

Mai 2007

Plan de gestion de risque de la spécialité pharmaceutique EXJADE® Novartis Pharma S.A.S.

Dénomination

EXJADE® 125 mg, 250 mg ou 500 mg, comprimé dispersible

Substance active

Déférasirox

Statut d'enregistrement

Procédure centralisée (Rapporteur/Co-rapporteur : France / Italie)

AMM : 28 août 2006.

Médicament orphelin, soumis à prescription initiale hospitalière semestrielle.

Date de commercialisation en France : 22 décembre 2006.

Indications

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 de **6 ans et plus** qui présentent une **β -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 présentant d'autres anémies,
- les patients âgés de 2 à 5 ans,
- les patients présentant une β -thalassémie majeure avec une surcharge en fer chronique secondaire à des transfusions sanguines peu fréquentes (< 7 ml/kg/mois de concentrés érythrocytaires).

Profil de sécurité d'emploi

Il a été évalué sur un total de 700 patients suivis en moyenne durant un an, dont environ 300 enfants âgés de 2 à 16 ans.

Les risques identifiés au cours des essais cliniques sont une **augmentation du taux de créatinine sérique** chez 36% des patients, une augmentation du taux des **transaminases hépatiques** (2% des patients), des calculs et des troubles biliaires (2%).

Aussi, des bilans sanguins doivent être effectués chez les patients sous traitement afin de vérifier la fonction rénale (mesures appropriées de la créatininémie/clairance de la créatinine, de la protéinurie et des marqueurs de la fonction tubulaire rénale ainsi que des examens complémentaires si nécessaire) et la fonction hépatique (transaminases). Exjade® est **contre-indiqué chez les patients présentant une clairance à la créatinine inférieure à 60 ml/min**. Exjade® n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère ainsi qu'au cours de la grossesse ou de l'allaitement.

Comme avec les autres traitements chélateurs du fer, il a été observé des cataractes ($<1\%$) et une perte d'audition portant sur les hautes fréquences ($<1\%$). Exjade® ne doit pas être utilisé en association à d'autres chélateurs du fer. Les autres effets indésirables rapportés sont des **troubles gastro-intestinaux** chez environ 26% des patients et un **rash cutané** chez environ 7% des patients.

Les données sur la sécurité d'emploi sont limitées chez le jeune enfant (2 à 5 ans) et chez les personnes ayant des troubles rénaux ou des atteintes hépatiques.

D'autre part, un dysfonctionnement de la fonction cardiaque est l'une des complications connues de la surcharge en fer. En conséquence, la fonction cardiaque doit être contrôlée chez les patients ayant une surcharge en fer au cours des traitements à long terme par Exjade®.

Mesures mises en place dans le cadre du plan de gestion de risque (PGR)

Le **PGR européen**, en complément de la pharmacovigilance classique, comprend :

- une **étude auprès des prescripteurs** (Royaume-Uni), afin de surveiller les effets indésirables entre 2006 et 2013,
- la mise en place de **sites sentinelles** dans plusieurs pays, permettant de suivre 250 à 300 patients pendant 5 ans dès février 2007, afin d'évaluer la sécurité d'emploi à long terme d'Exjade® et de suivre les modalités de surveillance fixées par le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP),
- la réalisation d'une **enquête d'utilisation**, 3 à 6 mois après la mise sur le marché puis 1 an après, dans plusieurs pays de l'Union Européenne, afin d'évaluer le bon usage et le respect des conditions de prescription et des modalités de suivi d'Exjade®,
- la tenue d'un **registre pédiatrique** afin de suivre pendant 5 ans des patients de 2 à 5 ans, dans 70 centres en Europe, y compris en France, et aux Etats-Unis,
- des documents d'information pour les prescripteurs, avec la mise à disposition d'un **guide de suivi du traitement** par Exjade® indiquant les modalités de prescription et de surveillance des patients,
- un **dossier d'information patient**, distribué par le médecin prescripteur aux patients avec les principales informations à connaître sur Exjade® : indications, dosage et administration, effets indésirables, modalités de surveillance et comprenant un carnet de surveillance pour suivre l'évolution du traitement.

De plus, en **France**, une **lettre d'information** a été diffusée par le laboratoire le 4 janvier 2007, en accord avec l'Afssaps. Cette lettre sur le bon usage et la surveillance du traitement était destinée aux prescripteurs hospitaliers, aux établissements de transfusion sanguine, aux pharmaciens hospitaliers et aux médecins généralistes.

L'Afssaps rappelle que tout effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être lié à la prise d'Exjade® doit être déclaré par les professionnels de santé au Centre Régional de Pharmacovigilance de rattachement géographique (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'Afssaps www.afssaps.sante.fr, ou dans le cahier complémentaire du Dictionnaire Vidal).

Lien avec le RCP :

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/exjade/H670Plfr.pdf>

Lien avec l'EPAR (European Public Assessment Report) :

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/exjade/exjade.htm>

Lien avec la lettre d'information destinée aux professionnels de santé :

<http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/filltrpsc/lp070101.htm>

Ont participé à la rédaction de la fiche :
S. Benchetrit, J.P. Fagot, A. Rouleau, A. Tricotel (Afssaps)