jour		
	Jusqu'à 28 mg/kg/jour	Jusqu'à 40 mg/kg/jour		
	<b>Diminution</b>			<2 500 µg/l
	3,5 - 7 mg/kg/jour	5-10 mg/kg/jour		
	Chez les patients traités à des doses >21 mg/kg/jour	Chez les patients traités à des doses >30 mg/kg/jour		
	- Quand l'objectif est atteint			500-1 000 µg/l
<b>Dose maximale</b>	<b>28 mg/kg/jour</b>	<b>40 mg/kg/jour</b>		
<b>Envisager l'interruption du traitement</b>				<b>&lt;500 µg/l</b>

*Dose initiale*

La dose journalière initiale recommandée d'EXJADE comprimés dispersibles est de 20 mg/kg de poids corporel.

Une dose initiale journalière de 30 mg/kg peut être envisagée pour les patients qui nécessitent une réduction de leur surcharge en fer et qui reçoivent plus de 14 ml/kg/mois de concentrés érythrocytaires (approximativement >4 unités/mois pour un adulte).

Une dose initiale journalière de 10 mg/kg peut être envisagée pour les patients qui ne nécessitent pas une réduction de leur surcharge en fer et qui reçoivent moins de 7 ml/kg/mois de concentrés érythrocytaires (approximativement <2 unités/mois pour un adulte). La réponse du patient doit être contrôlée et une augmentation de la dose devra être envisagée si une efficacité suffisante n'est pas obtenue (voir rubrique 5.1).

Chez les patients déjà bien équilibrés avec un traitement par la déféroxamine, une dose initiale d'EXJADE comprimés dispersibles correspondant numériquement à la moitié de celle de la déféroxamine pourra être envisagée (par exemple le traitement d'un patient par 40 mg/kg/jour de déféroxamine pendant 5 jours par semaine (ou équivalent) pourra être substitué par une dose initiale d'EXJADE comprimés dispersibles de 20 mg/kg/j). Lorsque la dose journalière résultante est de moins de 20 mg/kg/j, la réponse du patient devra être contrôlée et une augmentation de la dose devra être envisagée si une efficacité suffisante n'a pas été obtenue (voir section 5.1).

#### *Ajustement de la dose*

Il est recommandé de contrôler la ferritinémie tous les mois et d'ajuster la dose d'EXJADE si nécessaire, tous les 3 à 6 mois en fonction des variations de la ferritinémie. Les ajustements de la dose doivent être réalisés par paliers de 5 à 10 mg/kg et doivent être adaptés à la réponse individuelle du patient et aux objectifs thérapeutiques (maintien ou réduction de la surcharge en fer). Chez les patients qui ne sont pas correctement contrôlés à des doses de 30 mg/kg (par exemple ferritinémie persistante au-dessus de 2500 µg/l et n'ayant pas tendance à diminuer avec le temps), des doses allant jusqu'à 40 mg/kg peuvent être envisagées. Les données d'efficacité et de sécurité d'emploi à long terme avec des doses d'EXJADE comprimés dispersibles supérieures à 30 mg/kg sont actuellement limitées (264 patients suivis pendant un 1 an en moyenne après augmentation de dose). Si seulement un très faible contrôle de l'hémosidérose à des doses supérieures à 30 mg/kg est atteint, une autre augmentation (jusqu'à un maximum de 40 mg/kg) pourrait ne pas entraîner un contrôle satisfaisant et d'autres options thérapeutiques devront donc être envisagées. Si un contrôle satisfaisant n'est pas atteint à des doses supérieures à 30 mg/kg, un traitement à de telles doses ne devra pas être maintenu et d'autres options thérapeutiques devront être envisagées quand cela sera possible. Les doses supérieures à 40 mg/kg sont déconseillées car l'expérience avec des doses supérieures à cette valeur est limitée.

Chez les patients traités à des doses supérieures à 30 mg/kg, des réductions de dose par paliers de 5 à 10 mg/kg devront être envisagées quand le contrôle a été atteint (par exemple, ferritinémie persistant au-dessous de 2500 µg/l et ayant tendance à diminuer avec le temps). Chez les patients pour lesquels la ferritinémie a atteint son objectif (habituellement entre 500 et 1000 µg/l), des réductions de dose par paliers de 5 à 10 mg/kg devront être envisagées afin de maintenir la ferritinémie dans ces valeurs cibles. Si la ferritinémie chute de façon persistante en dessous de 500 µg/l, l'interruption du traitement doit être envisagée (voir rubrique 4.4).

#### *Syndromes thalassémiques non dépendants des transfusions*

Le traitement chélateur du fer ne doit être initié que lorsque la présence d'une surcharge en fer a été mise en évidence (concentration hépatique en fer [CHF]  $\geq 5$  mg Fe/g de poids sec ou ferritinémie persistante  $> 800$  µg/l). La mesure de la CHF est la méthode de choix pour évaluer la surcharge en fer, elle doit être employée lorsqu'elle est disponible. Une attention particulière doit être appliquée pendant le traitement chélateur afin de minimiser le risque de chélation excessive chez tous les patients traités.

En cas de passage de la forme comprimés pelliculés à la forme comprimés dispersibles, la dose de comprimés dispersibles doit être 40 % plus élevée que la dose de comprimés pelliculés, arrondie au dosage le plus proche du comprimé entier disponible.

Les équivalences de doses pour les deux formulations figurent dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 2** Doses recommandées en cas de syndromes thalassémiques non dépendants des transfusions

	<b>Comprimés pelliculés</b>	<b>Comprimés dispersibles</b>	<b>Concentration hépatique en fer (CHF)*</b>	<b>Ferritinémie</b>
<b>Dose initiale</b>	<b>7 mg/kg/jour</b>	<b>10 mg/kg/jour</b>	≥5 mg Fe/g de poids sec	ou >800 µg/l
<b>Surveillance</b>				<b>Mensuelle</b>
<b>Paliers d'ajustement</b> (tous les 3-6 mois)	<b>Augmentation</b>		≥7 mg Fe/g de poids sec	ou >2 000 µg/l
	3,5 - 7 mg/kg/jour	5-10 mg/kg/jour		
	<b>Diminution</b>		<7 mg Fe/g de poids sec	ou ≤2 000 µg/l
	3,5 - 7 mg/kg/jour	5-10 mg/kg/jour		
<b>Dose maximale</b>	<b>14 mg/kg/jour</b>	<b>20 mg/kg/jour</b>		
	<b>7 mg/kg/jour</b>	<b>10 mg/kg/jour</b>		
	Pour les patients adultes		Non évalué	et ≤2 000 µg/l
	Pour les patients pédiatriques			
<b>Interruption</b>			<b>&lt;3 mg Fe/g de poids sec</b>	ou <b>&lt;300 µg/l</b>
<b>Reprise du traitement</b>	<b>Non recommandée</b>			

\*La CHF est la méthode privilégiée pour la détermination des surcharges en fer.

#### *Dose initiale*

La dose journalière initiale recommandée d'EXJADE comprimés dispersibles chez les patients présentant des syndromes thalassémiques non dépendants des transfusions est de 10 mg/kg de poids corporel.

#### *Ajustement de la dose*

Il est recommandé de contrôler la ferritinémie tous les mois. Après 3 à 6 mois de traitement, une augmentation de la dose par paliers de 5 à 10 mg/kg doit être envisagée si la CHF du patient est ≥7 mg Fe/g de poids sec ou si la ferritinémie est >2000 µg/l de façon persistante et n'a pas tendance à diminuer et si le patient tolère bien le médicament. Les doses supérieures à 20 mg/kg ne sont pas recommandées car il n'y a pas d'expérience à ces doses chez les patients qui présentent des syndromes thalassémiques non dépendants des transfusions.

Chez les patients pour qui la CHF n'a pas été évaluée et pour qui la ferritinémie est ≤2000 µg/l, la dose ne doit pas dépasser 10 mg/kg.

Chez les patients pour qui la dose a été augmentée à plus de 10 mg/kg, une réduction de la dose à 10 mg/kg ou moins est conseillée lorsque la CHF est <7 mg Fe/g de poids sec ou lorsque la ferritinémie est ≤2000 µg/l.

#### *Arrêt du traitement*

Lorsqu'une charge corporelle en fer satisfaisante a été obtenue (CHF <3 mg Fe/g de poids sec ou ferritinémie <300 µg/l), le traitement doit être arrêté. Il n'y a pas de données disponibles sur la reprise du traitement chez des patients ayant de nouveau accumulé du fer après avoir atteint une charge corporelle en fer satisfaisante, par conséquent la reprise du traitement ne peut être recommandée.

## Populations particulières

### *Sujets âgés (≥ à 65 ans)*

Les recommandations sur la posologie chez le sujet âgé sont les mêmes que celles décrites ci-dessus. Dans les études cliniques, la fréquence des effets indésirables a été plus élevée chez les sujets âgés que chez les sujets plus jeunes (en particulier, les diarrhées). Une surveillance attentive des effets indésirables nécessitant un ajustement de la dose est nécessaire chez ces patients.

### *Population pédiatrique*

Surcharge en fer post-transfusionnelle :

Les recommandations sur la posologie chez l'enfant âgé de 2 à 17 ans présentant une surcharge en fer post transfusionnelle sont les mêmes que chez l'adulte. L'évolution du poids au cours du temps chez l'enfant doit être prise en considération dans le calcul de la dose.

Chez les enfants âgés de 2 à 5 ans présentant une surcharge en fer post transfusionnelle, l'exposition est plus faible que chez l'adulte (voir rubrique 5.2). Ce groupe d'âge peut nécessiter des doses plus élevées que celles nécessaires chez l'adulte. Toutefois, la dose initiale devra être la même que celle de l'adulte, elle sera adaptée ensuite individuellement.

Syndromes thalassémiques non dépendants des transfusions :

Chez les enfants présentant un syndrome thalassémique non dépendant des transfusions, la dose ne doit pas dépasser 10 mg/kg. Chez ces patients, un contrôle plus étroit de la CHF et de la ferritinémie est indispensable pour éviter une chélation excessive : en plus des contrôles mensuels de la ferritinémie, la CHF doit être contrôlée tous les trois mois lorsque la ferritine sérique est  $\leq 800$  µg/l.

Enfants âgés de 0 à 23 mois :

La sécurité et l'efficacité d'EXJADE chez les enfants âgés de 0 à 23 mois n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

### *Patients avec insuffisance rénale*

EXJADE n'a pas été étudié chez les patients ayant une insuffisance rénale et il est contre-indiqué chez les patients présentant une clairance de la créatinine estimée inférieure à 60 ml/min (voir rubrique 4.3 et 4.4).

### *Patients avec insuffisance hépatique*

EXJADE n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh Classe C). Chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh Classe B), la dose doit être considérablement réduite suivie d'une augmentation progressive sans dépasser 50% du dernier palier atteint (voir rubriques 4.4 et 5.2) et EXJADE doit être utilisé avec précautions chez ces patients. La fonction hépatique devra être contrôlée chez tous les patients avant traitement, toutes les 2 semaines pendant le premier mois, puis tous les mois (voir rubrique 4.4).

## Mode d'administration

Par voie orale.

EXJADE comprimés dispersibles doit être pris une fois par jour, à jeun, au moins 30 minutes avant de prendre un repas, de préférence à la même heure tous les jours (voir rubriques 4.5 et 5.2).

Les comprimés dispersibles doivent être complètement dissous en les mélangeant dans un verre d'eau, de jus d'orange ou de jus de pomme (100 ml à 200 ml) jusqu'à l'obtention d'une suspension fine. Après avoir bu la suspension, toute quantité restante doit être remise en suspension avec un peu d'eau ou de jus de fruit puis avalée. Les comprimés ne doivent pas être mâchés ni avalés tels quels (voir rubrique 6.2).

### 4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

L'association à d'autres traitements chélateurs du fer car la tolérance de ces associations n'a pas été étudiée (voir rubrique 4.5).

Patients présentant une clairance de la créatinine estimée inférieure à 60 ml/min.

### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

#### Fonction rénale

Le déférasirox a été étudié uniquement chez les patients présentant des valeurs initiales de la créatininémie dans les limites de la normale en fonction de l'âge.

Au cours des études cliniques, des augmentations de plus de 33 % de la créatininémie, obtenues au moins à deux occasions successives, parfois au-dessus de la limite supérieure de la normale, ont été observées chez 36 % des patients. Elles étaient dose-dépendantes. Chez environ deux tiers des patients qui ont eu une augmentation de la créatininémie, un retour à un niveau inférieur à 33 % est observé sans ajustement de la dose. Chez le tiers restant, l'augmentation de la créatininémie n'a pas toujours répondu à une réduction de dose ou à une interruption du traitement. Dans certains cas, seule une stabilisation des valeurs de la créatinine sérique a été observée après une réduction de dose. Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés depuis la commercialisation du déférasirox (voir rubrique 4.8). Dans certains cas, la détérioration de la fonction rénale a conduit à une insuffisance rénale nécessitant une dialyse temporaire ou permanente.

Les raisons des augmentations de la créatininémie n'ont pas été élucidées. Il faut donc particulièrement faire attention au contrôle de la créatininémie chez les patients qui reçoivent de façon concomitante des médicaments qui altèrent la fonction rénale et chez les patients qui reçoivent de fortes doses de déférasirox et/ou de faibles quantités de transfusions (<7 ml/kg/mois de concentrés érythrocytaires ou <2 unités/mois pour un adulte). Alors que dans les études cliniques, il n'a pas été observé d'augmentation des événements indésirables rénaux après une augmentation à des doses d'EXJADE supérieures à 30 mg/kg (forme comprimé dispersible), une augmentation du risque d'événements indésirables rénaux ne peut être exclue avec des doses d'EXJADE supérieures à 30 mg/kg (forme comprimé dispersible).

Il est recommandé de mesurer la créatininémie à deux reprises avant l'initiation du traitement. **La créatininémie et la clairance de la créatinine** (estimée avec la formule de Cockcroft-Gault ou la formule MDRD chez l'adulte et la formule de Schwartz chez l'enfant) et/ou les taux plasmatiques de cystatine C **doivent être contrôlés avant le traitement, chaque semaine le premier mois après initiation ou modification du traitement avec EXJADE (y compris lors du changement de forme pharmaceutique), puis chaque mois.** Les patients présentant des anomalies rénales pré existantes et les patients recevant un traitement médical néphrotoxique peuvent présenter plus de risques de complications. Une attention particulière devra être apportée chez les patients présentant des diarrhées ou des vomissements afin d'assurer une hydratation suffisante.

Des cas d'acidose métabolique survenant pendant le traitement par déférasirox ont été rapportés depuis sa commercialisation. La majorité de ces patients étaient atteints d'insuffisance rénale, de tubulopathie rénale (syndrome de Fanconi) ou de diarrhées, ou de pathologies ayant pour complication connue un déséquilibre acido-basique. Dans ces populations de patients, l'équilibre acido-basique doit être surveillé en fonction du tableau clinique. L'interruption du traitement par EXJADE doit être envisagée chez les patients qui développent une acidose métabolique.



**Tableau 3** Ajustement de la dose et interruption de traitement pour la surveillance de la fonction rénale

	<b>Créatininémie</b>		<b>Clairance à la créatinine</b>
<b>Avant l'initiation du traitement</b>	Deux fois (2x)	et	Une fois (1x)
<b>Contre-indication</b>			<b>&lt;60 ml/min</b>
<b>Surveillance</b>			
- Premier mois après le début du traitement ou une modification de dose (y compris lors du changement de forme pharmaceutique)	Hebdomadaire	et	Hebdomadaire
- Après le premier mois	Mensuelle	et	Mensuelle
<b>Réduction de la dose journalière de 10 mg/kg/jour</b> (forme comprimé dispersible), <i>si les paramètres de fonction rénale suivants sont observés lors de <b>deux</b> visites consécutives et s'ils ne peuvent pas être attribués à d'autres causes</i>			
Patients adultes	>33% au-dessus de la moyenne avant traitement	et	Diminution <LIN* (<90 ml/min)
Patients pédiatriques	> LSN** de la tranche d'âge appropriée	et/ou	Diminution <LIN* (<90 ml/min)
<b>Après diminution de la dose, interrompre le traitement si</b>			
Patients adultes et pédiatriques	Reste à >33% au-dessus de la moyenne avant traitement	et/ou	Diminution <LIN* (<90 ml/min)
*LIN : limite inférieure des valeurs normales **LSN : limite supérieure des valeurs normales			

Le traitement peut être réinstauré selon les circonstances cliniques individuelles.

Une réduction de la dose ou une interruption du traitement pourra être aussi envisagée si des anomalies des taux des marqueurs de la fonction tubulaire rénale sont observées et/ou si la situation clinique le justifie :

- Protéinurie (le dosage doit être effectué avant le début du traitement puis chaque mois),
- Glycosurie pour les patients non-diabétiques et les faibles taux de la kaliémie, la phosphatémie, la magnésémie ou l'uricémie, la phosphaturie, l'acidourie (surveillance si nécessaire).

Les cas de tubulopathie rénale ont été principalement observés chez les enfants et les adolescents présentant des bêta-thalassémies traitées par EXJADE.

Les patients doivent être adressés à un néphrologue, et des examens supplémentaires (telle qu'une biopsie rénale) peuvent être envisagés si, malgré une réduction de la dose ou une interruption du traitement, les signes suivants apparaissent :

- La créatininémie reste significativement élevée et,
- Une anomalie persiste sur d'autres marqueurs de la fonction rénale (par exemple protéinurie, Syndrome de Fanconi).

### Fonction hépatique

Des élévations des tests de la fonction hépatique ont été observées chez des patients traités par déférasirox. Depuis la commercialisation du déférasirox, des cas d'insuffisance hépatique, d'évolution parfois fatale, ont été rapportés chez des patients traités par déférasirox. Dans la plupart des cas, les patients présentaient des comorbidités significatives, dont une cirrhose hépatique préexistante. Le rôle du déférasirox en tant que facteur contributif ou aggravant ne peut être exclu (voir rubrique 4.8).

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 1<sup>er</sup> mois puis une fois par mois. En cas d'élévation progressive et persistante des transaminases hépatiques ne pouvant être attribuée à d'autres causes, le traitement par EXJADE doit être arrêté. Lorsque l'origine des anomalies biologiques hépatiques a été clarifiée ou après la normalisation de ces examens une reprise du traitement peut être envisagée avec précaution à une dose plus faible suivie d'une augmentation progressive de dose.

EXJADE n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh Classe C) (voir rubrique 5.2).

Tableau 4 Résumé des recommandations de suivi de la sécurité d'emploi

Examen	Fréquence
Créatininémie	À deux reprises avant l'instauration du traitement. Chaque semaine durant le premier mois de traitement ou après une modification de dose (y compris lors du changement de forme pharmaceutique). Chaque mois par la suite.
Clairance de la créatinine et/ou de la cystatine C plasmatique	Avant le traitement. Chaque semaine durant le premier mois de traitement ou après une modification de dose (y compris lors du changement de forme pharmaceutique). Chaque mois par la suite.
Protéinurie	Avant le traitement. Chaque mois par la suite.
Autres marqueurs de la fonction tubulaire rénale (tels que la glycosurie chez les patients non-diabétiques et les faibles taux de kaliémie, phosphatémie, magnésémie ou uricémie, phosphaturie, aminoacidurie)	En cas de nécessité.
Transaminases, bilirubine, phosphatases alcalines sériques	Avant l'instauration du traitement. Toutes les deux semaines durant le premier mois de traitement. Chaque mois par la suite.
Tests auditif et visuel	Avant l'instauration du traitement. Chaque année par la suite.
Poids, taille, et développement sexuel.	Avant le traitement. Chaque année chez les patients pédiatriques.

Chez les patients avec une courte espérance de vie (par exemple, en cas de syndromes myélodysplasiques à risque élevé), particulièrement lorsque des co-morbidités peuvent augmenter le risque des événements indésirables, le bénéfice d'EXJADE peut être limité et se trouver inférieur aux risques. En conséquence, le traitement par EXJADE chez ces patients est déconseillé.

Des précautions devront être prises chez les patients âgés en raison d'une fréquence d'effets indésirables plus élevée (en particulier, les diarrhées).

Les données chez les enfants présentant un syndrome thalassémique non dépendant des transfusions sont très limitées (voir rubrique 5.1). Par conséquent, le traitement par EXJADE doit être surveillé étroitement afin de détecter les effets indésirables et de suivre la surcharge en fer chez les patients pédiatriques. De plus, avant de traiter un enfant atteint de syndrome thalassémique non dépendant des transfusions et présentant une importante surcharge en fer, le médecin doit avoir conscience que les conséquences de l'exposition à long terme au traitement ne sont actuellement pas connues chez ces patients.

### Affections gastro-intestinales

Des ulcérations et des hémorragies gastro-intestinales hautes ont été rapportées chez des patients traités par déférasirox, y compris chez des enfants et des adolescents. Des ulcères multiples ont été observés chez certains patients (voir rubrique 4.8). Il y a eu des cas rapportés d'ulcères compliqués avec perforation digestive. Il y a également eu des cas rapportés d'hémorragies gastro-intestinales d'évolution fatale, particulièrement chez des patients âgés qui présentaient des pathologies malignes hématologiques et/ou un faible taux de plaquettes. Les médecins et les patients doivent rester attentifs à tous signes et symptômes d'ulcérations et d'hémorragies gastro-intestinales pendant le traitement par EXJADE. Il convient d'instaurer rapidement une prise en charge des patients en cas de suspicion d'un effet indésirable gastro-intestinal grave. La prudence est requise chez les patients qui reçoivent EXJADE en association à des substances connues pour leur potentiel ulcérogène, tels que les AINS, les corticoïdes ou les bisphosphonates oraux, chez les patients recevant des anticoagulants et chez les patients avec un taux de plaquettes en dessous de  $50000/\text{mm}^3$  ( $50 \times 10^9/\text{l}$ ) (voir rubrique 4.5).

### Affections de la peau

Des éruptions cutanées peuvent apparaître au cours du traitement par EXJADE. Dans la plupart des cas, ces éruptions disparaissent spontanément. Lorsque l'interruption du traitement est nécessaire, il peut être repris après la résolution de l'éruption, à une dose plus faible suivie d'une augmentation progressive de dose. Dans les cas sévères, la reprise du traitement pourra être menée en association avec une corticothérapie de courte durée par voie orale. Des effets indésirables cutanés graves (EICG) incluant des cas de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), de nécrolyse épidermique toxique (NET) et des syndromes d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital ou conduire au décès, ont été rapportés. Si un effet indésirable cutané grave est suspecté, EXJADE doit être arrêté immédiatement et ne doit pas être réintroduit. Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et des symptômes des réactions cutanées sévères, et doivent être étroitement surveillés.

### Réactions d'hypersensibilité

Des cas de réactions sévères d'hypersensibilité (tels que anaphylaxie et angioedème) ont été rapportés chez des patients traités par déférasirox, le début de ces réactions survenant dans la majorité des cas au cours du premier mois de traitement (voir rubrique 4.8). Si de telles réactions surviennent, EXJADE doit être interrompu et le patient doit faire l'objet d'une prise en charge médicale adaptée. Le déférasirox ne doit pas être réintroduit chez les patients ayant présenté une réaction d'hypersensibilité en raison du risque de choc anaphylactique (voir rubrique 4.3).

### Troubles de la vision et de l'audition

Des troubles de l'audition (diminution de l'audition) et oculaires (opacification du cristallin) ont été rapportés (voir rubrique 4.8). Un test de l'audition et un examen ophtalmologique (avec examen du fond d'œil) sont recommandés avant de débiter un traitement par EXJADE, puis à intervalles réguliers (tous les 12 mois). En cas d'apparition de troubles au cours du traitement, une réduction de dose ou une interruption du traitement peut être envisagée.

### Affections hématologiques

Des cas de leucopénie, thrombopénie ou pancytopenie (ou une aggravation de ces cytopénies) et d'anémie aggravée ont été rapportés chez des patients traités par déférasirox après sa commercialisation. La plupart de ces patients présentaient des troubles hématologiques préexistants qui sont fréquemment associés à une insuffisance médullaire. Cependant, un rôle contributif ou aggravant du déférasirox ne peut pas être exclu. Une interruption du traitement doit être envisagée chez les patients qui développent une cytopénie inexpliquée.

### Autres précautions

Il est recommandé de contrôler tous les mois la ferritinémie afin d'évaluer la réponse du patient au traitement (voir rubrique 4.2). Si la ferritinémie chute de façon persistante en dessous de  $500 \mu\text{g/l}$  (en cas de surcharge en fer post-transfusionnelle) ou en dessous de  $300 \mu\text{g/l}$  (dans les syndromes thalassémiques non dépendants des transfusions), l'interruption du traitement doit être envisagée.

L'évolution des résultats de la créatininémie, de la ferritinémie et des transaminases sériques doit être évaluée régulièrement.

Dans deux études cliniques, la croissance et le développement sexuel des enfants traités jusqu'à 5 ans par déférasirox n'ont pas été altérés (voir rubrique 4.8). Toutefois, par mesure de prudence, dans le cadre de la prise en charge d'enfants avec une surcharge en fer post-transfusionnelle, le poids corporel, la taille et le développement sexuel des enfants doivent être contrôlés avant le traitement et à intervalles réguliers (tous les 12 mois).

Un dysfonctionnement de la fonction cardiaque est l'une des complications connues de la surcharge en fer. La fonction cardiaque doit être contrôlée chez les patients ayant une surcharge en fer sévère au cours des traitements à long terme par EXJADE.

#### Teneur en lactose

Les comprimés dispersibles contiennent du lactose.

Ce médicament n'est pas recommandé chez les patients présentant des maladies héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de syndrome de malabsorption de glucose et de galactose.

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

La tolérance de l'association du déférasirox avec d'autres traitements chélateurs du fer n'a pas été établie. Par conséquent, il ne doit pas être associé avec d'autres traitements chélateurs du fer (voir rubrique 4.3).

#### Interaction avec la nourriture

La biodisponibilité du déférasirox était augmentée dans des proportions variables lors de la prise pendant les repas. EXJADE comprimés dispersibles doit donc être pris à jeun au moins 30 minutes avant la prise d'un repas, de préférence à la même heure tous les jours (voir rubriques 4.2 et 5.2).

#### Agents susceptibles de diminuer l'exposition systémique d'EXJADE

Le métabolisme du déférasirox dépend des enzymes UGT. Dans une étude menée sur des volontaires sains, l'administration concomitante du déférasirox (dose unique de 30 mg/kg, sous forme de comprimé dispersible) avec un inducteur puissant de l'UGT la rifampicine, (doses répétées de 600 mg/jour) a entraîné une diminution de l'exposition au déférasirox de 44 % (90 % IC : 37 % - 51 %). Par conséquent, l'administration concomitante d'EXJADE avec des inducteurs puissants de l'UGT (tels que rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, ritonavir) peut entraîner une diminution de l'efficacité d'EXJADE. La ferritinémie du patient doit être contrôlée au cours et après tout traitement associé, la dose d'EXJADE doit être adaptée si nécessaire.

La cholestyramine a réduit de manière significative l'exposition au déférasirox dans une étude mécanistique déterminant le degré du cycle entéro-hépatique (voir rubrique 5.2).

#### Interaction avec le midazolam et d'autres agents métabolisés par le CYP3A4

Dans une étude menée chez le volontaire sain, l'administration concomitante de comprimés dispersibles de déférasirox et de midazolam (un substrat du CYP3A4) a entraîné une diminution de l'exposition au midazolam de 17% (90 % CI : 8 %-26 %). En clinique, cet effet peut être plus prononcé. Par conséquent, en raison d'une diminution possible de l'efficacité, la prudence est requise lors d'une utilisation concomitante du déférasirox avec des substances métabolisées par le CYP3A4 (ciclosporine, simvastatine, médicaments contraceptifs, bédridil, ergotamine).

#### Interaction avec le répaglinide et d'autres agents métabolisés par le CYP2C8

Dans une étude menée chez des volontaires sains, l'administration concomitante de déférasirox, inhibiteur modéré du CYP2C8 (30 mg/kg/jour, sous forme de comprimé dispersible), avec le répaglinide, un substrat du CYP2C8, administré à une dose unique de 0,5 mg, a augmenté l'AUC du répaglinide d'environ 2,3 fois (IC 90 % CI [2,03-2,63]) et son  $C_{max}$  d'environ 1,6 fois (IC 90 % CI [1,42-1,84]). Etant donné que l'interaction avec des doses supérieures à 0,5 mg de répaglinide n'a pas été étudiée, l'utilisation concomitante de déférasirox et de répaglinide doit être évitée. Si l'association apparaît nécessaire, une surveillance étroite de l'état clinique et de la glycémie doit être réalisée (voir rubrique 4.4). Une interaction entre le déférasirox et les autres substrats du CYP2C8 tel que le paclitaxel ne peut être exclue.

#### Interaction avec la théophylline et d'autres agents métabolisés par le CYP1A2

Dans une étude menée chez le volontaire sain, l'administration concomitante de déférasirox, inhibiteur de CYP1A2 (dose répétée de 30 mg/kg/jour, sous forme de comprimé dispersible) et de théophylline, un substrat du CYP1A2 (dose unique de 120 mg) a entraîné une augmentation de l'AUC de la théophylline de 84 % (CI 90 %: 73 % à 95 %). Le  $C_{max}$  avec une dose unique n'a pas été affecté, mais une augmentation du  $C_{max}$  de la théophylline devrait se produire avec une administration chronique. En conséquence, l'utilisation concomitante du déférasirox avec la théophylline n'est pas recommandée. Si le déférasirox et la théophylline sont administrés de façon concomitante, le suivi de la concentration de théophylline et la réduction des doses de théophylline doivent être envisagés. Une interaction entre le déférasirox et d'autres substrats du CYP1A2 ne peut être exclue. Pour les substrats métabolisés de façon prédominante par le CYP1A2 et avec une fenêtre thérapeutique étroite (ex: clozapine, tizanidine), les mêmes recommandations que celles de la théophylline sont à appliquer.

#### Autres informations

L'administration de déférasirox associée à des antiacides contenant de l'aluminium n'a pas été étudiée. Même si le déférasirox a une plus faible affinité pour l'aluminium que pour le fer, il n'est pas recommandé de prendre des comprimés de déférasirox avec des antiacides contenant de l'aluminium.

L'administration concomitante du déférasirox avec des substances connues pour leur potentiel ulcérogène tels que les AINS (y compris l'acide acétylsalicylique à forte dose), les corticoïdes ou les bisphosphonates oraux peuvent augmenter le risque de toxicité gastro-intestinale (voir rubrique 4.4). L'administration concomitante du déférasirox avec des anticoagulants peut également augmenter le risque d'hémorragie gastro-intestinale. Une surveillance clinique étroite est nécessaire quand le déférasirox est utilisé avec ces substances.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Grossesse

Pour le déférasirox, il n'existe pas de données sur l'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction à des doses maternotoxiques (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu.

Par précaution, il est recommandé de ne pas utiliser EXJADE pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue.

EXJADE peut diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux (voir rubrique 4.5). Pour les femmes en âge de procréer il est recommandé d'utiliser des méthodes de contraception non-hormonales supplémentaires ou alternatives lors de l'utilisation d'EXJADE.

#### Allaitement

Dans les études chez l'animal, le déférasirox est rapidement excrété et en quantité importante dans le lait maternel. Aucun effet n'a cependant été noté chez les descendants. On ne sait pas si le déférasirox est excrété dans le lait maternel de la femme. La prise d'EXJADE au cours de l'allaitement n'est pas recommandée.

## Fertilité

Aucune donnée sur la fertilité n'est disponible chez l'homme. Chez l'animal, aucun effet indésirable n'a été mis en évidence sur la fertilité chez le mâle ou chez la femelle (voir rubrique 5.3).

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

EXJADE a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients souffrant d'effets indésirables peu fréquents tels que les vertiges doivent faire preuve de prudence lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines (voir rubrique 4.8).

## **4.8 Effets indésirables**

### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement chronique par déférasirox comprimés dispersibles chez des patients adultes et pédiatriques comprennent les troubles gastro-intestinaux (principalement nausées, vomissements, diarrhées, ou douleurs abdominales) et les éruptions cutanées. Les diarrhées sont rapportées plus fréquemment chez les enfants âgés de 2 à 5 ans que chez les personnes âgées. Ces réactions sont doses-dépendantes, essentiellement légères à modérées, généralement transitoires et pour la plupart résolutive même si le traitement est poursuivi.

Au cours des études cliniques, des augmentations dose-dépendantes de la créatininémie ont été observées chez 36 % des patients, même si la plupart sont restées dans la limite supérieure de la normale. Des diminutions de la moyenne de la clairance de la créatinine ont été observées chez les patients pédiatriques et chez les patients adultes présentant une bêta-thalassémie avec une surcharge en fer durant la première année de traitement, mais il a été mis en évidence qu'il n'y a pas eu davantage de diminution au cours des années suivantes de traitement. Des élévations des transaminases hépatiques ont été rapportées. Des calendriers de surveillance de la sécurité des paramètres rénaux et hépatiques sont recommandés. Les troubles auditifs (diminution de l'audition) et oculaires (opacités du cristallin) sont peu fréquents, et des examens annuels sont également recommandés (voir rubrique 4.4).

Des effets indésirables cutanés graves (EICG) incluant des cas de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), de nécrolyse épidermique toxique (NET) et de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) ont été rapportés après l'administration d'EXJADE (voir rubrique 4.4).

### Tableau listant les effets indésirables

Les effets indésirables ci-dessous sont classés en utilisant la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 5

<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	
Fréquence indéterminée :	Pancytopénie <sup>1</sup> , thrombopénie <sup>1</sup> , anémie aggravée <sup>1</sup> , neutropénie <sup>1</sup>
<b>Affections du système immunitaire</b>	
Fréquence indéterminée :	Réactions d'hypersensibilité (y compris réactions anaphylactiques et angioedème) <sup>1</sup>
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	
Fréquence indéterminée :	Acidose métabolique <sup>1</sup>

**Affections psychiatriques**

Peu fréquent : Anxiété, troubles du sommeil

**Affections du système nerveux**

Fréquent : Céphalées

Peu fréquent : Vertiges

**Affections oculaires**

Peu fréquent : Cataracte, maculopathie

Rare : Névrite optique

**Affections de l'oreille et du labyrinthe**

Peu fréquent : Surdité

**Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales**

Peu fréquent : Douleurs laryngées

**Affections gastro-intestinales**

Fréquent : Diarrhées, constipation, vomissements, nausées, douleurs abdominales, ballonnements, dyspepsie

Peu fréquent : Hémorragie digestives, ulcère gastrique (y compris ulcères multiples), ulcères duodénaux, gastrite

Rare : Oesophagite

Fréquence indéterminée : Perforation gastro-intestinale<sup>1</sup>, pancréatite aiguë<sup>1</sup>

**Affections hépatobiliaires**

Fréquent : Augmentation des transaminases

Peu fréquent : Hépatite, lithiase biliaire

Fréquence indéterminée : Insuffisance hépatique<sup>1</sup>

**Affections de la peau et du tissu sous-cutané**

Fréquent : Eruption cutanée, prurit

Peu fréquent : Troubles de la pigmentation

Rare : Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)

Fréquence indéterminée : Syndrome de Stevens-Johnson<sup>1</sup>, vascularites d'hypersensibilité<sup>1</sup>, urticaire<sup>1</sup>, érythème polymorphe<sup>1</sup>, alopecie<sup>1</sup>, nécrolyse épidermique toxique (NET)<sup>1</sup>

**Affections du rein et des voies urinaires**

Très fréquent : Augmentation de la créatininémie

Fréquent : Protéinurie

Peu fréquent : Trouble de la fonction tubulaire rénale (syndrome de Fanconi acquis), glycosurie

Fréquence indéterminée : Insuffisance rénale aiguë<sup>1</sup>, néphrite tubulo-interstitielle<sup>1</sup>, lithiase rénale<sup>1</sup>, nécrose tubulaire rénale<sup>1</sup>

**Troubles généraux et anomalies au site d'administration**

Peu fréquent : Pyrexie, œdème, fatigue

Effets indésirables rapportés depuis la commercialisation d'EXJADE. Il s'agit de notifications spontanées pour lesquelles il est impossible de déterminer la fréquence ou la relation de causalité avec l'exposition au produit.



### Description des effets indésirables sélectionnés

Des calculs biliaires et des troubles biliaires ont été rapportés chez environ 2 % des patients. Des augmentations des transaminases hépatiques ont été rapportées comme effet indésirable chez 2 % des patients. Des augmentations des transaminases supérieures à 10 fois la limite supérieure de la normale, suggérant une hépatite, ont été peu fréquentes (0,3 %). Depuis la commercialisation du déférasirox sous forme de comprimé dispersible, des cas d'insuffisance hépatique, d'évolution parfois fatale ont été rapportés, particulièrement chez des patients avec une cirrhose du foie pré-existante (voir rubrique 4.4). Des cas d'acidose métabolique ont été rapportés depuis la commercialisation. La majorité de ces patients étaient atteints d'insuffisance rénale, de tubulopathie rénale (syndrome de Fanconi) ou de diarrhées, ou de pathologies ayant pour complication connue un déséquilibre acido-basique (voir rubrique 4.4). Des cas de pancréatite aiguë sévère ont été observés sans troubles biliaires sous-jacents confirmés. Comme avec les autres traitements chélateurs du fer, une perte d'audition des hautes fréquences et des opacités du cristallin (cataracte précoce) ont été peu fréquemment observées chez les patients traités par déférasirox (voir rubrique 4.4).

### Clairance de la créatinine lors d'une surcharge en fer post-transfusionnelle

Dans une méta-analyse rétrospective menée sur 2102 patients bêta-thalassémiques adultes et enfants présentant une surcharge en fer post-transfusionnelle traités par déférasirox sous forme de comprimé dispersible dans deux études cliniques randomisées et quatre études en ouvert d'une durée pouvant atteindre 5 ans, une diminution moyenne de la clairance de la créatinine de 13,2 % chez les patients adultes (95 % IC : -14,4 % à -12,1 % ; n=935) et de 9,9 % chez les enfants (95 % IC : -11,1 % à -8,6 % ; n=1142) a été observée durant la première année de traitement. Chez 250 patients ayant été suivi jusqu'à 5 ans, aucune baisse ultérieure de la clairance moyenne de la créatinine n'a été observée.

### Etude clinique chez les patients présentant un syndrome thalassémique non dépendant des transfusions

Au cours d'une étude d'un an chez des patients présentant des syndromes thalassémiques non dépendants des transfusions et une surcharge en fer (traités par les comprimés dispersibles à la posologie de 10 mg/kg/jour), les diarrhées (9,1 %), les éruptions cutanées (9,1 %) et les nausées (7,3 %) ont été les événements indésirables liés à la prise du médicament les plus fréquemment rapportés. Des anomalies des valeurs de la créatininémie et de la clairance de la créatinine ont été rapportées respectivement chez 5,5 % et 1,8 % des patients. Des élévations des transaminases hépatiques supérieures à 2 fois la valeur initiale et à 5 fois la limite supérieure de la normale ont été rapportées chez 1,8 % des patients.

### Population pédiatrique

Dans deux études cliniques, la croissance et le développement sexuel des enfants traités par déférasirox pendant une durée allant jusqu'à 5 ans n'ont pas été altérés (voir rubrique 4.4).

La diarrhée est observée plus fréquemment chez les enfants âgés de 2 à 5 ans que chez les enfants plus âgés.

La tubulopathie rénale a été principalement observée chez les enfants et adolescents atteints de bêta-thalassémie traités par déférasirox. Depuis la mise sur le marché, une proportion élevée de cas d'acidose métabolique sont survenus chez des enfants atteints du syndrome de Fanconi.

Des pancréatites aiguës ont été rapportées, en particulier chez les enfants et les adolescents.

### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

## 4.9 Surdosage

Des cas de surdosage (2-3 fois la dose prescrite pendant plusieurs semaines) ont été rapportés. Dans un cas, cela s'est traduit par une hépatite sans signe clinique, résolue à l'interruption du traitement. Des doses uniques à 80 mg/kg de déférasirox sous forme de comprimé dispersible chez des patients thalassémiques avec une surcharge en fer ont entraîné des nausées et des diarrhées légères.

Les signes aigus de surdosage comprennent des nausées, des vomissements, des céphalées et des diarrhées. Un surdosage peut être traité en déclenchant des vomissements ou par lavage gastrique et traitement symptomatique.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : chélateurs du fer, code ATC : V03AC03

#### Mécanisme d'action

Le déférasirox est un chélateur par voie orale possédant une forte affinité pour le fer trivalent. Il s'agit d'un ligand tridenté, fixant le fer avec une haute affinité, dans une proportion de 2 : 1. Le déférasirox favorise l'excrétion du fer essentiellement par la bile. Le déférasirox a une faible affinité pour le zinc et le cuivre et n'altère pas les faibles taux sériques constants de ces métaux.

#### Effets pharmacodynamiques

Dans une étude clinique sur le métabolisme de la balance martiale menée chez des patients thalassémiques surchargés en fer, aux doses journalières de 10, 20 et 40 mg/kg, le déférasirox (sous forme de comprimé dispersible) induit une excrétion moyenne nette du fer respectivement de 0,119, 0,329 et 0,445 mg Fe/kg poids corporel/jour.

#### Efficacité et sécurité clinique

Des études cliniques d'efficacité ont été menées avec du déférasirox comprimés dispersibles.

Le déférasirox a été étudié chez 411 adultes (âgés de 16 ans et plus) et chez 292 enfants (âgés de 2 à moins de 16 ans) présentant un surcharge chronique en fer post-transfusionnelle. Parmi les enfants, 52 étaient âgés de 2 à 5 ans. Les pathologies transfusion-dépendantes sont les  $\beta$ -thalassémies, la drépanocytose et d'autres anémies congénitales ou acquises (syndromes myélodysplasiques, syndrome de Blackfan Diamond, des aplasies médullaires et d'autres anémies très rares).

Chez des patients adultes et enfants atteints d'une  $\beta$ -thalassémie fréquemment transfusés, les doses journalières de traitement par déférasirox sous forme de comprimé dispersible de 20 et 30 mg/kg/j pendant 1 an ont conduit à une réduction des marqueurs de la charge en fer total de l'organisme ; la concentration hépatique en fer a diminué en moyenne, respectivement, de 0,4 et 8,9 mg Fe/g de poids sec (biopsie hépatique), la ferritinémie a diminué en moyenne, respectivement, de 36 et 926  $\mu$ g/l. A ces mêmes doses, le ratio excrétion en fer/apport en fer était respectivement de 1,02 (indiquant clairement une balance martiale neutre) et 1,67 (indiquant clairement une élimination du fer). Le déférasirox entraîne des réponses semblables chez des patients atteints d'anémies et présentant une surcharge en fer. Les doses journalières de 10 mg/kg/j (sous forme de comprimé dispersible) pendant 1 an pourraient permettre de maintenir des taux stables de fer hépatique et de ferritinémie et d'induire une balance martiale neutre chez des patients recevant peu fréquemment des transfusions ou des échanges transfusionnels. La ferritinémie contrôlée tous les mois reflétait les variations de la concentration hépatique en fer, indiquant que l'évolution de la ferritinémie peut être utilisée pour contrôler la réponse au traitement. Des données cliniques limitées (29 patients avec une fonction cardiaque initiale normale) utilisant l'IRM montrent que le traitement par déférasirox aux doses de 10 à 30 mg/kg/j (sous forme de comprimé dispersible) pendant 1 an peut aussi réduire les taux de fer cardiaque (l'IRM en T2\* augmenté de 18,3 à 23,0 millisecondes, en moyenne).

L'analyse principale de l'étude pivotale comparative menée chez 586 patients présentant une  $\beta$ -thalassémie et présentant une surcharge en fer post-transfusionnelle, n'a pas montré la non-infériorité du déférasirox comprimés dispersibles par rapport à la déféroxamine dans l'analyse sur la population totale. Dans une analyse post-hoc du sous-groupe de patients ayant une concentration hépatique en fer  $\geq 7$  mg Fe/g de poids sec traité par déférasirox comprimés dispersibles (à 20 et 30 mg/kg/) ou par la déféroxamine (35 à  $\geq 50$  mg/kg), le critère de non-infériorité était atteint. Toutefois, chez les patients avec une concentration hépatique en fer  $< 7$  mg Fe/g de poids sec traité par déférasirox comprimés dispersibles (5 et 10 mg/kg/) ou par la déféroxamine (20 à 35 mg/kg), la non-infériorité n'a pas été établie en raison du déséquilibre des doses de deux chélateurs. Ce déséquilibre s'est produit car les patients qui recevaient un traitement antérieur par la déféroxamine avaient la possibilité de reprendre le schéma thérapeutique avant inclusion dans l'étude et de garder la même dose même si cette dernière était supérieure aux doses recommandées dans le protocole. Cinquante-six patients âgés de moins de 6 ans ont participé à cette étude dont 28 ont reçu du déférasirox comprimés dispersibles.

Il apparaît selon les études précliniques et cliniques que le déférasirox comprimés dispersibles serait aussi actif que la déféroxamine lorsqu'il est administré avec un rapport de dose de 2 : 1 (c'est-à-dire une dose de déférasirox comprimés dispersibles correspondant à la moitié de celle de la déféroxamine). Toutefois, cette recommandation de dose n'a pas été étudiée de manière prospective dans les études cliniques.

De plus, chez des patients avec une concentration hépatique en fer  $\geq 7$  mg Fe/g de poids sec et présentant différentes anémies rares ou une drépanocytose, le déférasirox comprimés dispersibles, à la dose de 20 mg/kg jusqu'à 30 mg/kg, induit une diminution de la concentration en fer hépatique et de la ferritinémie comparable à celle obtenue chez des patients  $\beta$ -thalassémiques.

Au cours d'une étude observationnelle de cinq ans chez 267 enfants âgés de 2 à  $< 6$  ans (à l'inclusion) présentant des hémosidéroses transfusionnelles et traités par déférasirox, aucune différence cliniquement significative concernant le profil de sécurité et de tolérance d'Exjade n'a été observée dans la population pédiatrique âgée de 2 à  $< 6$  ans comparée à la population adulte globale et pédiatrique de 6 ans ou plus, incluant des augmentations de la créatinémie de  $> 33$  % et au-dessus de la limite supérieure de la normale à  $\geq 2$  reprises consécutives (3,1 %), et l'élévation de l'alanine aminotransférase (ALAT) à plus de 5 fois la limite supérieure de la normale (4,3 %). Des événements isolés d'élévation de l'alanine aminotransférase (ALAT) et de l'aspartate aminotransférase (ASAT) ont été rapportés respectivement chez 20,0 % et 8,3 %, des 145 patients qui ont terminé l'étude.

173 patients adultes et pédiatriques atteints de thalassémie dépendante des transfusions ou de syndrome myélodysplasique ont été traités pendant 24 semaines dans une étude visant à évaluer les profils de tolérance du déférasirox sous forme de comprimé pelliculé et de comprimé dispersible. Un profil de tolérance comparable a été observé entre les formes comprimés pelliculés et comprimés dispersibles.

Le traitement par déférasirox comprimés dispersibles a été évalué chez des patients présentant un syndrome thalassémique non dépendant des transfusions et une surcharge en fer au cours d'une étude randomisée, en double aveugle versus placebo, d'une durée d'un an. L'étude a comparé l'efficacité de deux protocoles de traitement par déférasirox comprimés dispersibles (dose initiale de 5 ou de 10 mg/kg/jour, 55 patients dans chaque bras), au placebo (56 patients). L'étude a inclus 145 adultes et 21 patients pédiatriques. Le critère principal d'efficacité était la variation de la concentration hépatique en fer (CHF) après 12 mois de traitement par rapport à la valeur de départ. Un des critères secondaires d'efficacité était la variation de la ferritinémie entre la valeur de départ et le quatrième trimestre. A la dose initiale de 10 mg/kg/jour, déférasirox comprimés dispersibles a permis une réduction des indicateurs de la charge en fer corporel totale. En moyenne, la concentration hépatique en fer a diminué de 3,80 mg Fe/g de poids sec chez les patients traités par déférasirox comprimés dispersibles (ayant débuté à la dose de 10 mg/kg/jour) et a augmenté de 0,38 mg/Fe/g de poids sec chez les patients traités par placebo ( $p < 0,001$ ). En moyenne, la ferritinémie a diminué de 222,0  $\mu\text{g/l}$  chez les patients traités par déférasirox comprimés dispersibles (ayant débuté à la dose de 10 mg/kg/jour) et a augmenté de 115  $\mu\text{g/l}$  chez les patients traités par placebo ( $p < 0,001$ ).

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec EXJADE dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de la surcharge en fer chronique nécessitant un traitement chélateur (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

Le déférasirox (sous forme de comprimé dispersible) est absorbé après administration par voie orale avec un temps médian pour atteindre la concentration plasmatique maximale ( $t_{\text{max}}$ ) allant de 1,5 à 4 heures. La biodisponibilité absolue (AUC) du déférasirox (sous forme de comprimé dispersible), est d'environ 70 % par rapport à une dose intraveineuse. L'exposition totale (AUC) est approximativement doublée s'il est pris au cours d'un petit-déjeuner riche en lipides (teneur en lipides > 50% des calories) et environ 50 % plus élevé s'il est pris au cours d'un petit-déjeuner standard. La biodisponibilité (AUC) du déférasirox était modérément augmentée (approximativement de 13 à 25 %) lorsqu'il était pris 30 minutes avant un repas ayant une teneur normale ou élevée en graisses.

### Distribution

Le déférasirox est fortement lié aux protéines plasmatiques (99 %), presque exclusivement à l'albumine sérique, et présente un faible volume de distribution, approximativement 14 litres chez l'adulte.

### Biotransformation

La glucuronidation constitue la voie métabolique principale du déférasirox, suivie d'une excrétion biliaire. Une déconjugaison des glucuronides dans l'intestin avec une réabsorption consécutive (cycle entéro-hépatique) peut probablement se produire : dans une étude chez des volontaires sains, l'administration de cholestyramine après une dose unique de déférasirox a entraîné une diminution de l'exposition au déférasirox de 45 % (AUC).

Le déférasirox est principalement glucuronidé par l'UGT1A1 et dans une moindre mesure par l'UGT1A3. Le métabolisme oxydatif du déférasirox catalysé par le CYP450 semble être mineur chez l'homme (environ 8 %). Aucune inhibition du métabolisme du déférasirox par l'hydroxyurée n'a été observée *in vitro*.

### Élimination

Le déférasirox et ses métabolites sont principalement éliminés par 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 ( $t_{1/2}$ ) varie de 8 à 16 heures après administration orale. Les transporteurs MRP2 et MXR (BCRP) sont impliqués dans l'excrétion biliaire du déférasirox.

### Linéarité/non-linéarité

Le  $C_{\max}$  et l' $AUC_{0-24h}$  du déférasirox augmentent approximativement de façon linéaire en fonction de la dose à l'état d'équilibre. Après l'administration de doses multiples, l'exposition a augmenté par un facteur d'accumulation allant de 1,3 à 2,3.

### Populations particulières de patients

#### *Patients pédiatriques*

L'exposition totale au déférasirox après l'administration d'une dose unique et de doses répétées était plus faible chez les adolescents (12 à 17 ans au plus) et chez les enfants (2 à moins de 12 ans) que chez l'adulte. Chez l'enfant âgé de moins de 6 ans, l'exposition correspondait environ à 50 % de celle des adultes. L'ajustement de la dose se faisant individuellement en fonction de la réponse thérapeutique, cela ne devrait pas entraîner de conséquences cliniques.

#### *Sexe*

Les femmes présentent une clairance apparente modérément plus faible (environ 17,5 %) du déférasirox par rapport aux hommes. L'ajustement de la dose se faisant en fonction de la réponse thérapeutique individuelle, cela ne devrait pas entraîner de conséquences cliniques.

#### *Patients âgés*

La pharmacocinétique du déférasirox n'a pas été étudiée chez les patients âgés (âgés de 65 ans et plus).

#### *Insuffisances rénale et hépatique*

La pharmacocinétique du déférasirox n'a pas été étudiée chez les patients ayant une insuffisance rénale. La pharmacocinétique du déférasirox n'a pas été influencée par des taux des transaminases hépatiques allant jusqu'à 5 fois la limite supérieure de la normale.

Dans une étude clinique utilisant du déférasirox comprimés dispersibles à la dose unique de 20 mg/kg, l'exposition moyenne a été augmentée de 16 % chez les sujets atteints d'une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh Classe A) et de 76 % chez les sujets atteints d'une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh Classe B) par rapport aux sujets avec une fonction hépatique normale. Le  $C_{\max}$  moyen du déférasirox chez les sujets atteints d'une insuffisance hépatique légère à modérée a été augmenté de 22 %. L'exposition a été augmentée de 2,8 fois chez un sujet atteint d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh Classe C) (voir rubriques 4.2 et 4.4).

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et cancérogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Les principaux résultats étaient une toxicité rénale et une opacité du cristallin (cataracte). Des résultats semblables ont été observés chez les animaux nouveaux-nés et chez les jeunes animaux. La toxicité rénale est principalement due à la carence en fer provoquée chez des animaux qui n'étaient pas préalablement surchargés en fer.

Les tests de génotoxicité *in vitro* étaient négatifs (test d'Ames, test d'aberration chromosomique) alors que le déférasirox, aux doses létales, a entraîné la formation de micronucléi *in vivo* dans la moelle osseuse mais pas dans le foie des rats non surchargés en fer. De tels effets n'ont pas été observés chez des rats ayant été chargés en fer au préalable. Une étude de deux ans chez le rat et une autre étude de six mois chez la souris transgénique hétérozygote p53+/- n'ont pas mis en évidence d'effet carcinogène du déférasirox.

La toxicité potentielle sur la reproduction a été étudiée chez le rat et le lapin. Le déférasirox n'était pas tératogène, mais il a entraîné une augmentation de l'incidence de troubles squelettiques ainsi qu'une augmentation du nombre de mort-nés chez le rat, à de fortes doses entraînant une toxicité sévère, chez des femelles non surchargées en fer. Le déférasirox n'a pas eu d'effet sur la fertilité, ni sur les fonctions de la reproduction.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Lactose monohydraté  
Crospovidone de type A  
Cellulose microcristalline  
Povidone  
Laurilsulfate de sodium  
Silice colloïdale anhydre  
Stéarate de magnésium

### **6.2 Incompatibilités**

La dissolution n'est pas recommandée dans des boissons gazeuses en raison de la formation de mousse ni dans du lait en raison d'une lente dispersion.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium).

#### EXJADE 125 mg comprimés dispersibles

Les boîtes contiennent 28, 84 ou 252 comprimés dispersibles.

#### EXJADE 250 mg comprimés dispersibles

Les boîtes contiennent 28, 84 ou 252 comprimés dispersibles.

#### EXJADE 500 mg comprimés dispersibles

Les boîtes contiennent 28, 84 ou 252 comprimés dispersibles et conditionnement multiples contenant 294 comprimés dispersibles (3 boîtes de 98).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Royaume-Uni

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

### EXJADE 125 mg comprimés dispersibles

EU/1/06/356/001

EU/1/06/356/002

EU/1/06/356/007

### EXJADE 250 mg comprimés dispersibles

EU/1/06/356/003

EU/1/06/356/004

EU/1/06/356/008

### EXJADE 500 mg comprimés dispersibles

EU/1/06/356/005

EU/1/06/356/006

EU/1/06/356/009

EU/1/06/356/010

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 28 août 2006

Date de dernier renouvellement : 18 avril 2016

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

EXJADE 90 mg comprimés pelliculés  
EXJADE 180 mg comprimés pelliculés  
EXJADE 360 mg comprimés pelliculés

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

EXJADE 90 mg comprimés pelliculés  
Chaque comprimé pelliculé contient 90 mg de déférasirox.

EXJADE 180 mg comprimés pelliculés  
Chaque comprimé pelliculé contient 180 mg de déférasirox.

EXJADE 360 mg comprimés pelliculés  
Chaque comprimé pelliculé contient 360 mg de déférasirox.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

EXJADE 90 mg comprimés pelliculés  
Comprimé pelliculé bleu clair, ovoïde, biconvexe, avec des bords biseautés et gravés (NVR sur une face et 90 sur l'autre). Dimensions approximatives du comprimé de 10,7 mm x 4,2 mm.

EXJADE 180 mg comprimés pelliculés  
Comprimé pelliculé bleu, ovoïde, biconvexe, avec des bords biseautés et gravés (NVR sur une face et 180 sur l'autre). Dimensions approximatives du comprimé de 14 mm x 5,5 mm.

EXJADE 360 mg comprimés pelliculés  
Comprimé pelliculé bleu foncé, ovoïde, biconvexe, avec des bords biseautés et gravés (NVR sur une face et 360 sur l'autre). Dimensions approximatives du comprimé de 17 mm x 6,7 mm.

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

EXJADE est indiqué dans le traitement de la surcharge en fer chronique secondaire à des transfusions sanguines fréquentes ( $\geq 7$  ml/kg/mois de concentrés érythrocytaires) chez les patients de 6 ans et plus qui présentent une bêta-thalassémie majeure.



EXJADE est aussi indiqué dans le traitement de la surcharge en fer chronique secondaire à des transfusions sanguines lorsque le traitement par la déféroxamine est contre-indiqué ou inadapté chez les groupes de patients suivants :

- les patients pédiatriques âgés de 2 à 5 ans présentant une bêta-thalassémie majeure avec une surcharge en fer chronique secondaire à des transfusions sanguines fréquentes ( $\geq 7$  ml/kg/mois de concentrés érythrocytaires).
- les patients adultes et pédiatriques âgés de 2 ans et plus présentant une bêta-thalassémie majeure avec une surcharge en fer chronique secondaire à des transfusions sanguines peu fréquentes ( $< 7$  ml/kg/mois de concentrés érythrocytaires).
- Les patients adultes et pédiatriques âgés de 2 ans et plus présentant d'autres types d'anémies.

EXJADE est également indiqué dans le traitement de la surcharge en fer chronique nécessitant un traitement chélateur du fer chez les patients de 10 ans et plus présentant des syndromes thalassémiques non dépendants des transfusions, lorsque le traitement par déféroxamine est contre-indiqué ou inadapté.

#### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Le traitement par EXJADE doit être initié et conduit par des médecins expérimentés dans le traitement de la surcharge en fer.

##### Posologie

##### *Surcharge en fer post-transfusionnelle*

Il est recommandé que le traitement soit initié après la transfusion d'environ 20 unités de concentrés érythrocytaires (CE) (soit 100 ml/kg) ou lorsque le suivi clinique met en évidence la présence d'une surcharge en fer (par exemple ferritinémie  $> 1\ 000$   $\mu\text{g/l}$ ). Les doses (en mg/kg) doivent être calculées et arrondies au comprimé le plus proche.

Les objectifs du traitement chélateur du fer sont d'éliminer le fer apporté par les transfusions et si nécessaire de réduire la surcharge en fer existante.

La forme EXJADE comprimés pelliculés a montré une biodisponibilité plus élevée par rapport à la forme EXJADE comprimés dispersibles (voir rubrique 5.2). En cas de passage de la forme comprimés dispersibles à la forme comprimés pelliculés, la dose de comprimés pelliculés doit être 30 % moins élevée que la dose de comprimés dispersibles, arrondie au dosage le plus proche du comprimé entier disponible.

Les équivalences de doses pour les deux formulations figurent dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1 Doses recommandées en cas de surcharge en fer post-transfusionnelle

	Comprimés pelliculés	Comprimés dispersibles	Transfusions	Ferritinémie
<b>Dose initiale</b>	<b>14 mg/kg/jour</b>	<b>20 mg/kg/jour</b>	Après 20 unités de concentrés érythrocytaires (environ 100 ml/kg)	ou >1 000 µg/l
<b>Dose initiale alternative</b>	21 mg/kg/jour	30 mg/kg/jour	>14 ml/kg/mois de concentrés érythrocytaires (environ >4 unités/mois pour un adulte)	
	7 mg/kg/jour	10 mg/kg/jour	<7 ml/kg/mois de concentrés érythrocytaires (environ <2 unités/mois pour un adulte)	
Chez les patients bien équilibrés avec un traitement par la déféroxamine	Un tiers de la dose de déféroxamine	La moitié de la dose de déféroxamine		
<b>Surveillance</b>				<b>Mensuelle</b>
<b>Taux ciblé</b>				<b>500-1 000 µg/l</b>
<b>Paliers d'ajustement</b> (tous les 3-6 mois)	<b>Augmentation</b>			>2 500 µg/l
	3,5 - 7 mg/kg/jour	5-10 mg/kg/jour		
	Jusqu'à 28 mg/kg/jour	Jusqu'à 40 mg/kg/jour		
	<b>Diminution</b>			<2 500 µg/l
	3,5 - 7 mg/kg/jour	5-10 mg/kg/jour		
	Chez les patients traités à des doses >21 mg/kg/jour	Chez les patients traités à des doses >30 mg/kg/jour		
	- Quand l'objectif est atteint			500-1 000 µg/l
<b>Dose maximale</b>	<b>28 mg/kg/jour</b>	<b>40 mg/kg/jour</b>		
<b>Envisager l'interruption du traitement</b>				<b>&lt;500 µg/l</b>

#### *Dose initiale*

La dose journalière initiale recommandée d'EXJADE comprimés pelliculés est de 14 mg/kg de poids corporel.

Une dose initiale journalière de 21 mg/kg peut être envisagée pour les patients qui nécessitent une réduction de leur surcharge en fer et qui reçoivent plus de 14 ml/kg/mois de concentrés érythrocytaires (approximativement >4 unités/mois pour un adulte).

Une dose initiale journalière de 7 mg/kg peut être envisagée pour les patients qui ne nécessitent pas une réduction de leur surcharge en fer et qui reçoivent moins de 7 ml/kg/mois de concentrés érythrocytaires (approximativement <2 unités/mois pour un adulte). La réponse du patient doit être contrôlée et une augmentation de la dose devra être envisagée si une efficacité suffisante n'est pas obtenue (voir rubrique 5.1).

Chez les patients déjà bien équilibrés avec un traitement par la déféroxamine, une dose initiale d'EXJADE comprimés pelliculés correspondant numériquement au tiers de celle de la déféroxamine pourra être envisagée (par exemple le traitement d'un patient par 40 mg/kg/jour de déféroxamine pendant 5 jours par semaine (ou équivalent) pourra être substitué par une dose initiale d'EXJADE comprimés pelliculés de 14 mg/kg/j). Lorsque la dose journalière résultante est de moins de 14 mg/kg/j, la réponse du patient devra être contrôlée et une augmentation de la dose devra être envisagée si une efficacité suffisante n'a pas été obtenue (voir section 5.1).

#### *Ajustement de la dose*

Il est recommandé de contrôler la ferritinémie tous les mois et d'ajuster la dose d'EXJADE si nécessaire, tous les 3 à 6 mois en fonction des variations de la ferritinémie. Les ajustements de la dose doivent être réalisés par paliers de 3,5 à 7 mg/kg et doivent être adaptés à la réponse individuelle du patient et aux objectifs thérapeutiques (maintien ou réduction de la surcharge en fer). Chez les patients qui ne sont pas correctement contrôlés à des doses de déférasirox comprimés pelliculés de 21 mg/kg (par exemple ferritinémie persistante au-dessus de 2500 µg/l et n'ayant pas tendance à diminuer avec le temps), des doses allant jusqu'à 28 mg/kg peuvent être envisagées. Les données d'efficacité et de sécurité d'emploi à long terme avec des doses d'EXJADE comprimés dispersibles supérieures à 30 mg/kg sont actuellement limitées (264 patients suivis pendant un 1 an en moyenne après augmentation de dose). Si seulement un très faible contrôle de l'hémossidérose à des doses de déférasirox comprimés pelliculés supérieures à 21 mg/kg est atteint, une autre augmentation (jusqu'à un maximum de 28 mg/kg) pourrait ne pas entraîner un contrôle satisfaisant et d'autres options thérapeutiques devront donc être envisagées. Si un contrôle satisfaisant n'est pas atteint à des doses supérieures à 21 mg/kg, un traitement à de telles doses ne devra pas être maintenu et d'autres options thérapeutiques devront être envisagées quand cela sera possible. Les doses supérieures à 28 mg/kg sont déconseillées car l'expérience avec des doses supérieures à cette valeur est limitée.

Chez les patients traités à des doses supérieures à 21 mg/kg, des réductions de dose par paliers de 3,5 à 7 mg/kg devront être envisagées quand le contrôle a été atteint (par exemple, ferritinémie persistant au-dessous de 2500 µg/l et ayant tendance à diminuer avec le temps). Chez les patients pour lesquels la ferritinémie a atteint son objectif (habituellement entre 500 et 1000 µg/l), des réductions de dose par paliers de 3,5 à 7 mg/kg devront être envisagées afin de maintenir la ferritinémie dans ces valeurs cibles. Si la ferritinémie chute de façon persistante en dessous de 500 µg/l, l'interruption du traitement doit être envisagée (voir rubrique 4.4).

#### *Syndromes thalassémiques non dépendants des transfusions*

Le traitement chélateur du fer ne doit être initié que lorsque la présence d'une surcharge en fer a été mise en évidence (concentration hépatique en fer [CHF]  $\geq 5$  mg Fe/g de poids sec ou ferritinémie persistante  $> 800$  µg/l). La mesure de la CHF est la méthode de choix pour évaluer la surcharge en fer, elle doit être employée lorsqu'elle est disponible. Une attention particulière doit être appliquée pendant le traitement chélateur afin de minimiser le risque de chélation excessive chez tous les patients traités.

La forme EXJADE comprimés pelliculés a montré une biodisponibilité plus élevée par rapport à la forme EXJADE comprimés dispersibles (voir rubrique 5.2). En cas de passage de la forme comprimés dispersibles à la forme comprimés pelliculés, la dose de comprimés pelliculés doit être 30 % moins élevée que la dose de comprimés dispersibles arrondie au dosage le plus proche du comprimé entier disponible.

Les équivalences de doses pour les deux formulations figurent dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 2** Doses recommandées en cas de syndromes thalassémiques non dépendants des transfusions

	<b>Comprimés pelliculés</b>	<b>Comprimés dispersibles</b>	<b>Concentration hépatique en fer (CHF)*</b>	<b>Ferritinémie</b>
<b>Dose initiale</b>	<b>7 mg/kg/jour</b>	<b>10 mg/kg/jour</b>	≥5 mg Fe/g de poids sec	ou >800 µg/l
<b>Surveillance</b>			<b>Mensuelle</b>	
<b>Paliers d'ajustement</b> (tous les 3-6 mois)	<b>Augmentation</b>		≥7 mg Fe/g de poids sec	ou >2 000 µg/l
	3,5 - 7 mg/kg/jour	5-10 mg/kg/jour		
	<b>Diminution</b>		<7 mg Fe/g de poids sec	ou ≤2 000 µg/l
	3,5 - 7 mg/kg/jour	5-10 mg/kg/jour		
<b>Dose maximale</b>	<b>14 mg/kg/jour</b>	<b>20 mg/kg/jour</b>		
	<b>7 mg/kg/jour</b>	<b>10 mg/kg/jour</b>		
	Pour les patients adultes		Non évalué	et ≤2 000 µg/l
	Pour les patients pédiatriques			
<b>Interruption</b>			<b>&lt;3 mg Fe/g de poids sec</b>	ou <b>&lt;300 µg/l</b>
<b>Reprise du traitement</b>	<b>Non recommandée</b>			

\*La CHF est la méthode privilégiée pour la détermination des surcharges en fer.

#### *Dose initiale*

La dose journalière initiale recommandée d'EXJADE comprimés pelliculés chez les patients présentant des syndromes thalassémiques non dépendants des transfusions est de 7 mg/kg de poids corporel.

#### *Ajustement de la dose*

Il est recommandé de contrôler la ferritinémie tous les mois. Après 3 à 6 mois de traitement, une augmentation de la dose du déférasirox comprimés pelliculés par paliers de 3,5 à 7 mg/kg doit être envisagée si la CHF du patient est ≥7 mg Fe/g de poids sec ou si la ferritinémie est >2000 µg/l de façon persistante et n'a pas tendance à diminuer et si le patient tolère bien le médicament. Les doses supérieures à 14 mg/kg ne sont pas recommandées car il n'y a pas d'expérience à ces doses chez les patients qui présentent des syndromes thalassémiques non dépendants des transfusions.

Chez les patients pour qui la CHF n'a pas été évaluée et pour qui la ferritinémie est ≤2000 µg/l, la dose ne doit pas dépasser 7 mg/kg.

Chez les patients pour qui la dose a été augmentée à plus de 7 mg/kg, une réduction de la dose à 7 mg/kg ou moins est conseillée lorsque la CHF est <7 mg Fe/g de poids sec ou lorsque la ferritinémie est ≤2000 µg/l.

#### *Arrêt du traitement*

Lorsqu'une charge corporelle en fer satisfaisante a été obtenue (CHF <3 mg Fe/g de poids sec ou ferritinémie <300 µg/l), le traitement doit être arrêté. Il n'y a pas de données disponibles sur la reprise du traitement chez des patients ayant de nouveau accumulé du fer après avoir atteint une charge corporelle en fer satisfaisante, par conséquent la reprise du traitement ne peut être recommandée.

## Populations particulières

### *Sujets âgés (≥ à 65 ans)*

Les recommandations sur la posologie chez le sujet âgé sont les mêmes que celles décrites ci-dessus. Dans les études cliniques, la fréquence des effets indésirables a été plus élevée chez les sujets âgés que chez les sujets plus jeunes (en particulier, les diarrhées). Une surveillance attentive des effets indésirables nécessitant un ajustement de la dose est nécessaire chez ces patients.

### *Population pédiatrique*

Surcharge en fer post-transfusionnelle :

Les recommandations sur la posologie chez l'enfant âgé de 2 à 17 ans présentant une surcharge en fer post transfusionnelle sont les mêmes que chez l'adulte. L'évolution du poids au cours du temps chez l'enfant doit être prise en considération dans le calcul de la dose.

Chez les enfants âgés de 2 à 5 ans présentant une surcharge en fer post transfusionnelle, l'exposition est plus faible que chez l'adulte (voir rubrique 5.2). Ce groupe d'âge peut nécessiter des doses plus élevées que celles nécessaires chez l'adulte. Toutefois, la dose initiale devra être la même que celle de l'adulte, elle sera adaptée ensuite individuellement.

Syndromes thalassémiques non dépendants des transfusions :

Chez les enfants présentant un syndrome thalassémique non dépendant des transfusions, la dose ne doit pas dépasser 7 mg/kg. Chez ces patients, un contrôle plus étroit de la CHF et de la ferritinémie est indispensable pour éviter une chélation excessive : en plus des contrôles mensuels de la ferritinémie, la CHF doit être contrôlée tous les trois mois lorsque la ferritine sérique est  $\leq 800$  µg/l.

Enfants âgés de 0 à 23 mois :

La sécurité et l'efficacité d'EXJADE chez les enfants âgés de 0 à 23 mois n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

### *Patients avec insuffisance rénale*

EXJADE n'a pas été étudié chez les patients ayant une insuffisance rénale et il est contre-indiqué chez les patients présentant une clairance de la créatinine estimée inférieure à 60 ml/min (voir rubriques 4.3 et 4.4).

### *Patients avec insuffisance hépatique*

EXJADE n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh Classe C). Chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh Classe B), la dose doit être considérablement réduite suivie d'une augmentation progressive sans dépasser 50% du dernier palier atteint (voir rubriques 4.4 et 5.2) et EXJADE doit être utilisé avec précautions chez ces patients. La fonction hépatique devra être contrôlée chez tous les patients avant traitement, toutes les 2 semaines pendant le premier mois, puis tous les mois (voir rubrique 4.4).

## Mode d'administration

Par voie orale.

Les comprimés pelliculés doivent être avalés entiers avec de l'eau. Chez les patients qui ne peuvent pas avaler les comprimés en entier, les comprimés pelliculés peuvent être écrasés et administrés en saupoudrant la dose totale dans une petite quantité de nourriture non solide, tel qu'un yaourt ou une compote de pomme par exemple. La dose doit être prise immédiatement et complètement et ne pas être conservée pour une utilisation ultérieure.

Les comprimés pelliculés doivent être pris une fois par jour, de préférence à la même heure tous les jours, et peuvent être pris à jeun ou avec un repas léger (voir rubriques 4.5 et 5.2).

### 4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

L'association à d'autres traitements chélateurs du fer car la tolérance de ces associations n'a pas été étudiée (voir rubrique 4.5).

Patients présentant une clairance de la créatinine estimée inférieure à 60 ml/min.

### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

#### Fonction rénale

Le déférasirox a été étudié uniquement chez les patients présentant des valeurs initiales de la créatininémie dans les limites de la normale en fonction de l'âge.

Au cours des études cliniques, des augmentations de plus de 33 % de la créatininémie, obtenues au moins à deux occasions successives, parfois au-dessus de la limite supérieure de la normale, ont été observées chez 36 % des patients. Elles étaient dose-dépendantes. Chez environ deux tiers des patients qui ont eu une augmentation de la créatininémie, un retour à un niveau inférieur à 33 % est observé sans ajustement de la dose. Chez le tiers restant, l'augmentation de la créatininémie n'a pas toujours répondu à une réduction de dose ou à une interruption du traitement. Dans certains cas, seule une stabilisation des valeurs de la créatinine sérique a été observée après une réduction de dose. Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés depuis la commercialisation du déférasirox (voir rubrique 4.8). Dans certains cas, la détérioration de la fonction rénale a conduit à une insuffisance rénale nécessitant une dialyse temporaire ou permanente.

Les raisons des augmentations de la créatininémie n'ont pas été élucidées. Il faut donc particulièrement faire attention au contrôle de la créatininémie chez les patients qui reçoivent de façon concomitante des médicaments qui altèrent la fonction rénale et chez les patients qui reçoivent de fortes doses de déférasirox et/ou de faibles quantités de transfusions (<7 ml/kg/mois de concentrés érythrocytaires ou <2 unités/mois pour un adulte). Alors que dans les études cliniques, il n'a pas été observé d'augmentation des événements indésirables rénaux après une augmentation à des doses d'EXJADE supérieures à 30 mg/kg (forme comprimé dispersible), une augmentation du risque d'événements indésirables rénaux ne peut être exclue pour la forme comprimé pelliculé avec des doses de déférasirox supérieures à 21 mg/kg.

Il est recommandé de mesurer la créatininémie à deux reprises avant l'initiation du traitement. **La créatininémie et la clairance de la créatinine** (estimée avec la formule de Cockcroft-Gault ou la formule MDRD chez l'adulte et la formule de Schwartz chez l'enfant) et/ou les taux plasmatiques de cystatine C **doivent être contrôlés avant le traitement, chaque semaine le premier mois après initiation ou modification du traitement avec EXJADE (y compris lors du changement de forme pharmaceutique), puis chaque mois.** Les patients présentant des anomalies rénales pré existantes et les patients recevant un traitement médical néphrotoxique peuvent présenter plus de risques de complications. Une attention particulière devra être apportée chez les patients présentant des diarrhées ou des vomissements afin d'assurer une hydratation suffisante.

Des cas d'acidose métabolique survenant pendant le traitement par déférasirox ont été rapportés depuis sa commercialisation. La majorité de ces patients étaient atteints d'insuffisance rénale, de tubulopathie rénale (syndrome de Fanconi) ou de diarrhées, ou de pathologies ayant pour complication connue un déséquilibre acido-basique. Dans ces populations de patients, l'équilibre acido-basique doit être surveillé en fonction du tableau clinique. L'interruption du traitement par EXJADE doit être envisagée chez les patients qui développent une acidose métabolique.

**Tableau 3** Ajustement de la dose et interruption de traitement pour la surveillance de la fonction rénale

	<b>Créatininémie</b>		<b>Clairance à la créatinine</b>
<b>Avant l'initiation du traitement</b>	Deux fois (2x)	et	Une fois (1x)
<b>Contre-indication</b>			<b>&lt;60 ml/min</b>
<b>Surveillance</b>			
- Premier mois après le début du traitement ou une modification de dose (y compris lors du changement de forme pharmaceutique)	Hebdomadaire	et	Hebdomadaire
- Après le premier mois	Mensuelle	et	Mensuelle
<b>Réduction de la dose journalière de 7 mg/kg/jour</b> (forme comprimé pelliculé), <i>si les paramètres de fonction rénale suivants sont observés lors de <b>deux</b> visites consécutives et s'ils ne peuvent pas être attribués à d'autres causes</i>			
Patients adultes	>33% au-dessus de la moyenne avant traitement	et	Diminution <LIN* (<90 ml/min)
Patients pédiatriques	> LSN** de la tranche d'âge appropriée	et/ou	Diminution <LIN* (<90 ml/min)
<b>Après diminution de la dose, interrompre le traitement si</b>			
Patients adultes et pédiatriques	Reste à >33% au-dessus de la moyenne avant traitement	et/ou	Diminution <LIN* (<90 ml/min)
*LIN : limite inférieure des valeurs normales **LSN : limite supérieure des valeurs normales			

Le traitement peut être réinstauré selon les circonstances cliniques individuelles.

Une réduction de la dose ou une interruption du traitement pourra être aussi envisagée si des anomalies des taux des marqueurs de la fonction tubulaire rénale sont observées et/ou si la situation clinique le justifie :

- Protéinurie (le dosage doit être effectué avant le début du traitement puis chaque mois),
- Glycosurie pour les patients non-diabétiques et les faibles taux de la kaliémie, la phosphatémie, la magnésémie ou l'uricémie, la phosphaturie, l'acidourie (surveillance si nécessaire).

Les cas de tubulopathie rénale ont été principalement observés chez les enfants et les adolescents présentant des bêta-thalassémies traitées par EXJADE.

Les patients doivent être adressés à un néphrologue, et des examens supplémentaires (telle qu'une biopsie rénale) peuvent être envisagés si les signes suivants apparaissent malgré une réduction de la dose ou une interruption du traitement :

- La créatininémie reste significativement élevée et,
- Une anomalie persiste sur d'autres marqueurs de la fonction rénale (par exemple protéinurie, Syndrome de Fanconi).

### Fonction hépatique

Des élévations des tests de la fonction hépatique ont été observées chez des patients traités par déférasirox. Depuis la commercialisation du déférasirox, des cas d'insuffisance hépatique, d'évolution parfois fatale, ont été rapportés chez des patients traités par déférasirox. Dans la plupart des cas, les patients présentaient des comorbidités significatives, dont une cirrhose hépatique préexistante. Le rôle du déférasirox en tant que facteur contributif ou aggravant ne peut être exclu (voir rubrique 4.8).

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 1<sup>er</sup> mois puis une fois par mois. En cas d'élévation progressive et persistante des transaminases hépatiques ne pouvant être attribuée à d'autres causes, le traitement par EXJADE doit être arrêté. Lorsque l'origine des anomalies biologiques hépatiques a été clarifiée ou après la normalisation de ces examens une reprise du traitement peut être envisagée avec précaution à une dose plus faible suivie d'une augmentation progressive de dose.

EXJADE n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh Classe C) (voir rubrique 5.2).



Tableau 4 Résumé des recommandations de suivi de la sécurité d'emploi

Examen	Fréquence
Créatininémie	À deux reprises avant l'instauration du traitement. Chaque semaine durant le premier mois de traitement ou après une modification de dose (y compris lors du changement de forme pharmaceutique). Chaque mois par la suite.
Clairance de la créatinine et/ou de la cystatine C plasmatique	Avant le traitement. Chaque semaine durant le premier mois de traitement ou après une modification de dose (y compris lors du changement de forme pharmaceutique). Chaque mois par la suite.
Protéinurie	Avant le traitement. Chaque mois par la suite.
Autres marqueurs de la fonction tubulaire rénale (tels que la glycosurie chez les patients non-diabétiques et les faibles taux de kaliémie, phosphatémie, magnésémie ou uricémie, phosphaturie, aminoacidurie)	En cas de nécessité.
Transaminases, bilirubine, phosphatases alcalines sériques	Avant l'instauration du traitement. Toutes les deux semaines durant le premier mois de traitement. Chaque mois par la suite.
Tests auditif et visuel	Avant l'instauration du traitement. Chaque année par la suite.
Poids, taille, et développement sexuel.	Avant le traitement. Chaque année chez les patients pédiatriques.

Chez les patients avec une courte espérance de vie (par exemple, en cas de syndromes myélodysplasiques à risque élevé), particulièrement lorsque des co-morbidités peuvent augmenter le risque des événements indésirables, le bénéfice d'EXJADE peut être limité et se trouver inférieur aux risques. En conséquence, le traitement par EXJADE chez ces patients est déconseillé.

Des précautions devront être prises chez les patients âgés en raison d'une fréquence d'effets indésirables plus élevée (en particulier, les diarrhées).

Les données chez les enfants présentant un syndrome thalassémique non dépendant des transfusions sont très limitées (voir rubrique 5.1). Par conséquent, le traitement par EXJADE doit être surveillé étroitement afin de détecter les effets indésirables et de suivre la surcharge en fer chez les patients pédiatriques. De plus, avant de traiter un enfant atteint de syndrome thalassémique non dépendant des transfusions et présentant une importante surcharge en fer, le médecin doit avoir conscience que les conséquences de l'exposition à long terme au traitement ne sont actuellement pas connues chez ces patients.

### Affections gastro-intestinales

Des ulcérations et des hémorragies gastro-intestinales hautes ont été rapportées chez des patients traités par déférasirox, y compris chez des enfants et des adolescents. Des ulcères multiples ont été observés chez certains patients (voir rubrique 4.8). Il y a eu des cas rapportés d'ulcères compliqués avec perforation digestive. Il y a également eu des cas rapportés d'hémorragies gastro-intestinales d'évolution fatale, particulièrement chez des patients âgés qui présentaient des pathologies malignes hématologiques et/ou un faible taux de plaquettes. Les médecins et les patients doivent rester attentifs à tous signes et symptômes d'ulcérations et d'hémorragies gastro-intestinales pendant le traitement par EXJADE. Il convient d'instaurer rapidement une prise en charge des patients en cas de suspicion d'un effet indésirable gastro-intestinal grave. La prudence est requise chez les patients qui reçoivent EXJADE en association à des substances connues pour leur potentiel ulcérogène, tels que les AINS, les corticoïdes ou les bisphosphonates oraux, chez les patients recevant des anticoagulants et chez les patients avec un taux de plaquettes en dessous de  $50000/\text{mm}^3$  ( $50 \times 10^9/\text{l}$ ) (voir rubrique 4.5).

### Affections de la peau

Des éruptions cutanées peuvent apparaître au cours du traitement par EXJADE. Dans la plupart des cas, ces éruptions disparaissent spontanément. Lorsque l'interruption du traitement est nécessaire, il peut être repris après la résolution de l'éruption, à une dose plus faible suivie d'une augmentation progressive de dose. Dans les cas sévères, la reprise du traitement pourra être menée en association avec une corticothérapie de courte durée par voie orale. Des effets indésirables cutanés graves (EICG) incluant des cas de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), de nécrolyse épidermique toxique (NET) et des syndromes d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital ou conduire au décès, ont été rapportés. Si un effet indésirable cutané grave est suspecté, EXJADE doit être arrêté immédiatement et ne doit pas être réintroduit. Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et des symptômes des réactions cutanées sévères, et doivent être étroitement surveillés.

### Réactions d'hypersensibilité

Des cas de réactions sévères d'hypersensibilité (tels que anaphylaxie et angioedème) ont été rapportés chez des patients traités par déférasirox, le début de ces réactions survenant dans la majorité des cas au cours du premier mois de traitement (voir rubrique 4.8). Si de telles réactions surviennent, EXJADE doit être interrompu et le patient doit faire l'objet d'une prise en charge médicale adaptée. Le déférasirox ne doit pas être réintroduit chez les patients ayant présenté une réaction d'hypersensibilité en raison du risque de choc anaphylactique (voir rubrique 4.3).

### Troubles de la vision et de l'audition

Des troubles de l'audition (diminution de l'audition) et oculaires (opacification du cristallin) ont été rapportés (voir rubrique 4.8). Un test de l'audition et un examen ophtalmologique (avec examen du fond d'œil) sont recommandés avant de débiter un traitement par EXJADE, puis à intervalles réguliers (tous les 12 mois). En cas d'apparition de troubles au cours du traitement, une réduction de dose ou une interruption du traitement peut être envisagée.

### Affections hématologiques

Des cas de leucopénie, thrombopénie ou pancytopenie (ou une aggravation de ces cytopénies) et d'anémie aggravée ont été rapportés chez des patients traités par déférasirox après sa commercialisation. La plupart de ces patients présentaient des troubles hématologiques préexistants qui sont fréquemment associés à une insuffisance médullaire. Cependant, un rôle contributif ou aggravant du déférasirox ne peut pas être exclu. Une interruption du traitement doit être envisagée chez les patients qui développent une cytopénie inexpliquée.

### Autres précautions

Il est recommandé de contrôler tous les mois la ferritinémie afin d'évaluer la réponse du patient au traitement (voir rubrique 4.2). Si la ferritinémie chute de façon persistante en dessous de  $500 \mu\text{g/l}$  (en cas de surcharge en fer post-transfusionnelle) ou en dessous de  $300 \mu\text{g/l}$  (dans les syndromes thalassémiques non dépendants des transfusions), l'interruption du traitement doit être envisagée.

L'évolution des résultats de la créatininémie, de la ferritinémie et des transaminases sériques doit être évaluée régulièrement.

Dans deux études cliniques, la croissance et le développement sexuel des enfants traités jusqu'à 5 ans par déférasirox n'ont pas été altérés (voir rubrique 4.8). Toutefois, par mesure de prudence, dans le cadre de la prise en charge d'enfants avec une surcharge en fer post-transfusionnelle, le poids corporel, la taille et le développement sexuel des enfants doivent être contrôlés avant le traitement et à intervalles réguliers (tous les 12 mois).

Un dysfonctionnement de la fonction cardiaque est l'une des complications connues de la surcharge en fer. La fonction cardiaque doit être contrôlée chez les patients ayant une surcharge en fer sévère au cours des traitements à long terme par EXJADE.

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

La tolérance de l'association du déférasirox avec d'autres traitements chélateurs du fer n'a pas été établie. Par conséquent, il ne doit pas être associé avec d'autres traitements chélateurs du fer (voir rubrique 4.3).

##### Interaction avec la nourriture

La  $C_{max}$  du déférasirox comprimés pelliculés était augmentée (de 29 %) lors de la prise avec un repas riche en graisses. EXJADE comprimés pelliculés peut donc être pris soit à jeun, soit avec un repas léger, de préférence à la même heure tous les jours (voir rubriques 4.2 et 5.2).

##### Agents susceptibles de diminuer l'exposition systémique d'EXJADE

Le métabolisme du déférasirox dépend des enzymes UGT. Dans une étude menée sur des volontaires sains, l'administration concomitante du déférasirox (dose unique de 30 mg/kg, sous forme de comprimé dispersible) avec un inducteur puissant de l'UGT la rifampicine, (doses répétées de 600 mg/jour) a entraîné une diminution de l'exposition au déférasirox de 44 % (90 % IC : 37 % - 51 %). Par conséquent, l'administration concomitante d'EXJADE avec des inducteurs puissants de l'UGT (tels que rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, ritonavir) peut entraîner une diminution de l'efficacité d'EXJADE. La ferritinémie du patient doit être contrôlée au cours et après tout traitement associé, la dose d'EXJADE doit être adaptée si nécessaire.

La cholestyramine a réduit de manière significative l'exposition au déférasirox dans une étude mécanistique déterminant le degré du cycle entéro-hépatique (voir rubrique 5.2).

##### Interaction avec le midazolam et d'autres agents métabolisés par le CYP3A4

Dans une étude menée chez le volontaire sain, l'administration concomitante de comprimés dispersibles de déférasirox et de midazolam (un substrat du CYP3A4) a entraîné une diminution de l'exposition au midazolam de 17 % (90 % CI : 8 %-26 %). En clinique, cet effet peut être plus prononcé. Par conséquent, en raison d'une diminution possible de l'efficacité, la prudence est requise lors d'une utilisation concomitante du déférasirox avec des substances métabolisées par le CYP3A4 (ciclosporine, simvastatine, médicaments contraceptifs, bépridil, ergotamine).

##### Interaction avec le répaglinide et d'autres agents métabolisés par le CYP2C8

Dans une étude menée chez des volontaires sains, l'administration concomitante de déférasirox, inhibiteur modéré du CYP2C8 (30 mg/kg/jour, sous forme de comprimé dispersible), avec le répaglinide, un substrat du CYP2C8, administré à une dose unique de 0,5 mg, a augmenté l'AUC du répaglinide d'environ 2,3 fois (IC 90 % CI [2,03-2,63]) et son  $C_{max}$  d'environ 1,6 fois (IC 90 % CI [1,42-1,84]). Etant donné que l'interaction avec des doses supérieures à 0,5 mg de répaglinide n'a pas été étudiée, l'utilisation concomitante de déférasirox et de répaglinide doit être évitée. Si l'association apparaît nécessaire, une surveillance étroite de l'état clinique et de la glycémie doit être réalisée (voir rubrique 4.4). Une interaction entre le déférasirox et les autres substrats du CYP2C8 tel que le paclitaxel ne peut être exclue.

### Interaction avec la théophylline et d'autres agents métabolisés par le CYP1A2

Dans une étude menée chez le volontaire sain, l'administration concomitante du déférasirox, inhibiteur de CYP1A2 (dose répétée de 30 mg/kg/jour, sous forme de comprimé dispersible) et de théophylline, un substrat du CYP1A2 (dose unique de 120 mg) a entraîné une augmentation de l'AUC de la théophylline de 84 % (CI 90 %: 73 % à 95 %). Le  $C_{max}$  avec une dose unique n'a pas été affecté, mais une augmentation du  $C_{max}$  de la théophylline devrait se produire avec une administration chronique. En conséquence, l'utilisation concomitante du déférasirox avec la théophylline n'est pas recommandée. Si le déférasirox et la théophylline sont administrés de façon concomitante, le suivi de la concentration de théophylline et la réduction des doses de théophylline doivent être envisagés. Une interaction entre le déférasirox et d'autres substrats du CYP1A2 ne peut être exclue. Pour les substrats métabolisés de façon prédominante par le CYP1A2 et avec une fenêtre thérapeutique étroite (ex: clozapine, tizanidine), les mêmes recommandations que celles de la théophylline sont à appliquer.

### Autres informations

L'administration de déférasirox associée à des antiacides contenant de l'aluminium n'a pas été étudiée. Même si le déférasirox a une plus faible affinité pour l'aluminium que pour le fer, il n'est pas recommandé de prendre des comprimés de déférasirox avec des antiacides contenant de l'aluminium.

L'administration concomitante du déférasirox avec des substances connues pour leur potentiel ulcérogène tels que les AINS (y compris l'acide acétylsalicylique à forte dose), les corticoïdes ou les bisphosphonates oraux peuvent augmenter le risque de toxicité gastro-intestinale (voir rubrique 4.4). L'administration concomitante du déférasirox avec des anticoagulants peut également augmenter le risque d'hémorragie gastro-intestinale. Une surveillance clinique étroite est nécessaire quand le déférasirox est utilisé avec ces substances.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

Pour le déférasirox, il n'existe pas de données sur l'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction à des doses maternotoxiques (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu.

Par précaution, il est recommandé de ne pas utiliser EXJADE pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue.

EXJADE peut diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux (voir rubrique 4.5). Pour les femmes en âge de procréer il est recommandé d'utiliser des méthodes de contraception non-hormonales supplémentaires ou alternatives lors de l'utilisation d'EXJADE.

### Allaitement

Dans les études chez l'animal, le déférasirox est rapidement excrété et en quantité importante dans le lait maternel. Aucun effet n'a cependant été noté chez les descendants. On ne sait pas si le déférasirox est excrété dans le lait maternel de la femme. La prise d'EXJADE au cours de l'allaitement n'est pas recommandée.

### Fertilité

Aucune donnée sur la fertilité n'est disponible chez l'homme. Chez l'animal, aucun effet indésirable n'a été mis en évidence sur la fertilité chez le mâle ou chez la femelle (voir rubrique 5.3).

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

EXJADE a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients souffrant d'effets indésirables peu fréquents tels que les vertiges doivent faire preuve de prudence lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines (voir rubrique 4.8).

## 4.8 Effets indésirables

### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement chronique par déférasirox comprimés dispersibles chez des patients adultes et pédiatriques comprennent les troubles gastro-intestinaux (principalement nausées, vomissements, diarrhées, ou douleurs abdominales) et les éruptions cutanées. Les diarrhées sont rapportées plus fréquemment chez les enfants âgés de 2 à 5 ans que chez les personnes âgées. Ces réactions sont doses-dépendantes, essentiellement légères à modérées, généralement transitoires et pour la plupart résolutive même si le traitement est poursuivi.

Au cours des études cliniques, des augmentations dose-dépendantes de la créatininémie ont été observées chez 36 % des patients, même si la plupart sont restées dans la limite supérieure de la normale. Des diminutions de la moyenne de la clairance de la créatinine ont été observées chez les patients pédiatriques et chez les patients adultes présentant une bêta-thalassémie avec une surcharge en fer durant la première année de traitement, mais il a été mis en évidence qu'il n'y a pas eu davantage de diminution au cours des années suivantes de traitement. Des élévations des transaminases hépatiques ont été rapportées. Des calendriers de surveillance de la sécurité des paramètres rénaux et hépatiques sont recommandés. Les troubles auditifs (diminution de l'audition) et oculaires (opacités du cristallin) sont peu fréquents, et des examens annuels sont également recommandés (voir rubrique 4.4).

Des effets indésirables cutanés graves (EICG) incluant des cas de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), de nécrolyse épidermique toxique (NET) et de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) ont été rapportés après l'administration d'EXJADE (voir rubrique 4.4).

### Tableau listant les effets indésirables

Les effets indésirables ci-dessous sont classés en utilisant la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100, < 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 5

<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	
Fréquence indéterminée :	Pancytopénie <sup>1</sup> , thrombopénie <sup>1</sup> , anémie aggravée <sup>1</sup> , neutropénie <sup>1</sup>
<b>Affections du système immunitaire</b>	
Fréquence indéterminée :	Réactions d'hypersensibilité (y compris réactions anaphylactiques et angioedème) <sup>1</sup>
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	
Fréquence indéterminée :	Acidose métabolique <sup>1</sup>
<b>Affections psychiatriques</b>	
Peu fréquent :	Anxiété, troubles du sommeil
<b>Affections du système nerveux</b>	
Fréquent :	Céphalées
Peu fréquent :	Vertiges
<b>Affections oculaires</b>	
Peu fréquent :	Cataracte, maculopathie
Rare :	Névrite optique
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>	
Peu fréquent :	Surdité

**Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales**

Peu fréquent : Douleurs laryngées

**Affections gastro-intestinales**

Fréquent : Diarrhées, constipation, vomissements, nausées, douleurs abdominales, ballonnements, dyspepsie

Peu fréquent : Hémorragie digestives, ulcère gastrique (y compris ulcères multiples), ulcères duodénaux, gastrite

Rare : Oesophagite

Fréquence indéterminée : Perforation gastro-intestinale<sup>1</sup>, pancréatite aiguë<sup>1</sup>

**Affections hépatobiliaires**

Fréquent : Augmentation des transaminases

Peu fréquent : Hépatite, lithiase biliaire

Fréquence indéterminée : Insuffisance hépatique<sup>1</sup>

**Affections de la peau et du tissu sous-cutané**

Fréquent : Eruption cutanée, prurit

Peu fréquent : Troubles de la pigmentation

Rare : Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)

Fréquence indéterminée : Syndrome de Stevens-Johnson<sup>1</sup>, vascularites d'hypersensibilité<sup>1</sup>, urticaire<sup>1</sup>, érythème polymorphe<sup>1</sup>, alopecie<sup>1</sup>, nécrolyse épidermique toxique (NET)<sup>1</sup>

**Affections du rein et des voies urinaires**

Très fréquent : Augmentation de la créatininémie

Fréquent : Protéinurie

Peu fréquent : Trouble de la fonction tubulaire rénale (syndrome de Fanconi acquis), glycosurie

Fréquence indéterminée : Insuffisance rénale aiguë<sup>1</sup>, néphrite tubulo-interstitielle<sup>1</sup>, lithiase rénale<sup>1</sup>, nécrose tubulaire rénale<sup>1</sup>

**Troubles généraux et anomalies au site d'administration**

Peu fréquent : Pyrexie, œdème, fatigue

<sup>1</sup> Effets indésirables rapportés depuis la commercialisation d'EXJADE. Il s'agit de notifications spontanées pour lesquelles il est impossible de déterminer la fréquence ou la relation de causalité avec l'exposition au produit.

**Description des effets indésirables sélectionnés**

Des calculs biliaires et des troubles biliaires ont été rapportés chez environ 2 % des patients. Des augmentations des transaminases hépatiques ont été rapportées comme effet indésirable chez 2 % des patients. Des augmentations des transaminases supérieures à 10 fois la limite supérieure de la normale, suggérant une hépatite, ont été peu fréquentes (0,3 %). Depuis la commercialisation du déférasirox sous forme de comprimé dispersible, des cas d'insuffisance hépatique, d'évolution parfois fatale ont été rapportés, particulièrement chez des patients avec une cirrhose du foie pré-existante (voir rubrique 4.4). Des cas d'acidose métabolique ont été rapportés depuis la commercialisation. La majorité de ces patients étaient atteints d'insuffisance rénale, de tubulopathie rénale (syndrome de Fanconi) ou de diarrhées, ou de pathologies ayant pour complication connue un déséquilibre acido-basique (voir rubrique 4.4). Des cas de pancréatite aiguë sévère ont été observés sans troubles biliaires sous-jacents confirmés. Comme avec les autres traitements chélateurs du fer, une perte d'audition des hautes fréquences et des opacités du cristallin (cataracte précoce) ont été peu fréquemment observées chez les patients traités par déférasirox (voir rubrique 4.4).

#### Clairance de la créatinine lors d'une surcharge en fer post-transfusionnelle

Dans une méta-analyse rétrospective menée sur 2102 patients bêta-thalassémiques adultes et enfants présentant une surcharge en fer post-transfusionnelle traités par déférasirox sous forme de comprimé dispersible dans deux études cliniques randomisées et quatre études en ouvert d'une durée pouvant atteindre 5 ans, une diminution moyenne de la clairance de la créatinine de 13,2 % chez les patients adultes (95 % IC : -14,4 % à -12,1 % ; n=935) et de 9,9 % chez les enfants (95 % IC : -11,1 % à -8,6 % ; n=1142) a été observée durant la première année de traitement. Chez 250 patients ayant été suivi jusqu'à 5 ans, aucune baisse ultérieure de la clairance moyenne de la créatinine n'a été observée.

#### Etude clinique chez les patients présentant un syndrome thalassémique non dépendant des transfusions

Au cours d'une étude d'un an chez des patients présentant des syndromes thalassémiques non dépendants des transfusions et une surcharge en fer (traités par les comprimés dispersibles à la posologie de 10 mg/kg/jour), les diarrhées (9,1 %), les éruptions cutanées (9,1 %) et les nausées (7,3 %) ont été les événements indésirables liés à la prise du médicament les plus fréquemment rapportés. Des anomalies des valeurs de la créatininémie et de la clairance de la créatinine ont été rapportées respectivement chez 5,5 % et 1,8 % des patients. Des élévations des transaminases hépatiques supérieures à 2 fois la valeur initiale et à 5 fois la limite supérieure de la normale ont été rapportées chez 1,8 % des patients.

#### Population pédiatrique

Dans deux études cliniques, la croissance et le développement sexuel des enfants traités par déférasirox pendant une durée allant jusqu'à 5 ans n'ont pas été altérés (voir rubrique 4.4).

La diarrhée est observée plus fréquemment chez les enfants âgés de 2 à 5 ans que chez les enfants plus âgés.

La tubulopathie rénale a été principalement observée chez les enfants et adolescents atteints de bêta-thalassémie traités par déférasirox. Depuis la mise sur le marché, une proportion élevée de cas d'acidose métabolique sont survenus chez des enfants atteints du syndrome de Fanconi.

Des pancréatites aiguës ont été rapportées, en particulier chez les enfants et les adolescents.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

### **4.9 Surdosage**

Des cas de surdosage (2-3 fois la dose prescrite pendant plusieurs semaines) ont été rapportés. Dans un cas, cela s'est traduit par une hépatite sans signe clinique, résolue à l'interruption du traitement. Des doses uniques à 80 mg/kg de déférasirox sous forme de comprimé dispersible (correspondant à une dose de comprimés pelliculés de 56 mg/kg) chez des patients thalassémiques avec une surcharge en fer ont entraîné des nausées et des diarrhées légères.

Les signes aigus de surdosage comprennent des nausées, des vomissements, des céphalées et des diarrhées. Un surdosage peut être traité en déclenchant des vomissements ou par lavage gastrique et traitement symptomatique.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : chélateurs du fer, code ATC : V03AC03

#### Mécanisme d'action

Le déférasirox est un chélateur par voie orale possédant une forte affinité pour le fer trivalent. Il s'agit d'un ligand tridenté, fixant le fer avec une haute affinité, dans une proportion de 2 : 1. Le déférasirox favorise l'excrétion du fer essentiellement par la bile. Le déférasirox a une faible affinité pour le zinc et le cuivre et n'altère pas les faibles taux sériques constants de ces métaux.

#### Effets pharmacodynamiques

Dans une étude clinique sur le métabolisme de la balance martiale menée chez des patients thalassémiques surchargés en fer, aux doses journalières de 10, 20 et 40 mg/kg, le déférasirox (sous forme de comprimé dispersible) induit une excrétion moyenne nette du fer respectivement de 0,119, 0,329 et 0,445 mg Fe/kg poids corporel/jour.

#### Efficacité et sécurité clinique

Les études cliniques d'efficacité ont été conduites avec le déférasirox comprimés dispersibles.

Le déférasirox a été étudié chez 411 adultes (âgés de 16 ans et plus) et chez 292 enfants (âgés de 2 à moins de 16 ans) présentant un surcharge chronique en fer post-transfusionnelle. Parmi les enfants, 52 étaient âgés de 2 à 5 ans. Les pathologies transfusion-dépendantes sont les  $\beta$ -thalassémies, la drépanocytose et d'autres anémies congénitales ou acquises (syndromes myélodysplasiques, syndrome de Blackfan Diamond, des aplasies médullaires et d'autres anémies très rares).

Chez des patients adultes et enfants atteints d'une  $\beta$ -thalassémie fréquemment transfusés, les doses journalières de traitement par déférasirox sous forme de comprimé dispersible de 20 et 30 mg/kg/j pendant 1 an ont conduit à une réduction des marqueurs de la charge en fer total de l'organisme ; la concentration hépatique en fer a diminué en moyenne, respectivement, de 0,4 et 8,9 mg Fe/g de poids sec (biopsie hépatique), la ferritinémie a diminué en moyenne, respectivement, de 36 et 926  $\mu$ g/l. A ces mêmes doses, le ratio excrétion en fer/apport en fer était respectivement de 1,02 (indiquant clairement une balance martiale neutre) et 1,67 (indiquant clairement une élimination du fer). Le déférasirox entraîne des réponses semblables chez des patients atteints d'anémies et présentant une surcharge en fer. Les doses journalières de 10 mg/kg/j (sous forme de comprimé dispersible) pendant 1 an pourraient permettre de maintenir des taux stables de fer hépatique et de ferritinémie et d'induire une balance martiale neutre chez des patients recevant peu fréquemment des transfusions ou des échanges transfusionnels. La ferritinémie contrôlée tous les mois reflétait les variations de la concentration hépatique en fer, indiquant que l'évolution de la ferritinémie peut être utilisée pour contrôler la réponse au traitement. Des données cliniques limitées (29 patients avec une fonction cardiaque initiale normale) utilisant l'IRM montrent que le traitement par déférasirox aux doses de 10 à 30 mg/kg/j (sous forme de comprimé dispersible) pendant 1 an peut aussi réduire les taux de fer cardiaque (l'IRM en T2\* augmenté de 18,3 à 23,0 millisecondes, en moyenne).



L'analyse principale de l'étude pivotale comparative menée chez 586 patients présentant une  $\beta$ -thalassémie et présentant une surcharge en fer post-transfusionnelle, n'a pas montré la non-infériorité du déférasirox comprimés dispersibles par rapport à la déféroxamine dans l'analyse sur la population totale. Dans une analyse post-hoc du sous-groupe de patients ayant une concentration hépatique en fer  $\geq 7$  mg Fe/g de poids sec traité par déférasirox comprimés dispersibles (à 20 et 30 mg/kg) ou par la déféroxamine (35 à  $\geq 50$  mg/kg), le critère de non-infériorité était atteint. Toutefois, chez les patients avec une concentration hépatique en fer  $< 7$  mg Fe/g de poids sec traité par déférasirox comprimés dispersibles (5 et 10 mg/kg) ou par la déféroxamine (20 à 35 mg/kg), la non-infériorité n'a pas été établie en raison du déséquilibre des doses de deux chélateurs. Ce déséquilibre s'est produit car les patients qui recevaient un traitement antérieur par la déféroxamine avaient la possibilité de reprendre le schéma thérapeutique avant inclusion dans l'étude et de garder la même dose même si cette dernière était supérieure aux doses recommandées dans le protocole. Cinquante-six patients âgés de moins de 6 ans ont participé à cette étude dont 28 ont reçu du déférasirox comprimés dispersibles.

Il apparaît selon les études précliniques et cliniques que le déférasirox comprimés dispersibles serait aussi actif que la déféroxamine lorsqu'il est administré avec un rapport de dose de 2 : 1 (c'est-à-dire une dose de déférasirox comprimés dispersibles correspondant à la moitié de celle de la déféroxamine). Pour les comprimés pelliculés de déférasirox, un rapport de dose de 3 : 1 peut être pris en compte (c'est-à-dire une dose de déférasirox comprimés pelliculés correspondant au tiers de celle de la déféroxamine). Toutefois, cette recommandation de dose n'a pas été étudiée de manière prospective dans les études cliniques.

De plus, chez des patients avec une concentration hépatique en fer  $\geq 7$  mg Fe/g de poids sec et présentant différentes anémies rares ou une drépanocytose, le déférasirox comprimés dispersibles, à la dose de 20 mg/kg jusqu'à 30 mg/kg, induit une diminution de la concentration en fer hépatique et de la ferritinémie comparable à celle obtenue chez des patients  $\beta$ -thalassémiques.

Au cours d'une étude observationnelle de cinq ans chez 267 enfants âgés de 2 à  $< 6$  ans (à l'inclusion) présentant des hémosidéroses transfusionnelles et traités par déférasirox, aucune différence cliniquement significative concernant le profil de sécurité et de tolérance d'Exjade n'a été observée dans la population pédiatrique âgée de 2 à  $< 6$  ans comparée à la population adulte globale et pédiatrique de 6 ans ou plus, incluant des augmentations de la créatinémie de  $> 33$  % et au-dessus de la limite supérieure de la normale à  $\geq 2$  reprises consécutives (3,1 %), et l'élévation de l'alanine aminotransférase (ALAT) à plus de 5 fois la limite supérieure de la normale (4,3 %). Des événements isolés d'élévation de l'alanine aminotransférase (ALAT) et de l'aspartate aminotransférase (ASAT) ont été rapportés respectivement chez 20,0 % et 8,3 %, des 145 patients qui ont terminé l'étude.

173 patients adultes et pédiatriques atteints de thalassémie dépendante des transfusions ou de syndrome myélodysplasique ont été traités pendant 24 semaines dans une étude visant à évaluer les profils de tolérance du déférasirox sous forme de comprimé pelliculé et de comprimé dispersible. Un profil de tolérance comparable a été observé entre les formes comprimés pelliculés et comprimés dispersibles.

Le traitement par déférasirox comprimés dispersibles a été évalué chez des patients présentant un syndrome thalassémique non dépendant des transfusions et une surcharge en fer au cours d'une étude randomisée, en double aveugle versus placebo, d'une durée d'un an. L'étude a comparé l'efficacité de deux protocoles de traitement par déférasirox comprimés dispersibles (dose initiale de 5 ou de 10 mg/kg/jour, 55 patients dans chaque bras), au placebo (56 patients). L'étude a inclus 145 adultes et 21 patients pédiatriques. Le critère principal d'efficacité était la variation de la concentration hépatique en fer (CHF) après 12 mois de traitement par rapport à la valeur de départ. Un des critères secondaires d'efficacité était la variation de la ferritinémie entre la valeur de départ et le quatrième trimestre. A la dose initiale de 10 mg/kg/jour, déférasirox comprimés dispersibles a permis une réduction des indicateurs de la charge en fer corporel totale. En moyenne, la concentration hépatique en fer a diminué de 3,80 mg Fe/g de poids sec chez les patients traités par déférasirox comprimés dispersibles (ayant débuté à la dose de 10 mg/kg/jour) et a augmenté de 0,38 mg/Fe/g de poids sec chez les patients traités par placebo ( $p < 0,001$ ). En moyenne, la ferritinémie a diminué de 222,0  $\mu\text{g/l}$  chez les patients traités par déférasirox comprimés dispersibles (ayant débuté à la dose de 10 mg/kg/jour) et a augmenté de 115  $\mu\text{g/l}$  chez les patients traités par placebo ( $p < 0,001$ ).

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec EXJADE dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de la surcharge en fer chronique nécessitant un traitement chélateur (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La forme EXJADE comprimés pelliculés a montré une biodisponibilité plus élevée par rapport à la forme EXJADE comprimés dispersibles. Après ajustement de la dose, la forme comprimé pelliculé (dosée à 360 mg) était équivalente à la forme EXJADE comprimés dispersibles (dosée à 500 mg) en terme de moyenne de l'aire sous la courbe (ASC) obtenue dans des conditions de jeûne. La  $C_{\text{max}}$  a été augmentée de 30 % (IC à 90 % : 20,3 % - 40,0 %) ; cependant l'exposition clinique/l'analyse de la réponse n'ont pas démontré d'effets cliniquement pertinents tels qu'une réponse augmentée.

### Absorption

Le déférasirox (sous forme de comprimé dispersible) est absorbé après administration par voie orale avec un temps médian pour atteindre la concentration plasmatique maximale ( $t_{\text{max}}$ ) allant de 1,5 à 4 heures. La biodisponibilité absolue (AUC) du déférasirox (sous forme de comprimé dispersible) est d'environ 70 % par rapport à une dose intraveineuse. La biodisponibilité absolue de la forme comprimé pelliculé n'a pas été déterminée. La biodisponibilité du déférasirox comprimés pelliculés était supérieure à 36 % par rapport à celle des comprimés dispersibles.

Une étude sur l'effet de la nourriture suite à l'administration des comprimés pelliculés à des volontaires sains dans des conditions de jeûne et avec un repas faible en lipides (teneur en lipides < 10 % de calories) ou riche en lipides (teneur en lipides > 50 % des calories) a démontré que l'ASC et la  $C_{\text{max}}$  ont été légèrement diminuées après un repas faible en lipides (de 11 % et 16 % respectivement). Après un repas riche en lipides, l'ASC et la  $C_{\text{max}}$  ont été augmentées (de 18 % et 29 % respectivement). Les augmentations de la  $C_{\text{max}}$  dues à la modification de la formulation et dues à l'effet d'un repas riche en lipides peuvent s'ajouter et par conséquent, il est recommandé que les comprimés pelliculés doivent être pris soit à jeun soit avec un repas léger.

### Distribution

Le déférasirox est fortement lié aux protéines plasmatiques (99 %), presque exclusivement à l'albumine sérique, et présente un faible volume de distribution, approximativement 14 litres chez l'adulte.

### Biotransformation

La glucuronidation constitue la voie métabolique principale du déférasirox, suivie d'une excrétion biliaire. Une déconjugaison des glucuronides dans l'intestin avec une réabsorption consécutive (cycle entéro-hépatique) peut probablement se produire : dans une étude chez des volontaires sains, l'administration de cholestyramine après une dose unique de déférasirox a entraîné une diminution de l'exposition au déférasirox de 45 % (AUC).

Le déférasirox est principalement glucuronidé par l'UGT1A1 et dans une moindre mesure par l'UGT1A3. Le métabolisme oxydatif du déférasirox catalysé par le CYP450 semble être mineur chez l'homme (environ 8 %). Aucune inhibition du métabolisme du déférasirox par l'hydroxyurée n'a été observée *in vitro*.

### Élimination

Le déférasirox et ses métabolites sont principalement éliminés par 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 ( $t_{1/2}$ ) varie de 8 à 16 heures après administration orale. Les transporteurs MRP2 et MXR (BCRP) sont impliqués dans l'excrétion biliaire du déférasirox.

### Linéarité/non-linéarité

Le  $C_{max}$  et l' $AUC_{0-24h}$  du déférasirox augmentent approximativement de façon linéaire en fonction de la dose à l'état d'équilibre. Après l'administration de doses multiples, l'exposition a augmenté par un facteur d'accumulation allant de 1,3 à 2,3.

### Populations particulières de patients

#### *Patients pédiatriques*

L'exposition totale au déférasirox après l'administration d'une dose unique et de doses répétées était plus faible chez les adolescents (12 à 17 ans au plus) et chez les enfants (2 à moins de 12 ans) que chez l'adulte. Chez l'enfant âgé de moins de 6 ans, l'exposition correspondait environ à 50 % de celle des adultes. L'ajustement de la dose se faisant individuellement en fonction de la réponse thérapeutique, cela ne devrait pas entraîner de conséquences cliniques.

#### *Sexe*

Les femmes présentent une clairance apparente modérément plus faible (environ 17,5 %) du déférasirox par rapport aux hommes. L'ajustement de la dose se faisant en fonction de la réponse thérapeutique individuelle, cela ne devrait pas entraîner de conséquences cliniques.

#### *Patients âgés*

La pharmacocinétique du déférasirox n'a pas été étudiée chez les patients âgés (âgés de 65 ans et plus).

#### *Insuffisances rénale et hépatique*

La pharmacocinétique du déférasirox n'a pas été étudiée chez les patients ayant une insuffisance rénale. La pharmacocinétique du déférasirox n'a pas été influencée par des taux des transaminases hépatiques allant jusqu'à 5 fois la limite supérieure de la normale.

Dans une étude clinique utilisant du déférasirox comprimés dispersibles à la dose unique de 20 mg/kg, l'exposition moyenne a été augmentée de 16 % chez les sujets atteints d'une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh Classe A) et de 76 % chez les sujets atteints d'une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh Classe B) par rapport aux sujets avec une fonction hépatique normale. Le  $C_{max}$  moyen du déférasirox chez les sujets atteints d'une insuffisance hépatique légère à modérée a été augmenté de 22 %. L'exposition a été augmentée de 2,8 fois chez un sujet atteint d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh Classe C) (voir rubriques 4.2 et 4.4).

### 5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et cancérogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Les principaux résultats étaient une toxicité rénale et une opacité du cristallin (cataracte). Des résultats semblables ont été observés chez les animaux nouveaux-nés et chez les jeunes animaux. La toxicité rénale est principalement due à la carence en fer provoquée chez des animaux qui n'étaient pas préalablement surchargés en fer.

Les tests de génotoxicité *in vitro* étaient négatifs (test d'Ames, test d'aberration chromosomique) alors que le déférasirox, aux doses létales, a entraîné la formation de micronuclei *in vivo* dans la moelle osseuse mais pas dans le foie des rats non surchargés en fer. De tels effets n'ont pas été observés chez des rats ayant été chargés en fer au préalable. Une étude de deux ans chez le rat et une autre étude de six mois chez la souris transgénique hétérozygote p53+/- n'ont pas mis en évidence d'effet carcinogène du déférasirox.

La toxicité potentielle sur la reproduction a été étudiée chez le rat et le lapin. Le déférasirox n'était pas tératogène, mais il a entraîné une augmentation de l'incidence de troubles squelettiques ainsi qu'une augmentation du nombre de mort-nés chez le rat, à de fortes doses entraînant une toxicité sévère, chez des femelles non surchargées en fer. Le déférasirox n'a pas eu d'effet sur la fertilité, ni sur les fonctions de la reproduction.

## 6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

#### Noyau du comprimé :

Cellulose microcristalline  
Crospovidone  
Povidone (K30)  
Stéarate de magnésium  
Silice colloïdale anhydre  
Poloxamère 188

#### Pelliculage :

Hypromellose  
Dioxyde de titane (E171)  
Macrogol (4000)  
Talc  
Laque aluminique de carmin d'indigo (E132)

### 6.2 Incompatibilités

Sans objet.

### 6.3 Durée de conservation

3 ans

### 6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).

Conditionnements unitaires contenant 30 ou 90 comprimés pelliculés et conditionnements multiples contenant 300 comprimés pelliculés (10 boîtes de 30).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Royaume-Uni

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

### EXJADE 90 mg comprimés pelliculés

EU/1/06/356/011

EU/1/06/356/012

EU/1/06/356/013

### EXJADE 180 mg comprimés pelliculés

EU/1/06/356/014

EU/1/06/356/015

EU/1/06/356/016

### EXJADE 360 mg comprimés pelliculés

EU/1/06/356/017

EU/1/06/356/018

EU/1/06/356/019

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 28 août 2006

Date de dernier renouvellement : 18 avril 2016

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

### Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nuremberg  
Allemagne

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

### **• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

### **• Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

### **• Mesures additionnelles de minimisation du risque**

Le titulaire de l'AMM doit informer, l'Agence européenne du médicament et le CHMP, des résultats du programme de surveillance dans chacun des états membres.

Comme requis par la législation, les effets indésirables graves suivants devront être déclarés dans les plus brefs délais aux autorités compétentes appropriées ainsi que résumés dans les rapports cités ci-dessus :

- Augmentation des enzymes hépatiques >10 fois la limite supérieure de la normale
- Augmentation sévère de la créatinine
- Résultats de la biopsie rénale, si applicable
- Cataractes
- Perte de l'audition
- Calculs biliaires

Avant le lancement d'EXJADE dans chaque Etat Membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) doit valider avec l'autorité nationale compétente le contenu et le format du programme éducationnel, y compris les moyens de communication, les modalités de distribution, et tout autre aspect du programme.

Le programme éducationnel est destiné à informer les professionnels de santé et les patients afin de minimiser les risques de :

- Non-observance de la posologie et du suivi biologique
- Erreurs médicamenteuses dues à une alternance entre les formulations (comprimés dispersibles et comprimés pelliculés).

Le titulaire de l'AMM doit s'assurer, au lancement, dans chaque Etat Membre où EXJADE est commercialisé, que tous les professionnels de santé qui sont censés prescrire et dispenser EXJADE, et tous les patients qui sont censés utiliser EXJADE ont reçu le matériel éducationnel suivant pour les deux formulations et pour toutes les indications :

- Matériel éducationnel destiné aux médecins
- Le dossier d'information destiné aux patients

Des distributions périodiques supplémentaires doivent être effectuées après le lancement, notamment après des modifications de sécurité importantes de l'information du produit qui justifient la mise à jour du matériel éducationnel.

Le titulaire de l'AMM doit utiliser des emballages extérieurs, des plaquettes et des comprimés différents pour chaque formulation (comprimé dispersible ou comprimé pelliculé).

Le matériel éducationnel destiné aux médecins doit contenir :

- Le Résumé des Caractéristiques du Produit
- Le guide destiné aux professionnels de santé

**Le Guide destiné aux professionnels de santé** doit contenir les éléments clés suivants :

- La description des formulations disponibles du déférasirox
  - Les différents régimes de posologie
  - Les différentes conditions d'administration
  - Le tableau de conversion des doses lors du passage d'une formulation à une autre
- Les doses recommandées et les règles de début du traitement
- La nécessité d'un contrôle mensuel de la ferritinémie
- Le fait que le déférasirox entraîne des augmentations de la créatininémie chez certains patients
  - La nécessité de contrôler la créatininémie
    - A deux occasions successives avant l'initiation du traitement
    - Chaque semaine au cours du premier mois à l'initiation et après modification du traitement
    - Ensuite chaque mois



- La nécessité de réduire de 10 mg/kg la dose journalière si la créatininémie augmente :
  - Chez l'adulte : >33% au dessus de la valeur initiale avec une clairance de la créatinine en deçà de la limite inférieure de la normale (90 ml/min)
  - Chez l'enfant : soit une augmentation au dessus de la limite supérieure de la normale ou une chute de la clairance de la créatinine en dessous de la limite inférieure de la normale, à deux visites successives.
- La nécessité d'arrêter le traitement après une réduction de la dose si la créatininémie augmente :
  - Chez l'adulte et l'enfant : la créatininémie reste >33% au dessus de la valeur initiale ou la clairance de la créatinine en dessous de la limite inférieure de la normale (90 ml/min).
- La nécessité d'envisager une biopsie rénale :
  - lorsque la créatininémie est élevée et si une autre anomalie est décelée (telle que protéinurie, signes du syndrome de Fanconi)
- L'importance de l'évaluation de la clairance de la créatinine.
- Un résumé des méthodes de mesure de la clairance de la créatinine.
- Le fait que des augmentations des transaminases pourraient survenir chez des patients traités par EXJADE.
  - La nécessité d'effectuer les tests de la fonction hépatique avant la prescription puis tous les mois ou plus souvent si cela est cliniquement indiqué.
  - Le fait de ne pas prescrire EXJADE chez des patients présentant une atteinte hépatique sévère pré-existante.
  - La nécessité d'interrompre le traitement en cas d'augmentation progressive et persistante des enzymes hépatiques.
- La nécessité d'un examen annuel auditif et ophtalmologique.
- La nécessité d'un tableau pour mettre en évidence les mesures de la créatininémie, la clairance de la créatinine, la protéinurie, les enzymes hépatiques, la ferritinémie, effectuées avant traitement, telles que :

Avant l'initiation du traitement	
Créatininémie jour-X	Valeur 1
Créatininémie jour-Y	Valeur 2

X et Y sont les jours (à définir) lorsque les mesures avant traitement doivent être réalisées.

- Les recommandations de traitement des syndromes thalassémiques non dépendants des transfusions (TNDT) doivent contenir les éléments clés suivants :
  - L'information qu'une seule cure de traitement est proposée aux patients TNDT
  - Les doses recommandées et les règles d'instauration du traitement
  - Les règles d'arrêt dès lors que les valeurs cibles de concentration hépatique en fer et de ferritinémie sont atteintes
  - Un avertissement pour minimiser le risque de chélation excessive
  - Un avertissement sur la nécessité de surveiller de manière plus étroite la concentration hépatique en fer et la ferritinémie dans la population pédiatrique
  - Un avertissement sur le fait que les conséquences sur la sécurité d'un traitement de longue durée chez les patients pédiatriques sont actuellement inconnues

Avant le lancement du déférasirox comprimés pelliculés, les professionnels de santé recevront des lettres de notification de lancement comme suit :

- Pour les pharmaciens – Une lettre détaillée expliquant le remplacement par la nouvelle formulation
- Pour les prescripteurs – Une lettre incluant les documents suivants :
  - Un guide à destination des prescripteurs les informant du remplacement par la nouvelle formulation afin de répondre au risque potentiel d’erreurs médicamenteuses avec le déférasirox
  - Un guide à destination du patient les informant de la possibilité de coexistence des deux formulations sur le marché européen, et des différences concernant leur administration, afin de répondre au risque potentiel d’erreurs médicamenteuses avec le déférasirox

De plus, les prescripteurs et les pharmaciens seront informés via une lettre spécifique des délais du retrait du marché européen de la formulation EXJADE comprimés dispersibles.

**Le dossier d’information destiné aux patients** doit contenir :

- La notice patient
- Le guide destiné aux patients

Le guide destiné aux patients doit contenir les éléments clés suivants :

- L’information sur la nécessité de contrôles réguliers de la créatininémie, de la clairance de la créatinine, de la protéinurie, des enzymes hépatiques, de la ferritinémie et quand ils doivent être réalisés
- L’information qu’une biopsie rénale peut être envisagée en cas d’anomalies rénales significatives
- La disponibilité de plusieurs formulations orales et les principales différences associées à ces formulations (tels que des posologies différentes, les différentes conditions d’administration notamment avec la nourriture)

• **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l’autorisation de mise sur le marché réalisera, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après :

<b>Description</b>	<b>Date</b>
Etude de sécurité post-autorisation non interventionnelle (PASS) : Afin d’évaluer l’exposition à long-terme et la tolérance de déférasirox comprimés dispersibles et comprimés pelliculés, le titulaire de l’autorisation de mise sur le marché devra conduire une étude de cohorte observationnelle chez des enfants âgés de 10 ans ou plus présentant une thalassémie non-dépendante des transfusions et chez qui le traitement par déféroxamine est contre-indiqué ou inadapté, sur la base d’un protocole approuvé par le CHMP. Le rapport d’étude clinique devra être soumis d’ici	Juin 2021
Etude de sécurité post-autorisation interventionnelle (PASS) : Afin d’évaluer la tolérance de déférasirox comprimés pelliculés dans la population pédiatrique (particulièrement lorsque les comprimés sont écrasés), le titulaire de AMM devra mener et soumettre les résultats d’une étude de sécurité, conduite sur la base d’un protocole approuvé. Le rapport de l’étude clinique devra être soumis d’ici	Juin 2021

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

## MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

### EMBALLAGE EXTÉRIEUR

#### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

EXJADE 125 mg comprimés dispersibles  
déférasirox

#### 2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé dispersible contient 125 mg de déférasirox.

#### 3. LISTE DES EXCIPIENTS

Il contient du lactose. Lire la notice pour plus d'information.

#### 4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés dispersibles

28 comprimés dispersibles  
84 comprimés dispersibles  
252 comprimés dispersibles

#### 5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Prendre ce médicament à jeun.

Dissoudre les comprimés dans de l'eau ou du jus de fruit avant d'avaler. Ne pas avaler tels quels ni mâcher.

Voie orale.



#### 6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

#### 7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Royaume-Uni

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/06/356/001	28 comprimés dispersibles
EU/1/06/356/002	84 comprimés dispersibles
EU/1/06/356/007	252 comprimés dispersibles

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

EXJADE 125 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOUSOUDÉS**

**PLAQUETTES**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

EXJADE 125 mg comprimés dispersibles  
déférasirox

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Novartis Europharm Limited

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

## MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

### EMBALLAGE EXTÉRIEUR

#### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

EXJADE 250 mg comprimés dispersibles  
déférasirox

#### 2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé dispersible contient 250 mg de déférasirox.

#### 3. LISTE DES EXCIPIENTS

Il contient du lactose. Lire la notice pour plus d'information.

#### 4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés dispersibles

28 comprimés dispersibles  
84 comprimés dispersibles  
252 comprimés dispersibles

#### 5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Prendre ce médicament à jeun.

Dissoudre les comprimés dans de l'eau ou du jus de fruit avant d'avaler. Ne pas avaler tels quels ni mâcher.

Voie orale.



#### 6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

#### 7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE



**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Royaume-Uni

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/06/356/003	28 comprimés dispersibles
EU/1/06/356/004	84 comprimés dispersibles
EU/1/06/356/008	252 comprimés dispersibles

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

EXJADE 250 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOSOUDES**

**PLAQUETTES**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

EXJADE 250 mg comprimés dispersibles  
déférasirox

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Novartis Europharm Limited

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**EMBALLAGE EXTÉRIEUR DU CONDITIONNEMENT UNITAIRE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

EXJADE 500 mg comprimés dispersibles  
déférasirox

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé dispersible contient 500 mg de déférasirox.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Il contient du lactose. Lire la notice pour plus d'information.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimés dispersibles

28 comprimés dispersibles  
84 comprimés dispersibles  
252 comprimés dispersibles

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Prendre ce médicament à jeun.

Dissoudre les comprimés dans de l'eau ou du jus de fruit avant d'avaler. Ne pas avaler tels quels ni mâcher.

Voie orale.



**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Royaume-Uni

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/06/356/005	28 comprimés dispersibles
EU/1/06/356/006	84 comprimés dispersibles
EU/1/06/356/009	252 comprimés dispersibles

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

EXJADE 500 mg

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**EMBALLAGE EXTÉRIEUR DU CONDITIONNEMENT MULTIPLE (y compris la blue box)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

EXJADE 500 mg comprimés dispersibles  
déférasirox

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé dispersible contient 500 mg de déférasirox.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Il contient du lactose. Lire la notice pour plus d'information.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimés dispersibles

Conditionnement multiple : 294 (3 boîtes de 98) comprimés dispersibles.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Prendre ce médicament à jeun.

Dissoudre les comprimés dans de l'eau ou du jus de fruit avant d'avaler. Ne pas avaler tels quels ni mâcher.

Voie orale.



**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Royaume-Uni

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/06/356/010                      294 (3 boîtes de 98) comprimés dispersibles

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

EXJADE 500 mg

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOITE INTERMEDIAIRE DU CONDITIONNEMENT MULTIPLE (sans la blue box)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

EXJADE 500 mg comprimés dispersibles  
déférasirox

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé dispersible contient 500 mg de déférasirox.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Il contient du lactose. Lire la notice pour plus d'information.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimés dispersibles

98 comprimés dispersibles. Composant d'un conditionnement multiple. Ne peut être vendu séparément.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Prendre ce médicament à jeun.

Dissoudre les comprimés dans de l'eau ou du jus de fruit avant d'avaler. Ne pas avaler tels quels ni mâcher.

Voie orale.



**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Royaume-Uni

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/06/356/010                      294 (3 boîtes de 98) comprimés dispersibles

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

EXJADE 500 mg



**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOUSOUDÉS**

**PLAQUETTES**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

EXJADE 500 mg comprimés dispersibles  
déférasirox

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Novartis Europharm Limited

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**EMBALLAGE EXTÉRIEUR DU CONDITIONNEMENT UNITAIRE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Exjade 90 mg comprimés pelliculés

déférasirox

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé contient 90 mg de déférasirox.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimés pelliculés

30 comprimés pelliculés

90 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Royaume-Uni

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/06/356/011	30 comprimés pelliculés
EU/1/06/356/012	90 comprimés pelliculés

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Exjade 90 mg

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**ETIQUETAGE DU FARDELAGE SUR LES CONDITIONNEMENTS MULTIPLES  
FARDELES PAR UN FILM (INCLUANT LA BLUE BOX)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Exjade 90 mg comprimés pelliculés

déférasirox

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé contient 90 mg de déférasirox.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimés pelliculés

Conditionnement multiple : 300 comprimés pelliculés (10 boîtes de 30)

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE  
CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Royaume-Uni

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/06/356/013

300 comprimés pelliculés (10 boîtes de 30)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Exjade 90 mg

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**EMBALLAGE INTERMEDIAIRE DU CONDITIONNEMENT MULTIPLE (SANS LA BLUE BOX)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Exjade 90 mg comprimés pelliculés

déférasirox

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé contient 90 mg de déférasirox.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimés pelliculés

30 comprimés pelliculés. Fait partie d'un conditionnement multiple. Ne peut être vendu séparément.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Royaume-Uni

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/06/356/013

300 comprimés pelliculés (10 boîtes de 30)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Exjade 90 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOSOUDÉS**

**PLAQUETTES**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Exjade 90 mg comprimés pelliculés  
déférasirox

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Novartis Europharm Limited

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**



**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**EMBALLAGE EXTÉRIEUR DU CONDITIONNEMENT UNITAIRE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Exjade 180 mg comprimés pelliculés

déférasirox

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé contient 180 mg de déférasirox.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimés pelliculés

30 comprimés pelliculés

90 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Royaume-Uni

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/06/356/014  
EU/1/06/356/015

30 comprimés pelliculés  
90 comprimés pelliculés

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Exjade 180 mg

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**ETIQUETAGE DU FARDELAGE SUR LES CONDITIONNEMENTS MULTIPLES  
FARDELES PAR UN FILM (INCLUANT LA BLUE BOX)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Exjade 180 mg comprimés pelliculés

déférasirox

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé contient 180 mg de déférasirox.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimés pelliculés

Conditionnement multiple : 300 comprimés pelliculés (10 boîtes de 30)

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE  
CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Royaume-Uni

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/06/356/016

300 comprimés pelliculés (10 boîtes de 30)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Exjade 180 mg

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**EMBALLAGE INTERMEDIAIRE DU CONDITIONNEMENT MULTIPLE (SANS LA BLUE BOX)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Exjade 180 mg comprimés pelliculés

déférasirox

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé contient 180 mg de déférasirox.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimés pelliculés

30 comprimés pelliculés. Fait partie d'un conditionnement multiple. Ne peut être vendu séparément.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Royaume-Uni

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/06/356/016

300 comprimés pelliculés (10 boîtes de 30)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Exjade 180 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOSOUDÉS**

**PLAQUETTES**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Exjade 180 mg comprimés pelliculés  
déférasirox

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Novartis Europharm Limited

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**EMBALLAGE EXTÉRIEUR DU CONDITIONNEMENT UNITAIRE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Exjade 360 mg comprimés pelliculés

déférasirox

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé contient 360 mg de déférasirox.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimés pelliculés

30 comprimés pelliculés

90 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**



**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Royaume-Uni

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/06/356/017  
EU/1/06/356/018

30 comprimés pelliculés  
90 comprimés pelliculés

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Exjade 360 mg

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**ETIQUETAGE DU FARDELAGE SUR LES CONDITIONNEMENTS MULTIPLES  
FARDELES PAR UN FILM (INCLUANT LA BLUE BOX)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Exjade 360 mg comprimés pelliculés

déférasirox

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé contient 360 mg de déférasirox.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimés pelliculés

Conditionnement multiple : 300 comprimés pelliculés (10 boîtes de 30)

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE  
CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Royaume-Uni

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/06/356/019

300 comprimés pelliculés (10 boîtes de 30)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Exjade 360 mg

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**EMBALLAGE INTERMEDIAIRE DU CONDITIONNEMENT MULTIPLE (SANS LA BLUE BOX)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Exjade 360 mg comprimés pelliculés

déférasirox

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé contient 360 mg de déférasirox.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimés pelliculés

30 comprimés pelliculés. Fait partie d'un conditionnement multiple. Ne peut être vendu séparément.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Royaume-Uni

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/06/356/019

300 comprimés pelliculés (10 boîtes de 30)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Exjade 360 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOUSOUDÉS**

**PLAQUETTES**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Exjade 360 mg comprimés pelliculés  
déférasirox

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Novartis Europharm Limited

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

**B. NOTICE**

## Notice : Information de l'utilisateur

**EXJADE 125 mg comprimés dispersibles**  
**EXJADE 250 mg comprimés dispersibles**  
**EXJADE 500 mg comprimés dispersibles**  
déférasirox

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit ou à votre enfant. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

### Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'EXJADE et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre EXJADE
3. Comment prendre EXJADE
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver EXJADE
6. Contenu de l'emballage et autres informations

### 1. Qu'est-ce qu'EXJADE et dans quel cas est-il utilisé

#### Qu'est-ce qu'EXJADE

EXJADE contient une substance active appelée déférasirox. C'est un chélateur du fer, qui est un médicament utilisé pour éliminer le fer en excès dans le corps (appelé aussi surcharge en fer). Il piège le fer et élimine l'excès de fer qui est alors principalement excrété dans les selles.

#### Dans quel cas EXJADE est-il utilisé

Des transfusions sanguines répétées peuvent être nécessaires chez des patients souffrant de divers types d'anémies (par exemple, la thalassémie, la drépanocytose ou les syndromes myélodysplasiques (SMD)). Toutefois, des transfusions sanguines répétées peuvent provoquer un excès de fer. Cela est dû au fait que le sang contient du fer et que votre organisme ne dispose pas de mécanisme naturel pour éliminer l'excès de fer que vous avez reçu par vos transfusions sanguines. Chez les patients présentant des syndromes thalassémiques non dépendants des transfusions, une surcharge en fer peut aussi se développer au cours du temps, due principalement à l'augmentation de l'absorption du fer alimentaire en réponse à une faible numération des cellules sanguines. Au cours du temps, l'excès de fer peut provoquer des atteintes importantes de certains organes tels que le foie et le cœur. Les médicaments appelés chélateurs du fer sont utilisés pour éliminer l'excès de fer et réduire le risque de provoquer une atteinte de vos organes.

EXJADE est utilisé pour traiter la surcharge en fer chronique due à des transfusions sanguines fréquentes chez des patients de 6 ans et plus ayant une bêta-thalassémie majeure.



EXJADE est aussi utilisé pour traiter la surcharge en fer chronique lorsque le traitement par la déféroxamine est contre-indiqué ou inadapté chez des patients ayant une bêta-thalassémie majeure avec une surcharge en fer due à des transfusions sanguines peu fréquentes, chez des patients ayant d'autres types d'anémies et chez les enfants âgés de 2 à 5 ans.

EXJADE est aussi utilisé lorsque le traitement par déféroxamine est contre-indiqué ou inadapté pour traiter les patients de 10 ans et plus ayant une surcharge en fer associée à leur syndrome thalassémique mais qui ne sont pas dépendants des transfusions.

## **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre EXJADE**

### **Ne prenez jamais EXJADE**

- si vous êtes allergique au déférasirox ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6). Si cela vous concerne, **dites-le à votre médecin avant de prendre EXJADE**. Si vous pensez que vous pouvez être allergique, demandez l'avis de votre médecin.
- si vous avez une maladie rénale modérée ou sévère.
- si vous prenez actuellement tout autre traitement chélateur du fer.

### **La prise d'EXJADE est déconseillée**

- si vous avez un syndrome myélodysplasique (SMD : diminution de la production de cellules sanguines par la moelle osseuse) à un stade avancé ou un autre cancer à un stade avancé.

### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre EXJADE

- Si vous avez un problème au rein ou au foie.
- Si vous avez un problème cardiaque dû à la surcharge en fer.
- Si vous remarquez une diminution importante du volume de vos urines (signe de problèmes rénaux).
- Si vous présentez une éruption cutanée sévère ou des difficultés respiratoires, des vertiges ou un gonflement principalement du visage et de la gorge (signes de réactions sévères d'allergie, voir aussi rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels »).
- Si vous présentez plusieurs de ces symptômes : une éruption cutanée, une rougeur de la peau, des cloques au niveau des lèvres, des yeux ou de la bouche, une desquamation de la peau, de la fièvre élevée, un syndrome pseudo-grippal, une augmentation de la taille de vos ganglions (signes d'une réaction cutanée sévère, voir aussi rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels »).
- Si vous ressentez les signes suivants associés : somnolence, douleur abdominale supérieure droite, jaunissement ou augmentation du jaunissement de la peau ou des yeux et urines foncées (signes de problèmes hépatiques).
- Si vous vomissez du sang et/ou avez des selles noires.
- Si vous ressentez des douleurs abdominales fréquentes, particulièrement après la prise d'EXJADE.
- Si vous ressentez fréquemment des brûlures d'estomac.
- Si vous avez un faible taux de plaquettes ou de globules blancs lors de vos tests sanguins.
- Si vous avez la vision floue.
- Si vous avez des diarrhées ou des vomissements.

Si l'une de ces situations vous concerne, parlez-en à votre médecin immédiatement.

### **Surveillance de votre traitement par EXJADE**

Vous aurez régulièrement des contrôles sanguins et urinaires au cours de votre traitement. Cela permettra d'évaluer la quantité de fer dans votre organisme (taux sanguin de ferritine) pour vérifier si EXJADE agit. Les bilans sanguins permettront aussi de vérifier la fonction rénale (taux sanguin de créatinine, présence de protéine dans les urines) et la fonction hépatique (taux sanguin de transaminases). Votre médecin peut vous demander de réaliser une biopsie rénale, s'il/elle suspecte une affection rénale significative. Vous pourrez aussi avoir des examens IRM (imagerie par résonance magnétique) pour déterminer la quantité de fer dans votre foie. Votre médecin prendra en compte les résultats de ces bilans pour déterminer la dose d'EXJADE qui vous conviendra le mieux et il utilisera aussi ces bilans pour décider quand vous devez arrêter de prendre EXJADE.

Votre vue et votre audition seront contrôlées tous les ans au cours du traitement par mesure de précaution.

### **Autres médicaments et EXJADE**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Ceci inclut en particulier :

- les autres chélateurs du fer, qui ne doivent pas être pris avec EXJADE,
- les antiacides (médicaments utilisés pour traiter les brûlures d'estomac) contenant de l'aluminium, qui ne doivent pas être pris en même temps qu'EXJADE,
- la ciclosporine (utilisée pour prévenir les rejets de greffe ou dans d'autres indications telles que la polyarthrite rhumatoïde ou la dermatite atopique),
- la simvastatine (utilisée pour diminuer le cholestérol),
- certains médicaments contre la douleur ou les anti-inflammatoires (par exemple aspirine, ibuprofène, corticoïdes),
- les bisphosphonates oraux (utilisés pour traiter l'ostéoporose),
- les médicaments anti-coagulants (utilisés pour prévenir ou traiter les caillots sanguins),
- les médicaments contraceptifs (pilule contraceptive),
- le bédridil, l'ergotamine (utilisés pour les problèmes cardiaques et les migraines),
- le répaglinide (utilisé dans le traitement du diabète),
- la rifampicine (utilisée dans le traitement de la tuberculose),
- la phénytoïne, le phénobarbital, la carbamazépine (utilisés pour le traitement de l'épilepsie),
- le ritonavir (utilisé dans le traitement de l'infection par le VIH),
- le paclitaxel (utilisé dans le traitement du cancer),
- la théophylline (utilisée pour traiter des maladies respiratoires comme l'asthme),
- la clozapine (utilisée pour traiter des troubles psychiatriques comme la schizophrénie),
- la tizanidine (utilisée comme relaxant musculaire).
- la cholestyramine (utilisée pour diminuer le taux de cholestérol dans le sang).

Des tests supplémentaires peuvent être demandés pour suivre les taux sanguins de ces médicaments.

### **Sujet âgé (âgé de 65 ans et plus)**

EXJADE peut être utilisé chez le sujet âgé de 65 ans et plus à la même dose que chez les autres adultes. Les sujets âgés peuvent présenter plus d'effets indésirables (particulièrement des diarrhées) que les sujets plus jeunes. Une surveillance médicale étroite des effets indésirables pouvant nécessiter un ajustement de la dose doit être mise en place.

### **Enfants et adolescents**

EXJADE peut être utilisé chez l'enfant et l'adolescent âgés de 2 ans et plus recevant des transfusions sanguines régulières et chez l'enfant et l'adolescent âgés de 10 ans et plus ne recevant pas de transfusions sanguines régulières. Le médecin ajustera la dose au cours de la croissance du patient.

EXJADE n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 2 ans.

### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

EXJADE n'est pas recommandé au cours de la grossesse à moins que cela soit clairement nécessaire.

Si vous utilisez actuellement une contraception orale ou un patch contraceptif pour éviter une grossesse, vous devez utiliser une méthode contraceptive supplémentaire ou différente (par exemple un préservatif), car EXJADE peut réduire l'efficacité du contraceptif oral ou du patch contraceptif.

L'allaitement n'est pas recommandé au cours du traitement par EXJADE.

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

Si vous ressentez des vertiges après avoir pris EXJADE, ne conduisez pas ou n'utilisez pas de machines jusqu'à ce que vous vous sentiez de nouveau bien.

### **EXJADE contient du lactose**

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

## **3. Comment prendre EXJADE**

Le traitement par EXJADE sera surveillé par un médecin expérimenté dans le traitement de la surcharge en fer causée par des transfusions sanguines.

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

### **Combien devez-vous prendre d'EXJADE**

La dose d'EXJADE est liée au poids corporel pour tous les patients. Votre médecin calculera la dose nécessaire et vous dira combien de comprimés vous devez prendre chaque jour.

- La dose habituelle d'EXJADE comprimés dispersibles au début du traitement, pour les patients recevant des transfusions sanguines régulières, est de 20 mg par kilogramme de poids corporel. Une dose initiale plus faible ou plus élevée peut être recommandée par votre médecin en fonction de vos besoins individuels de traitement.
- La dose habituelle d'EXJADE comprimés dispersibles au début du traitement, pour les patients ne recevant pas de transfusions sanguines régulières, est de 10 mg par kilogramme de poids corporel.
- En fonction également de votre réponse au traitement, votre médecin pourra ensuite l'ajuster avec une dose plus faible ou plus élevée.
- La dose maximale d'EXJADE comprimés dispersibles recommandée par jour est de 40 mg par kilogramme de poids corporel pour les patients recevant des transfusions sanguines régulières, de 20 mg par kilogramme de poids corporel pour les patients adultes ne recevant pas de transfusions sanguines régulières et de 10 mg par kilogramme de poids corporel pour les enfants et les adolescents ne recevant pas de transfusions sanguines régulières.

Le déférasirox est également commercialisé sous la forme de « comprimés pelliculés ». Si vous passez des comprimés pelliculés à ces comprimés dispersibles, vous aurez besoin d'un ajustement de la dose.

### Quand prendre EXJADE

- Prendre EXJADE une fois par jour, tous les jours, au même moment de la journée.
- Prendre les comprimés d'EXJADE comprimés dispersibles à jeun.
- Attendre alors au moins 30 minutes avant de manger.

Prendre EXJADE au même moment de la journée vous aidera aussi à vous rappeler quand vous devez prendre vos comprimés.

### Comment prendre EXJADE :

- **Mettre** le(s) comprimé(s) dans un verre d'eau, de jus de pomme ou de jus d'orange (100 à 200 ml).
- **Remuer** jusqu'à ce que le(s) comprimé(s) soient complètement dissous. Le liquide dans le verre apparaîtra trouble.
- **Boire** tout le contenu du verre. Ajouter ensuite un peu d'eau ou de jus de fruit pour rincer ce qui reste dans le verre, remettez-le en suspension et le boire également.

Ne pas dissoudre les comprimés dans une boisson gazeuse ou dans du lait.

Ne pas mâcher, casser ou écraser les comprimés.

Ne pas avaler les comprimés tels quels.



### Combien de temps prendre EXJADE

**Poursuivez votre traitement par EXJADE tous les jours aussi longtemps que votre médecin vous le dira.** C'est un traitement à long terme, qui peut durer plusieurs mois ou années. Votre médecin surveillera régulièrement votre maladie, pour contrôler si le traitement a les effets souhaités (voir aussi rubrique 2 : « Surveillance de votre traitement par EXJADE »).

Si vous avez des questions sur la durée de votre traitement par EXJADE, parlez-en à votre médecin.

### Si vous avez pris plus d'EXJADE que vous n'auriez dû

Si vous avez pris trop d'EXJADE ou si quelqu'un d'autre a pris accidentellement vos comprimés, informez-en immédiatement votre médecin ou les urgences de l'hôpital. Montrez-leur la boîte de comprimés. Un traitement médical peut être nécessaire.

### Si vous oubliez de prendre EXJADE

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous en souvenez le jour même. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Ne prenez pas de dose double le jour suivant pour compenser le(s) comprimé(s) que vous avez oublié de prendre.

### Si vous arrêtez de prendre EXJADE

N'arrêtez pas de prendre EXJADE à moins que votre médecin vous l'ait dit. Si vous arrêtez de le prendre, l'excès de fer ne sera plus éliminé de votre corps (voir aussi la rubrique ci-dessus « Combien de temps prendre EXJADE »).

## 4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. La plupart de ces effets sont légers à modérés et disparaîtront généralement au bout de quelques jours à quelques semaines de traitement.

**Certains effets indésirables peuvent être sérieux et peuvent nécessiter l'intervention immédiate d'un médecin.**

*Ces effets indésirables sont peu fréquents (peuvent concerner jusqu'à 1 patient sur 100) ou rares (peuvent concerner jusqu'à 1 patient sur 1000).*

- Si vous avez une éruption cutanée sévère, ou des difficultés respiratoires, des vertiges ou un gonflement du visage et de la gorge (signes de réactions sévères d'allergie),
- Si vous présentez plusieurs de ces symptômes : une éruption cutanée, une rougeur de la peau, des cloques au niveau des lèvres, des yeux ou de la bouche, la peau qui pèle, de la fièvre élevée, un syndrome pseudo-grippal, une augmentation de la taille de vos ganglions (signes d'une réaction cutanée sévère),
- Si vous remarquez une diminution importante du volume de vos urines (signe de problèmes rénaux),
- Si vous ressentez les signes suivants associés : somnolence, douleur abdominale supérieure droite, jaunissement ou augmentation du jaunissement de la peau ou des yeux et urines foncées (signes de problèmes hépatiques),
- Si vous vomissez du sang et/ou avez des selles noires,
- Si vous ressentez des douleurs abdominales fréquentes, particulièrement après avoir mangé ou pris EXJADE,
- Si vous ressentez fréquemment des brûlures d'estomac,
- Si vous constatez une baisse partielle de votre vue,
- Si vous ressentez une douleur intense dans le haut de l'estomac (pancréatite),

**arrêtez de prendre ce médicament et informez-en immédiatement votre médecin.**

**Certains effets indésirables peuvent devenir sérieux.**

*Ces effets indésirables sont peu fréquents.*

- Si votre vue devient floue ou trouble,
- Si votre audition se réduit,

**dites-le à votre médecin dès que possible.**

**Autres effets indésirables**

*Très fréquents (peuvent concerner plus d'1 patient sur 10)*

- Perturbation des tests de la fonction rénale.

*Fréquents (peuvent concerner jusqu'à 1 patient sur 10)*

- Troubles gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, ballonnements, constipation, indigestion
- Eruption cutanée
- Maux de tête
- Perturbation des examens de la fonction hépatique
- Démangeaisons
- Perturbation des examens urinaires (protéines dans les urines)

Si vous ressentez de façon sévère un de ces effets, veuillez-en informer votre médecin.

*Peu fréquents (peuvent concerner jusqu'à 1 patient sur 100)*

- Vertiges
- Fièvre
- Maux de gorge
- Gonflement des bras et des jambes
- Changement de couleur de la peau
- Anxiété
- Troubles du sommeil
- Fatigue

Si vous ressentez de façon sévère un de ces effets, veuillez-en informer votre médecin.

**Fréquence indéterminée** (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- Une diminution du nombre de cellules intervenant dans la coagulation (thrombopénie), du nombre de globules rouges (anémie aggravée), du nombre de globules blancs (neutropénie) ou du nombre de tous les types de cellules sanguines (pancytopenie)
- Chute de cheveux
- Calculs rénaux
- Faible débit urinaire
- Déchirure de la paroi de l'estomac ou de l'intestin pouvant être douloureuse et être à l'origine de nausées
- Douleurs intenses dans le haut de l'estomac (pancréatite)
- Taux anormal d'acide dans le sang

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver EXJADE**

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur les plaquettes et la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.
- Ne pas utiliser d'emballage abîmé ou montrant des signes de détérioration.
- Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient EXJADE**

La substance active est le déférasirox.

Chaque comprimé dispersible d'EXJADE 125 mg contient 125 mg de déférasirox.

Chaque comprimé dispersible d'EXJADE 250 mg contient 250 mg de déférasirox.

Chaque comprimé dispersible d'EXJADE 500 mg contient 500 mg de déférasirox.

Les autres composants sont : lactose monohydraté, crospovidone de type A, cellulose microcristalline, povidone, laurylsulfate de sodium, silice colloïdale anhydre et stéarate de magnésium.

### **Qu'est ce qu'EXJADE et contenu de l'emballage extérieur**

EXJADE se présente sous forme de comprimés dispersibles. Les comprimés sont blancs cassés, ronds, plats.

- EXJADE 125 mg comprimés sont gravés avec la mention « J 125 » sur une face et « NVR » sur l'autre face.
- EXJADE 250 mg comprimés sont gravés avec la mention « J 250 » sur une face et « NVR » sur l'autre face.
- EXJADE 500 mg comprimés sont gravés avec la mention « J 500 » sur une face et « NVR » sur l'autre face.

EXJADE 125 mg, 250 mg et 500 mg comprimés dispersibles sont disponibles en conditionnements unitaires contenant 28, 84 ou 252 comprimés dispersibles.

EXJADE 500 mg comprimés dispersibles sont également disponibles en conditionnements multiples contenant 294 (3 boîtes de 98) comprimés dispersibles.

Toutes les présentations ou dosages peuvent ne pas être disponibles dans votre pays.

**Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Royaume-Uni

**Fabricant**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nuremberg  
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

**België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**Lietuva**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +370 5 269 16 50

**България**

Novartis Pharma Services Inc.  
Тел.: +359 2 489 98 28

**Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

**Magyarország**

Novartis Hungária Kft. Pharma  
Tel.: +36 1 457 65 00

**Danmark**

Novartis Healthcare A/S  
Tlf: +45 39 16 84 00

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 26 37 82 555

**Eesti**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +372 66 30 810

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**España**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Tel: +34 93 306 42 00

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

**France**

Novartis Pharma S.A.S.  
Tél: +33 1 55 47 66 00

**Portugal**

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 21 000 8600

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 6274 220

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Latvija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +371 67 887 070

**România**

Novartis Pharma Services Romania SRL  
Tel: +40 21 31299 01

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5542 5439

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

**Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>



## Notice : Information de l'utilisateur

**EXJADE 90 mg comprimés pelliculés**  
**EXJADE 180 mg comprimés pelliculés**  
**EXJADE 360 mg comprimés pelliculés**  
déférasirox

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit ou à votre enfant. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

### Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'EXJADE et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre EXJADE
3. Comment prendre EXJADE
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver EXJADE
6. Contenu de l'emballage et autres informations

### 1. Qu'est-ce qu'EXJADE et dans quel cas est-il utilisé

#### Qu'est-ce qu'EXJADE

EXJADE contient une substance active appelée déférasirox. C'est un chélateur du fer, qui est un médicament utilisé pour éliminer le fer en excès dans le corps (appelé aussi surcharge en fer). Il piège le fer et élimine l'excès de fer qui est alors principalement excrété dans les selles.

#### Dans quel cas EXJADE est-il utilisé

Des transfusions sanguines répétées peuvent être nécessaires chez des patients souffrant de divers types d'anémies (par exemple, la thalassémie, la drépanocytose ou les syndromes myélodysplasiques (SMD)). Toutefois, des transfusions sanguines répétées peuvent provoquer un excès de fer. Cela est dû au fait que le sang contient du fer et que votre organisme ne dispose pas de mécanisme naturel pour éliminer l'excès de fer que vous avez reçu par vos transfusions sanguines. Chez les patients présentant des syndromes thalassémiques non dépendants des transfusions, une surcharge en fer peut aussi se développer au cours du temps, due principalement à l'augmentation de l'absorption du fer alimentaire en réponse à une faible numération des cellules sanguines. Au cours du temps, l'excès de fer peut provoquer des atteintes importantes de certains organes tels que le foie et le cœur. Les médicaments appelés chélateurs du fer sont utilisés pour éliminer l'excès de fer et réduire le risque de provoquer une atteinte de vos organes.

EXJADE est utilisé pour traiter la surcharge en fer chronique due à des transfusions sanguines fréquentes chez des patients de 6 ans et plus ayant une bêta-thalassémie majeure.

EXJADE est aussi utilisé pour traiter la surcharge en fer chronique lorsque le traitement par la déféroxamine est contre-indiqué ou inadapté chez des patients ayant une bêta-thalassémie majeure avec une surcharge en fer due à des transfusions sanguines peu fréquentes, chez des patients ayant d'autres types d'anémies et chez les enfants âgés de 2 à 5 ans.

EXJADE est aussi utilisé lorsque le traitement par déféroxamine est contre-indiqué ou inadapté pour traiter les patients de 10 ans et plus ayant une surcharge en fer associée à leur syndrome thalassémique mais qui ne sont pas dépendants des transfusions.

## **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre EXJADE**

### **Ne prenez jamais EXJADE**

- si vous êtes allergique au déférasirox ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6). Si cela vous concerne, **dites-le à votre médecin avant de prendre EXJADE**. Si vous pensez que vous pouvez être allergique, demandez l'avis de votre médecin.
- si vous avez une maladie rénale modérée ou sévère.
- si vous prenez actuellement tout autre traitement chélateur du fer.

### **La prise d'EXJADE est déconseillée**

- si vous avez un syndrome myélodysplasique (SMD : diminution de la production de cellules sanguines par la moelle osseuse) à un stade avancé ou un autre cancer à un stade avancé.

### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre EXJADE

- Si vous avez un problème au rein ou au foie.
- Si vous avez un problème cardiaque dû à la surcharge en fer.
- Si vous remarquez une diminution importante du volume de vos urines (signe de problèmes rénaux).
- Si vous présentez une éruption cutanée sévère ou des difficultés respiratoires, des vertiges ou un gonflement principalement du visage et de la gorge (signes de réactions sévères d'allergie, voir aussi rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels »).
- Si vous présentez plusieurs de ces symptômes : une éruption cutanée, une rougeur de la peau, des cloques au niveau des lèvres, des yeux ou de la bouche, une desquamation de la peau, de la fièvre élevée, un syndrome pseudo-grippal, une augmentation de la taille de vos ganglions (signes d'une réaction cutanée sévère, voir aussi rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels »).
- Si vous ressentez les signes suivants associés : somnolence, douleur abdominale supérieure droite, jaunissement ou augmentation du jaunissement de la peau ou des yeux et urines foncées (signes de problèmes hépatiques).
- Si vous vomissez du sang et/ou avez des selles noires.
- Si vous ressentez des douleurs abdominales fréquentes, particulièrement après la prise d'EXJADE.
- Si vous ressentez fréquemment des brûlures d'estomac.
- Si vous avez un faible taux de plaquettes ou de globules blancs lors de vos tests sanguins.
- Si vous avez la vision floue.
- Si vous avez des diarrhées ou des vomissements.

Si l'une de ces situations vous concerne, parlez-en à votre médecin immédiatement.

### **Surveillance de votre traitement par EXJADE**

Vous aurez régulièrement des contrôles sanguins et urinaires au cours de votre traitement. Cela permettra d'évaluer la quantité de fer dans votre organisme (taux sanguin de ferritine) pour vérifier si EXJADE agit. Les bilans sanguins permettront aussi de vérifier la fonction rénale (taux sanguin de créatinine, présence de protéine dans les urines) et la fonction hépatique (taux sanguin de transaminases). Votre médecin peut vous demander de réaliser une biopsie rénale, s'il/elle suspecte une affection rénale significative. Vous pourrez aussi avoir des examens IRM (imagerie par résonance magnétique) pour déterminer la quantité de fer dans votre foie. Votre médecin prendra en compte les résultats de ces bilans pour déterminer la dose d'EXJADE qui vous conviendra le mieux et il utilisera aussi ces bilans pour décider quand vous devez arrêter de prendre EXJADE.

Votre vue et votre audition seront contrôlées tous les ans au cours du traitement par mesure de précaution.

### **Autres médicaments et EXJADE**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Ceci inclut en particulier :

- les autres chélateurs du fer, qui ne doivent pas être pris avec EXJADE,
- les antiacides (médicaments utilisés pour traiter les brûlures d'estomac) contenant de l'aluminium, qui ne doivent pas être pris en même temps qu'EXJADE,
- la ciclosporine (utilisée pour prévenir les rejets de greffe ou dans d'autres indications telles que la polyarthrite rhumatoïde ou la dermatite atopique),
- la simvastatine (utilisée pour diminuer le cholestérol),
- certains médicaments contre la douleur ou les anti-inflammatoires (par exemple aspirine, ibuprofène, corticoïdes),
- les bisphosphonates oraux (utilisés pour traiter l'ostéoporose),
- les médicaments anti-coagulants (utilisés pour prévenir ou traiter les caillots sanguins),
- les médicaments contraceptifs (pilule contraceptive),
- le bépridil, l'ergotamine (utilisés pour les problèmes cardiaques et les migraines),
- le répaglinide (utilisé dans le traitement du diabète),
- la rifampicine (utilisée dans le traitement de la tuberculose),
- la phénytoïne, le phénobarbital, la carbamazépine (utilisés pour le traitement de l'épilepsie),
- le ritonavir (utilisé dans le traitement de l'infection par le VIH),
- le paclitaxel (utilisé dans le traitement du cancer),
- la théophylline (utilisée pour traiter des maladies respiratoires comme l'asthme),
- la clozapine (utilisée pour traiter des troubles psychiatriques comme la schizophrénie),
- la tizanidine (utilisée comme relaxant musculaire).
- la cholestyramine (utilisée pour diminuer le taux de cholestérol dans le sang).

Des tests supplémentaires peuvent être demandés pour suivre les taux sanguins de ces médicaments.

### **Sujet âgé (âgé de 65 ans et plus)**

EXJADE peut être utilisé chez le sujet âgé de 65 ans et plus à la même dose que chez les autres adultes. Les sujets âgés peuvent présenter plus d'effets indésirables (particulièrement des diarrhées) que les sujets plus jeunes. Une surveillance médicale étroite des effets indésirables pouvant nécessiter un ajustement de la dose doit être mise en place.

### **Enfants et adolescents**

EXJADE peut être utilisé chez l'enfant et l'adolescent âgés de 2 ans et plus recevant des transfusions sanguines régulières et chez l'enfant et l'adolescent âgés de 10 ans et plus ne recevant pas de transfusions sanguines régulières. Le médecin ajustera la dose au cours de la croissance du patient.

EXJADE n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 2 ans.

### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

EXJADE n'est pas recommandé au cours de la grossesse à moins que cela soit clairement nécessaire.

Si vous utilisez actuellement une contraception orale ou un patch contraceptif pour éviter une grossesse, vous devez utiliser une méthode contraceptive supplémentaire ou différente (par exemple un préservatif), car EXJADE peut réduire l'efficacité du contraceptif oral ou du patch contraceptif.

L'allaitement n'est pas recommandé au cours du traitement par EXJADE.

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

Si vous ressentez des vertiges après avoir pris EXJADE, ne conduisez pas ou n'utilisez pas de machines jusqu'à ce que vous vous sentiez de nouveau bien.

## **3. Comment prendre EXJADE**

Le traitement par EXJADE sera surveillé par un médecin expérimenté dans le traitement de la surcharge en fer causée par des transfusions sanguines.

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

### **Combien devez-vous prendre d'EXJADE**

La dose d'EXJADE est liée au poids corporel pour tous les patients. Votre médecin calculera la dose nécessaire et vous dira combien de comprimés vous devez prendre chaque jour.

- La dose habituelle d'EXJADE comprimés pelliculés au début du traitement, pour les patients recevant des transfusions sanguines régulières, est de 14 mg par kilogramme de poids corporel. Une dose initiale plus faible ou plus élevée peut être recommandée par votre médecin en fonction de vos besoins individuels de traitement.
- La dose habituelle d'EXJADE comprimés pelliculés au début du traitement, pour les patients ne recevant pas de transfusions sanguines régulières, est de 7 mg par kilogramme de poids corporel.
- En fonction également de votre réponse au traitement, votre médecin pourra ensuite l'ajuster avec une dose plus faible ou plus élevée.
- La dose maximale d'EXJADE comprimés pelliculés recommandée par jour est :
  - De 28 mg par kilogramme de poids corporel pour les patients recevant des transfusions sanguines régulières,
  - De 14 mg par kilogramme de poids corporel pour les patients adultes ne recevant pas de transfusions sanguines régulières,
  - De 7 mg par kilogramme de poids corporel pour les enfants et les adolescents ne recevant pas de transfusions sanguines régulières.

Le déférasirox est également commercialisé sous la forme de « comprimés dispersibles ». Si vous passez des comprimés dispersibles à ces comprimés pelliculés, vous aurez besoin d'un ajustement de la dose.

### **Quand prendre EXJADE**

- Prendre EXJADE une fois par jour, tous les jours, au même moment de la journée, avec de l'eau.
- Prendre EXJADE comprimés pelliculés soit à jeun, soit avec un repas léger

Prendre EXJADE au même moment de la journée vous aidera aussi à vous rappeler quand vous devez prendre vos comprimés.

Pour les patients qui ne peuvent pas avaler les comprimés en entier, les comprimés pelliculés d'EXJADE peuvent être écrasés et administrés en saupoudrant la dose totale dans une petite quantité de nourriture non solide, tel qu'un yaourt ou une compote de pomme par exemple. La nourriture doit être mangée immédiatement et complètement. Ne pas conserver pour une utilisation ultérieure.

#### **Combien de temps prendre EXJADE**

**Poursuivez votre traitement par EXJADE tous les jours aussi longtemps que votre médecin vous le dira.** C'est un traitement à long terme, qui peut durer plusieurs mois ou années. Votre médecin surveillera régulièrement votre maladie, pour contrôler si le traitement a les effets souhaités (voir aussi rubrique 2 : « Surveillance de votre traitement par EXJADE »).

Si vous avez des questions sur la durée de votre traitement par EXJADE, parlez-en à votre médecin.

#### **Si vous avez pris plus d'EXJADE que vous n'auriez dû**

Si vous avez pris trop d'EXJADE ou si quelqu'un d'autre a pris accidentellement vos comprimés, informez-en immédiatement votre médecin ou les urgences de l'hôpital. Montrez-leur la boîte de comprimés. Un traitement médical peut être nécessaire.

#### **Si vous oubliez de prendre EXJADE**

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous en souvenez le jour même. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Ne prenez pas de dose double le jour suivant pour compenser le(s) comprimé(s) que vous avez oublié de prendre.

#### **Si vous arrêtez de prendre EXJADE**

N'arrêtez pas de prendre EXJADE à moins que votre médecin vous l'ait dit. Si vous arrêtez de le prendre, l'excès de fer ne sera plus éliminé de votre corps (voir aussi la rubrique ci-dessus « Combien de temps prendre EXJADE »).

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. La plupart de ces effets sont légers à modérés et disparaîtront généralement au bout de quelques jours à quelques semaines de traitement.

#### **Certains effets indésirables peuvent être sérieux et peuvent nécessiter l'intervention immédiate d'un médecin.**

*Ces effets indésirables sont peu fréquents (peuvent concerner jusqu'à 1 patient sur 100) ou rares (peuvent concerner jusqu'à 1 patient sur 1000).*

- Si vous avez une éruption cutanée sévère, ou des difficultés respiratoires, des vertiges ou un gonflement du visage et de la gorge (signes de réactions sévères d'allergie),
- Si vous présentez plusieurs de ces symptômes : une éruption cutanée, une rougeur de la peau, des cloques au niveau des lèvres, des yeux ou de la bouche, la peau qui pèle, de la fièvre élevée, un syndrome pseudo-grippal, une augmentation de la taille de vos ganglions (signes d'une réaction cutanée sévère),
- Si vous remarquez une diminution importante du volume de vos urines (signe de problèmes rénaux),
- Si vous ressentez les signes suivants associés : somnolence, douleur abdominale supérieure droite, jaunissement ou augmentation du jaunissement de la peau ou des yeux et urines foncées (signes de problèmes hépatiques),
- Si vous vomissez du sang et/ou avez des selles noires,
- Si vous ressentez des douleurs abdominales fréquentes, particulièrement après avoir mangé ou pris EXJADE,
- Si vous ressentez fréquemment des brûlures d'estomac,

- Si vous constatez une baisse partielle de votre vue,
  - Si vous ressentez une douleur intense dans le haut de l'estomac (pancréatite),
- arrêtez de prendre ce médicament et informez-en immédiatement votre médecin.**

### **Certains effets indésirables peuvent devenir sérieux.**

*Ces effets indésirables sont peu fréquents.*

- Si votre vue devient floue ou trouble,
- Si votre audition se réduit,

**dites-le à votre médecin dès que possible.**

### **Autres effets indésirables**

*Très fréquents (peuvent concerner plus d'1 patient sur 10)*

- .Perturbation des tests de la fonction rénale.

*Fréquents (peuvent concerner jusqu'à 1 patient sur 10)*

- Troubles gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, ballonnements, constipation, indigestion
- Eruption cutanée
- Maux de tête
- Perturbation des examens de la fonction hépatique
- Démangeaisons
- Perturbation des examens urinaires (protéines dans les urines)

Si vous ressentez de façon sévère un de ces effets, veuillez-en informer votre médecin.

*Peu fréquents (peuvent concerner jusqu'à 1 patient sur 100)*

- Vertiges
- Fièvre
- Maux de gorge
- Gonflement des bras et des jambes
- Changement de couleur de la peau
- Anxiété
- Troubles du sommeil
- Fatigue

Si vous ressentez de façon sévère un de ces effets, veuillez-en informer votre médecin.

### **Fréquence indéterminée** (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- Une diminution du nombre de cellules intervenant dans la coagulation (thrombopénie), du nombre de globules rouges (anémie aggravée), du nombre de globules blancs (neutropénie) ou du nombre de tous les types de cellules sanguines (pancytopénie)
- Chute de cheveux
- Calculs rénaux
- Faible débit urinaire
- Déchirure de la paroi de l'estomac ou de l'intestin pouvant être douloureuse et être à l'origine de nausées
- Douleurs intenses dans le haut de l'estomac (pancréatite)
- Taux anormal d'acide dans le sang

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver EXJADE**

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur les plaquettes et la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- Ne pas utiliser d'emballage abîmé ou montrant des signes de détérioration.
- Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient EXJADE**

La substance active est le déférasirox.

Chaque comprimé pelliculé d'EXJADE 90 mg contient 90 mg de déférasirox.

Chaque comprimé pelliculé d'EXJADE 180 mg contient 180 mg de déférasirox.

Chaque comprimé pelliculé d'EXJADE 360 mg contient 360 mg de déférasirox.

Les autres composants sont : cellulose microcristalline ; crospovidone, povidone (K30) ; stéarate de magnésium ; silice colloïdale anhydre et poloxamère 188. Le pelliculage contient : hypromellose ; dioxyde de titane (E171) ; macrogol (4000) ; talc ; laque aluminique de carmin d'indigo (E132).

### **Qu'est ce qu'EXJADE et contenu de l'emballage extérieur**

EXJADE se présente sous forme de comprimés pelliculés. Les comprimés pelliculés sont ovoïdes et biconvexes.

- EXJADE 90 mg comprimés sont bleu clair et gravés avec la mention « J 90 » sur une face et « NVR » sur l'autre face.
- EXJADE 180 mg comprimés sont bleu et gravés avec la mention « J 180 » sur une face et « NVR » sur l'autre face.
- EXJADE 360 mg comprimés sont bleu foncé et gravés avec la mention « J 360 » sur une face et « NVR » sur l'autre face.

Chaque plaquette contient 30 ou 90 comprimés pelliculés. Le conditionnement multiple contient 300 comprimés pelliculés (10 boîtes de 30).

Toutes les présentations ou dosages peuvent ne pas être disponibles dans votre pays.

**Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Royaume-Uni

**Fabricant**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nuremberg  
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

**België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**Lietuva**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +370 5 269 16 50

**България**

Novartis Pharma Services Inc.  
Тел.: +359 2 489 98 28

**Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

**Magyarország**

Novartis Hungária Kft. Pharma  
Tel.: +36 1 457 65 00

**Danmark**

Novartis Healthcare A/S  
Tlf: +45 39 16 84 00

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 26 37 82 555

**Eesti**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +372 66 30 810

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**España**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Tel: +34 93 306 42 00

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

**France**

Novartis Pharma S.A.S.  
Tél: +33 1 55 47 66 00

**Portugal**

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 21 000 8600



**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 6274 220

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Latvija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +371 67 887 070

**România**

Novartis Pharma Services Romania SRL  
Tel: +40 21 31299 01

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5542 5439

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

**Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

**ANNEXE IV**

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES TERMES  
DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ**

## **Conclusions scientifiques**

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSUR concernant déférasirox, les conclusions scientifiques du CHMP sont les suivantes:

Suite au signalement d'un nouveau cas de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) postérieur à la date d'arrêt d'enregistrement des données pour ce PSUR, il a été demandé au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de fournir une revue complète dans le cadre de cette procédure de PSUR. Un total de 3 cas a été rapporté (2 provenant des essais cliniques et un provenant de la littérature), tous résolus après l'arrêt du traitement mais avec réapparition des symptômes dans l'un des cas suite à la reprise du traitement. Un des cas avait un score RegiSCAR de 3-4 associé à une lésion hépatique, une adénopathie cervicale et une hyperéosinophilie et un délai d'apparition des symptômes de 23 jours (fièvre et éruption maculo-papuleuse). Un autre cas avait un score RegiSCAR de 5 associé à une atteinte de plusieurs organes (foie, rein, cœur et voies respiratoires) et un délai d'apparition des symptômes de 13 jours (éruption maculo-papuleuse diffuse d'aspect purpurique au niveau des membres inférieurs et une fièvre >39,7°C, un œdème de la face au niveau des paupières, des lèvres et de la langue). En prenant en compte les données disponibles et la relation causale probable avec le traitement par déférasirox, le PRAC a conclu que l'avertissement actuel sur les réactions cutanées de la rubrique 4.4 du RCP doit être modifié pour y inclure le DRESS et que le DRESS doit être ajouté dans la rubrique 4.8 du RCP en tant que nouvel effet indésirable avec la fréquence « rare ».

Par conséquent, au vu des données présentées dans la version révisée du PSUR, le PRAC considère que les modifications de l'information produit des médicaments contenant du déférasirox sont justifiées.

Le CHMP approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

### **Motifs de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché**

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au déférasirox, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque des médicaments contenant du déférasirox demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CHMP recommande que les termes des autorisations de mise sur le marché soient modifiés.