

Informations importantes concernant le traitement par Exjade[®] (déférasirox) comprimés pelliculés

Guide d'information du prescripteur

Document diffusé sous l'autorité de l'ANSM
Version 22 / Décembre 2019

 **NOVARTIS** | Reimagining Medicine

Pour toute information complémentaire :
Novartis Pharma S.A.S.
Service d'Information et Communication Médicales (ICM)
8 -10 rue Henri Sainte-Claire Deville
92506 Rueil-Malmaison Cedex
Tél. : 01 55 47 66 00
Fax : 01 55 47 61 00
Email : icm.phfr@novartis.com

G64111a - Décembre 2019 - Copyright Novartis Pharma SAS

Ce guide s'inscrit dans le cadre du plan de gestion des risques d'Exjade® (déférasirox). Il a pour objectif de vous présenter les modalités de prescription et de suivi des patients, et de vous informer du risque d'effets indésirables notamment rénaux et hépatiques liés à l'administration du déférasirox.

Ce guide comprend également un livret d'information patient.

Le livret d'information destiné au patient contient des informations sur son traitement par déférasirox. Vous devrez remettre ce dossier d'information à votre patient et transcrire les résultats des examens recommandés dans le carnet de suivi présent à l'intérieur.

Pour de plus amples renseignements sur Exjade®, veuillez-vous reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit disponible sur la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>.

Pour toute autre information sur Exjade® veuillez contacter :

Novartis Pharma S.A.S.
Service d'Information et Communication Médicales (ICM)

8 -10 rue Henri Sainte-Claire Deville
92506 Rueil-Malmaison Cedex
Tél. : 01 55 47 66 00
Fax : 01 55 47 61 00
Email : icm.phfr@novartis.com

Il est nécessaire que les prescripteurs potentiels de déférasirox aient à leur disposition ce guide d'information prescripteur et le dossier d'information patient. N'hésitez pas à contacter Novartis Pharma S.A.S. à l'adresse ci-dessus pour toute demande de documents.

Sommaire

• Indications thérapeutiques ⁽¹⁾	4
• Contre-indications ⁽¹⁾	4
• Conditions de prescription et de délivrance ⁽¹⁾	5
• Traitement par Exjade [®]	6
• <i>Instauration du traitement par Exjade[®]</i>	6
• <i>Dose et ajustement du traitement par Exjade[®] chez les patients atteints de surcharge en fer post-transfusionnelle</i>	7
• <i>Dose et ajustement du traitement par Exjade[®] chez les patients atteints de thalassémies, non dépendants des transfusions (NTDT)</i>	9
• <i>Éléments à prendre en compte pour l'interruption du traitement par Exjade[®] ⁽¹⁾</i>	11
• Informations sur la tolérance et la surveillance du traitement	12
• <i>Surveillance recommandée avant et pendant le traitement par Exjade[®]</i>	12
• <i>Profil de tolérance rénale</i>	13
• <i>Profil de tolérance hépatique</i>	17
• <i>Autres effets indésirables rapportés / précautions d'emploi</i>	18
• <i>Pharmacovigilance - Rôle du professionnel de santé</i>	19

Indications thérapeutiques ⁽¹⁾

Surcharge en fer chronique secondaire à des transfusions sanguines

Exjade[®] est indiqué dans le traitement de la surcharge en fer chronique secondaire à des transfusions sanguines fréquentes (≥ 7 ml/kg/mois de concentrés érythrocytaires) chez les patients âgés 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 (≥ 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.

Syndromes thalassémiques non dépendants des transfusions

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.

Contre-indications ⁽¹⁾

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients (cellulose microcristalline, crospovidone, povidone, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre, poloxamère, hypromellose, dioxyde de titane, macrogol [4000], talc, laque aluminique de carmin d'indigo [E132]).
- Association à d'autres traitements chélateurs du fer car la tolérance de ces associations n'a pas été étudiée.
- Patients présentant une clairance de la créatinine estimée inférieure à 60 ml/min.
 - Le déférasirox n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale et est contre-indiqué chez les patients dont la clairance de la créatinine est estimée à < 60 ml / min.

Conditions de prescription et de délivrance ⁽¹⁾

Exjade[®] comprimés pelliculés est soumis à une prescription initiale hospitalière semestrielle (incluant les établissements de transfusion sanguine autorisés à dispenser des Médicaments Dérivés du Sang aux patients qui y sont traités).

Le renouvellement du traitement est non restreint.

Ce médicament nécessite une surveillance particulière pendant le traitement.

Forme pharmaceutique d'Exjade[®]

Exjade[®] comprimé dispersible n'est plus commercialisé en France. Le déférasirox est désormais disponible sous la forme de comprimés pelliculés. ⁽¹⁾

Dosages	Conditionnement	Mode d'administration	Aspect visuel <i>(non présenté à la taille réelle)</i>
Exjade [®] comprimés pelliculés			
90 mg 180 mg 360 mg	Boîte de 30 comprimés pelliculés	<p>Les comprimés pelliculés peuvent être pris à jeun ou avec un repas léger.</p> <p>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.</p>	 <p>90 mg 180 mg 360 mg</p>

Traitement par Exjade®

Instauration du traitement par Exjade®

Avant d'instaurer le traitement :

Examens à réaliser avant l'instauration du traitement ⁽¹⁾	
Examen	Avant le début du traitement
Ferritinémie	✓
Concentration hépatique en fer (CHF) ^a	✓
Créatinine sérique	2x
Clairance de la créatinine et/ou de la cystatine C plasmatique	✓
Protéinurie	✓
Transaminases sériques (ALAT et ASAT)	✓
Bilirubine	✓
Phosphatases alcalines	✓
Examen de l'audition	✓
Examen Ophtalmologique	✓
Poids et taille	✓
Développement pubertaire (chez les patients pédiatriques)	✓

^a Pour les patients atteints de thalassémie, non dépendants des transfusions (NTDT) : la mesure de la CHF est la méthode de choix pour évaluer la surcharge en fer et doit être employée lorsqu'elle est disponible. Une attention particulière doit être portée pendant le traitement chélateur afin de réduire le risque de chélation excessive chez tous les patients traités⁽¹⁾.

Dose et ajustement du traitement par Exjade® chez les patients atteints de surcharge en fer post-transfusionnelle

- Dose journalière initiale recommandée : 14 mg/kg de poids corporel⁽¹⁾
- Des doses supérieures à 28 mg/kg/jour ne sont pas recommandées⁽¹⁾
- Une surveillance régulière des patients est nécessaire pour assurer un traitement adéquat⁽¹⁾.
- Une attention particulière doit être appliquée pendant le traitement chélateur du fer pour réduire le risque de chélation excessive chez tous les patients traités.

Dose initiale et ajustement du traitement par Exjade® comprimés pelliculés chez les patients atteints de surcharge en fer post-transfusionnelle ⁽¹⁾			
INSTAURER le traitement par Exjade®	AUGMENTER la dose si nécessaire pour atteindre l'objectif thérapeutique ^a . Effectuer une surveillance mensuelle	DIMINUER la dose pour éviter une chélation excessive ^{***} . Effectuer une surveillance mensuelle	INTERROMPRE le traitement une fois l'objectif thérapeutique atteint
14 mg/kg de poids corporel/ jour (dose initiale recommandée) 20 U (~100 ml/kg) de CE ou ferritinémie > 1000 µg/l	Augmenter la dose par paliers de 3,5 à 7 mg/kg/jour jusqu'à une dose maximale de 28 mg/kg/jour	Diminuer la dose par paliers de 3,5 à 7 mg/kg/jour lorsque la ferritinémie est comprise entre 500 et 1000 µg/l	Ferritinémie systématiquement < 500 µg/l
7 mg/kg de poids corporel*/jour < 7 ml/kg/mois de CE (~ < 2 unités/mois chez l'adulte)	Augmenter la dose par paliers de 3,5 à 7 mg/kg/jour jusqu'à une dose maximale de 28 mg/kg/jour	–	
21 mg/kg de poids corporel **/jour > 14 ml/kg/mois de CE (~ > 4 unités/mois chez l'adulte)	Augmenter la dose par paliers de 3,5 à 7 mg/kg/jour jusqu'à une dose maximale de 28 mg/kg/jour	Diminuer la dose par paliers de 3,5 à 7 mg/kg/jour lorsque la ferritinémie est < 2500 µg/l de manière persistante et tend à diminuer au fil du temps	
Patients déjà bien équilibrés avec un traitement par la déféroxamine Instaurer le traitement avec une dose d'Exjade® qui est numériquement le tiers de celle de la déféroxamine	Augmenter la dose par paliers de 3,5 à 7 mg/kg/jour si la dose est < 14 mg/kg de poids corporel et qu'une efficacité satisfaisante n'a pas été obtenue	Diminuer la dose par paliers de 3,5 à 7 mg/kg lorsque la ferritinémie est < 2500 µg/l de manière persistante et tend à diminuer au fil du temps	

CE : Concentrés érythrocytaires

^a De plus, une augmentation de dose ne doit être envisagée que si le patient tolère bien le médicament.

* 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).

** 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).

Si seulement un très faible contrôle de l'hémidosérose 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.

*** Il est recommandé de contrôler tous les mois la ferritinémie afin d'évaluer la réponse du patient au traitement et d'éviter une chélation excessive. Une réduction de la dose ou des contrôles plus rapprochés des fonctions rénale et hépatique et de la ferritinémie sont recommandés pendant les périodes de traitement à forte dose et lorsque la ferritinémie est proche de la valeur cible.

Enfants atteints de surcharge en fer post-transfusionnelle ⁽¹⁾

- 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.
- Il est recommandé de surveiller la ferritinémie tous les mois afin d'évaluer la réponse du patient au traitement et afin de réduire le risque de chélation excessive.
- 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. 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.

Dose et ajustement du traitement par Exjade® chez les patients atteints de thalassémies, non dépendants des transfusions (NTDT)

- Dose journalière initiale recommandée : 7 mg/kg de poids corporel ⁽¹⁾
- Des doses supérieures à 14 mg/kg/jour ne sont pas recommandées chez l'adulte et 7 mg/kg/j chez l'enfant ⁽¹⁾
- Une seule cure de traitement par Exjade® est recommandée chez les patients atteints de NTDT ⁽¹⁾
- Une surveillance régulière est nécessaire pour assurer un traitement adéquat ⁽¹⁾
- Une attention particulière doit être appliquée pendant le traitement chélateur du fer pour réduire le risque de chélation excessive chez tous les patients traités.

Dose initiale et ajustement du traitement par Exjade® comprimés pelliculés chez les patients atteints de thalassémies, non dépendants des transfusions (NTDT) ⁽¹⁾				
Quelle action ?	INSTAURER le traitement chélateur	AUGMENTER la dose si nécessaire pour atteindre l'objectif thérapeutique ^{a,b} . Effectuer une surveillance mensuelle	DIMINUER la dose pour éviter une chélation excessive ^{***} . Effectuer une surveillance mensuelle	ARRÊTER le traitement chélateur une fois l'objectif thérapeutique atteint
Dans quelles circonstances ?	CHF ≥ 5 mg Fe/g de poids sec Ou Ferritinémie persistante > 800 µg/l	CHF ≥ 7 mg Fe/g de poids sec Ou Ferritinémie persistante > 2000 µg/l	CHF < 7 mg Fe/g de poids sec Ou Ferritinémie persistante ≤ 2000 µg/l	OBJECTIF : CHF < 3 mg Fe/g de poids sec Ou Ferritinémie persistante < 300 µg/l
En pratique	7 mg/kg/jour	Augmenter la dose par paliers de 3,5 à 7 mg/kg jusqu'à atteindre une dose maximale de 14 mg/kg/jour chez l'adulte et 7 mg/kg/jour chez l'enfant	Chez les patients pour qui la dose a été augmentée à plus de 7 mg/kg, diminuer la dose à 7 mg/kg/jour ou moins	La reprise du traitement n'est pas recommandée chez les patients atteints de NTDT

^a Pour les patients atteints de NTDT, les doses supérieures à 14 mg/kg/jour ne sont pas recommandées. Pour les patients chez lesquels la CHF n'a pas été évaluée et dont la ferritinémie est ≤ 2000 µg/l, la dose ne doit pas dépasser 7 mg/kg.

^b De plus, une augmentation de dose ne doit être envisagée que si le patient tolère bien le médicament.

^{***} Il est recommandé de contrôler tous les mois la ferritinémie afin d'évaluer la réponse du patient au traitement et d'éviter une chélation excessive. Une réduction de la dose ou des contrôles plus rapprochés des fonctions rénale et hépatique et de la ferritinémie sont recommandés pendant les périodes de traitement à forte dose et lorsque la ferritinémie est proche de la valeur cible.

Enfants atteints de NTD⁽¹⁾

Chez les enfants, la dose ne doit pas dépasser 7 mg/kg/j. Pour éviter une chélation excessive, la CHF doit être contrôlée tous les 3 mois lorsque la ferritinémie est $\leq 800 \mu\text{g/l}$.

ATTENTION : les données disponibles chez les enfants atteints de thalassémie, non dépendants des transfusions sont très limitées. Le traitement par déférasirox doit donc être étroitement contrôlé afin de détecter la survenue éventuelle d'effets indésirables et suivre la surcharge en fer dans la population pédiatrique. Une seule cure de traitement est proposée aux patients atteints de NTD. Par ailleurs, avant de traiter les enfants présentant une surcharge en fer importante par déférasirox, le médecin doit être conscient que les conséquences d'une exposition à long terme de ces patients ne sont pas connues.

Eléments à prendre en compte pour l'interruption du traitement par Exjade[®] (1)

Critères	Conditions d'interruption du traitement
Ferritinémie	De manière persistante $< 500 \mu\text{g/l}$ (surcharge en fer post-transfusionnelle) ou $< 300 \mu\text{g/l}$ (NTD)
Créatininémie, clairance de la créatinine	Adultes et enfants : après une réduction de dose, reste $> 33\%$ de la valeur moyenne des mesures effectuées avant traitement et / ou ClCr $<$ limite inférieure de la normale (90 ml/min) – adresser le patient à un néphrologue et envisager une biopsie
Protéinurie	Anomalie persistante – adresser le patient à un néphrologue et envisager une biopsie
Marqueurs de la fonction tubulaire rénale	Anomalie persistante des taux des marqueurs de la fonction tubulaire rénale et/ou indication clinique – adresser le patient à un néphrologue et envisager une biopsie (envisager également une réduction de dose)
Transaminases sériques (ALAT et ASAT)	Augmentation persistante et progressive des enzymes hépatiques
Acidose métabolique	Développement d'une acidose métabolique
SSJ, NET, DRESS ou autres réactions cutanées sévères	Suspicion de réaction cutanée sévère : arrêter immédiatement le traitement et ne pas le réintroduire
Réactions d'hypersensibilité (ex : anaphylaxie, angio-œdème)	En cas de survenue d'une réaction d'hypersensibilité, interrompre le traitement et mettre en place une prise en charge médicale adaptée. Ne pas réintroduire le traitement chez les patients ayant présenté une réaction d'hypersensibilité en raison du risque de choc anaphylactique
Vision et audition	Troubles de la vision ou de l'audition au cours du traitement (envisager également une diminution de dose)
Cytopénie inexplicée	Développement d'une cytopénie inexplicée

ClCr : Clairance de la créatinine

DRESS : Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse

NET : Nécrolyse épidermique toxique

SSJ : Syndrome de Stevens-Johnson

Informations sur la tolérance et la surveillance du traitement

Surveillance recommandée avant et pendant le traitement par Exjade®

	Avant le début du traitement	Au cours du premier mois de traitement par Exjade® ou après une modification de dose	Tous les mois	Tous les 3 mois	Tous les ans
Ferritinémie	✓		✓		
Concentration hépatique en fer (CHF)	✓			✓ (pour les enfants uniquement, si la CHF est ≤ 800 µg/l)	
Créatininémie	2x	Chaque semaine (à surveiller également chaque semaine durant le mois suivant une modification de dose)	✓		
Clairance de la créatinine et/ou de la cystatine C plasmatique	✓	Chaque semaine (à surveiller également chaque semaine durant le mois suivant une modification de dose)	✓		
Protéinurie	✓		✓		
Transaminases sériques, bilirubine, phosphatases alcalines	✓	Toutes les 2 semaines	✓		
Poids et taille	✓				✓
Test auditif / visuel (avec fond d'œil)	✓				✓
Développement sexuel (chez les patients pédiatriques)	✓				✓

^a Pour les patients atteints de thalassémie, non dépendants des transfusions (NTDT) : la mesure de la CHF est la méthode de choix pour évaluer la surcharge en fer et doit être employée lorsqu'elle est disponible. Une attention particulière doit être portée pendant le traitement chélateur afin de réduire le risque de chélation excessive chez tous les patients traités⁽¹⁾.

Il est recommandé de contrôler tous les mois la ferritinémie afin d'évaluer la réponse du patient au traitement et d'éviter une chélation excessive. Une réduction de la dose ou des contrôles plus rapprochés des fonctions rénale et hépatique et de la ferritinémie sont recommandés pendant les périodes de traitement à forte dose et lorsque la ferritinémie est proche de la valeur cible.

Les résultats de la créatininémie, de la clairance de la créatinine, de la cystatine C plasmatique, de la protéinurie, de la ferritinémie, des transaminases hépatiques, de la bilirubine et des phosphatases alcalines doivent être enregistrés et évalués régulièrement pour suivre leur évolution.

Ces résultats, ainsi que toutes les valeurs initiales avant traitement de chacun des paramètres, doivent également être notés dans le dossier clinique du patient et dans son carnet de surveillance.

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 déférasirox.

Profil de tolérance rénale

Résultats des études cliniques

→ Paramètres mesurés dans les études cliniques^(1,2)

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 et du sexe. La valeur initiale de la créatininémie correspondait à la moyenne de 2 mesures de la créatininémie antérieures au traitement (ou de 3 pour certains patients). Le coefficient moyen de variation intra-individuelle de ces 2 ou 3 mesures de pré-traitement était approximativement de 10 %⁽¹⁾. Il est donc recommandé de mesurer à 2 reprises la créatininémie avant d'instaurer un traitement par déférasirox.

Pendant le traitement, la créatininémie était dosée tous les mois, et si nécessaire des ajustements posologiques étaient réalisés en cas d'une augmentation de la créatininémie, comme décrit plus bas.

→ Résultats des principales études sur 1 an^(1,2)

Au cours des essais cliniques, des augmentations de la créatininémie de plus de 33% par rapport à la valeur initiale, obtenues au moins à deux visites successives, ont été observées chez 36% des patients. Ces augmentations 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 de la créatininémie a été obtenue après une réduction de dose.

→ Données de tolérance rénale à long terme

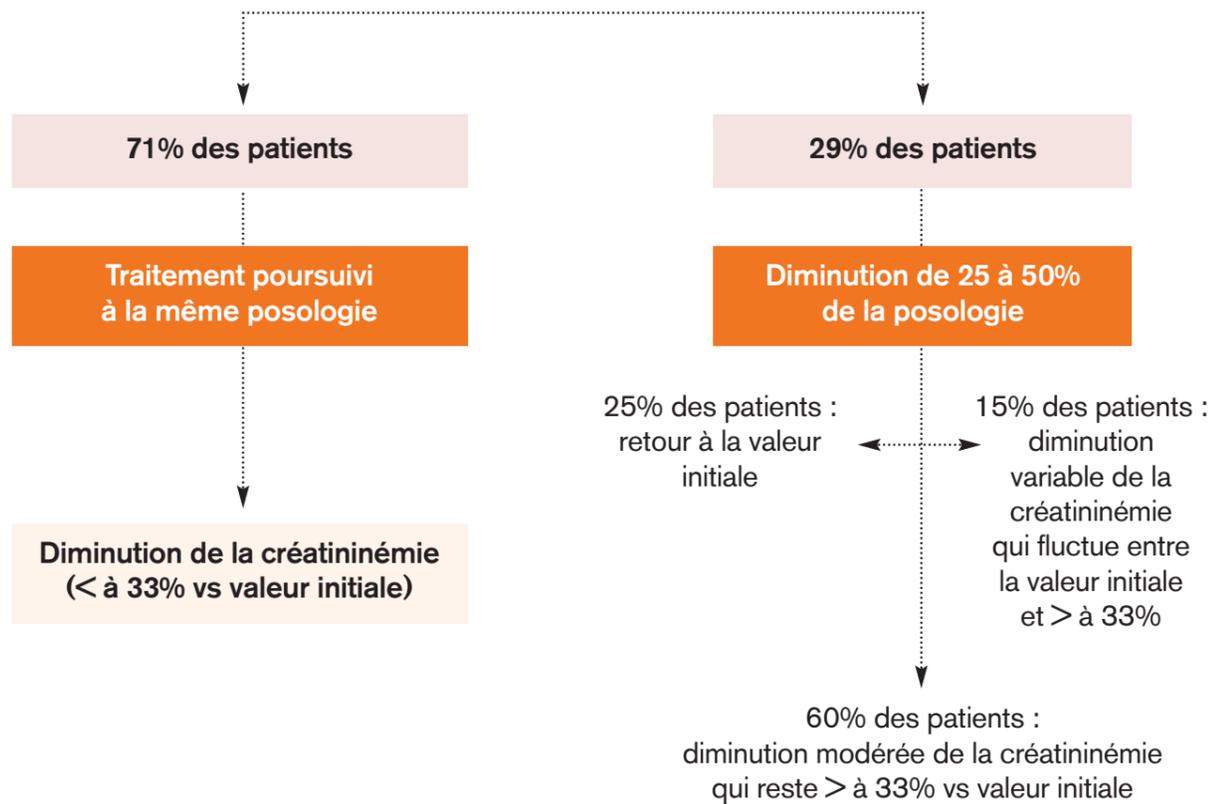
Des données supplémentaires de suivi à long terme, sur une durée de 5 ans, sont disponibles pour 185 patients inclus dans l'étude clinique principale. Cette étude a inclus des patients adultes et enfants souffrant de drépanocytose associée à une hémossidérose transfusionnelle. Les variations des moyennes de la créatininémie et de la clairance de la créatinine confirment un profil de tolérance rénale comparable à d'autres populations de patients et l'absence d'aggravation des anomalies rénales après une exposition à long terme au déférasirox.

→ Surveillance de la créatininémie et de la clairance de la créatinine^(1,2)

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 chaque semaine le premier mois après initiation ou modification du traitement (y compris lors d'un changement de formulation) avec déférasirox, puis chaque mois.**

Augmentation de la créatininémie observée chez 36% des patients



Méthodes d'estimation de la clairance de la créatinine^(1,2)

Pour référence, voici un bref aperçu des méthodes d'estimation de la clairance de la créatinine à utiliser chez les adultes et les enfants traités par déférasirox.

→ Chez l'adulte

Une fois choisie, il est recommandé de toujours utiliser la même méthode de mesure de la clairance de la créatinine.

• Formule de Cockcroft-Gault⁽³⁾

Cette formule utilise le poids et la créatininémie du patient pour estimer sa clairance.

$$\text{Cl créatinine (mL/min)} = \frac{(140 - \text{âge (années)}) \times \text{poids (kg)} \times K}{\text{créatininémie } (\mu\text{mol/l})}$$

K = 1,04 pour une femme et 1,23 pour un homme

• Formule MDRD

Cette formule a été proposée plus récemment à la suite de l'étude Modification of Diet and Renal Disease, publiée en 1999. La formule estime systématiquement l'aire de la surface corporelle (Body Surface Area) - indexée sur le DFG (Débit de Filtration Glomérulaire) en mL/min/1,73 m², plutôt que d'estimer la clairance de la créatinine non ajustée à la BSA ou à la race (et empiriquement ajustée au sexe) comme avec l'équation de Cockcroft-Gault.

$$\text{DFG (mL/min/1,73 m}^2\text{)} = 186.3 \times (\text{créatininémie en } \mu\text{mol/L} / 88.4)^{-1.154} \times \text{âge (années)}^{-0.203} \times K \times A$$

K = 1 pour un homme, 0,742 pour une femme - A = 1,212 pour les patients noirs

→ Chez l'enfant

• Formule de Schwartz⁽⁴⁾

$$\text{Cl créatinine (mL/min)} = \frac{K \times \text{taille (cm)}}{\text{créatininémie (mg/dL)}}$$

K = 0,33 (prématuré), 0,45 pour les enfants de moins de 2 ans, 0,55 pour les grands enfants ou adolescentes filles, et 0,70 pour les adolescents garçons.

Surveillance rénale et actions à entreprendre :

Si les modifications suivantes sont observées à 2 visites successives :

- **Chez l'adulte** : **Augmentation** de plus de 33% de la créatininémie par rapport à la moyenne des mesures effectuées avant traitement **et diminution** de la clairance de la créatinine estimée en-dessous de la limite inférieure de la normale (< 90 ml/min) ; lorsque ces modifications ne peuvent pas être attribuées à d'autres causes.
- **Chez l'enfant** : **Augmentation** de la créatininémie au-dessus de la limite supérieure de la normale en fonction de l'âge **et/ou diminution** de la clairance de la créatinine estimée en-dessous de la limite inférieure de la normale (< 90 ml/min) ; lorsque ces modifications ne peuvent pas être attribuées à d'autres causes.

→ **réduire la dose** d'Exjade® comprimés pelliculés de 7 mg/kg/jour

Interrompre le traitement après une réduction de la dose journalière si les modifications suivantes sont observées (patient adulte ou enfant) :

- Augmentation de la créatininémie reste supérieure à 33% par rapport à la moyenne des valeurs initiales mesurées à l'instauration du traitement
- et/ou
- clairance de la créatinine estimée inférieure à la limite inférieure de la normale (< 90 ml/min)

Reprise du traitement possible après interruption en fonction de la situation clinique individuelle.

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.

Si malgré une réduction de dose ou l'interruption de traitement, la créatininémie reste significativement élevée et si une anomalie persiste aussi sur d'autres marqueurs de la fonction rénale (par exemple protéinurie, syndrome de Fanconi), adresser le patient à un néphrologue pour envisager si nécessaire des explorations supplémentaires spécifiques (telles qu'une **biopsie rénale**).

Les patients souffrant de pathologies rénales pré-existantes et les patients recevant des médicaments qui altèrent la fonction rénale sont plus à risque de développer des complications. Chez les patients qui présentent des diarrhées ou des vomissements, des précautions doivent être prises pour maintenir une hydratation adéquate.

Depuis la commercialisation du déférasirox, des cas d'insuffisance rénale, parfois d'évolution fatale, ont été rapportés chez des patients traités par déférasirox. Cependant, une relation de causalité avec le déférasirox n'a pas pu être établie.

Des cas de formes sévères de tubulopathies rénales (telles que le syndrome de Fanconi) et d'insuffisance rénale associées à des modifications de l'état de conscience dans un contexte d'encéphalopathie hyperammonémique ont été rapportés après la commercialisation chez des patients traités par déférasirox, principalement chez des enfants.

Profil de tolérance hépatique

Evaluation de la 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.

Des formes sévères d'insuffisance hépatique associées à des modifications de l'état de conscience dans un contexte d'encéphalopathie hyperammonémique peuvent survenir chez des patients traités par déférasirox, en particulier chez les enfants.

Surveiller les transaminases sériques, la bilirubine et la phosphatase alcaline avant l'initiation du traitement, toutes les 2 semaines pendant le premier mois de traitement, puis tous les mois.

Interrompre le traitement en cas d'augmentation persistante et progressive des taux de transaminases sériques.

Recommandations chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique

Exjade® n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère pré-existante (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 et le déférasirox doit être utilisé avec précaution chez ces patients.
- La fonction hépatique doit être surveillée chez tous les patients avant le traitement, toutes les 2 semaines au cours du premier mois puis tous les mois.

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.

Il est recommandé d'envisager une encéphalopathie hyperammonémique et de réaliser des dosages du taux sérique d'ammoniaque chez les patients qui développent des modifications inexplicables de leur état mental au cours du traitement par déférasirox, en particulier chez les enfants.

Autres effets indésirables rapportés / précautions d'emploi

Effet indésirable	Conduite à tenir
Ulcérations hautes (y compris ulcères multiples), hémorragies gastro-intestinales Des cas d'ulcères compliqués avec perforation digestive ont aussi été rapportés	- Surveillance de signes et symptômes évocateurs d'ulcérations et d'hémorragies gastro-intestinales pendant le traitement par déférasirox - Instauration rapide d'une prise en charge médicale en cas de suspicion d'un effet indésirable gastro-intestinal grave - Prudence requise chez les patients recevant le déférasirox en association à des substances connues pour leur potentiel ulcérogène telles 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 50 000/mm ³
Rash cutané*	- Discuter d'une interruption de traitement si nécessaire avec reprise à une dose plus faible suivie d'une augmentation progressive de dose - Dans les formes sévères, envisager une reprise du traitement en association avec une corticothérapie de courte durée par voie orale
Réactions d'hypersensibilité telles que anaphylaxie, angioedème	- Interrompre le traitement - 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
Diminution de l'audition	- Test de l'audition recommandé avant de débuter un traitement par déférasirox, 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.
Opacification du cristallin	- Un examen ophtalmologique (avec examen du fond d'oeil) est recommandé avant de débuter un traitement par déférasirox, 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.
Leucopénie, thrombopénie, pancytopenie ou aggravation de cytopénie ¹	- Envisager une interruption de traitement chez les patients développant une cytopénie inexpliquée

* Des cas de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ont été rapportés depuis la commercialisation. Le risque d'apparition d'autres réactions cutanées plus sévères (NET [nécrolyse épidermique toxique], DRESS [syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse]) ne peut être exclu. Si un SSJ ou toute autre réaction cutanée sévère est suspecté, le déférasirox doit être arrêté immédiatement et ne doit pas être réintroduit.

¹ Des cas de leucopénie, de thrombopénie, de pancytopenie ou d'aggravation de cytopénie ont été rapportés chez des patients traités par déférasirox après sa commercialisation.

Pour des informations complètes sur les Mises en garde spéciales et précautions d'emploi lors du traitement par déférasirox, consultez la rubrique 4.4 du RCP.

Pharmacovigilance - Rôle du professionnel de santé

Pour une meilleure connaissance de la tolérance, les médecins sont encouragés à participer aux programmes de surveillance (qui peuvent comporter éventuellement des sites sentinelles ou des registres).

Selon le Code de la Santé Publique (Art. R. 5121-161), « *Le médecin, le chirurgien-dentiste, la sage-femme ou le pharmacien déclare immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament ou à un produit mentionné à l'article R. 5121-150 [du Code de la Santé Publique], dont il a connaissance, au centre régional de pharmacovigilance.*

Les autres professionnels de santé, les patients et les associations agréées de patients peuvent déclarer tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament ou à un produit mentionné à l'article R. 5121-150, dont ils ont connaissance, au centre régional de pharmacovigilance. »

Un effet indésirable se définit comme :

« *Une réaction nocive et non voulue à un médicament ou à un produit mentionné à l'article R. 5121-150 [du Code de la Santé Publique] » (Art. 5121-152 du Code de la Santé Publique)*

Exemples d'effets indésirables :

- **Apparition de signes, de symptômes, d'une maladie,**
- **Aggravation d'une maladie préexistante**
- **Anomalies biologiques** : augmentation de la créatininémie ou diminution de la clairance de créatinine, augmentation des enzymes hépatiques, de la bilirubine et des phosphatases alcalines sériques
- **Anomalies lors de tests fonctionnels** (ex : changements significatifs des tests auditif ou ophtalmologiques)
- **Anomalies à l'imagerie** (ex : découverte de lithiases biliaires)
- **Anomalies anatomo-pathologiques** (ex : anomalies constatées de la biopsie rénale)
- ...

Quels effets indésirables déclarer ?

- Tout effet indésirable,
- qu'il soit grave ou non grave,
- qu'il soit attendu (c'est-à-dire mentionné dans le Résumé des Caractéristiques du Produit d'Exjade®) ou inattendu.

