

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

Guide d'information du prescripteur

Une nouvelle forme pharmaceutique du déférasirox en comprimés pelliculés est mise à disposition et remplacera à terme la forme comprimés dispersibles. La forme comprimé dispersible ne sera plus disponible six mois après le début de la commercialisation de la forme comprimé pelliculé.

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, de passage de la forme comprimé dispersible à la forme comprimé pelliculé et de suivi des patients, et de vous informer du risque d'effets indésirables notamment rénaux et hépatiques liés à l'administration d'Exjade®.

Ce guide comprend également un livret d'information patient.

Le livret d'information destiné au patient contient des informations sur son traitement par Exjade® et sur les spécificités des deux formes pharmaceutiques. 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 d'Exjade® 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)

2 et 4, rue Lionel Terray - BP 308

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 d'Exjade® 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.

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 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 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 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 (lactose monohydraté*, crospovidone de type A, cellulose microcristalline, povidone, laurilsulfate de sodium*, silice colloïdale anhydre et stéarate de magnésium).

* Exjade® sous forme de comprimés pelliculés ne contient pas les excipients suivants : lactose monohydraté et laurilsulfate de sodium.

- 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.

Conditions de prescription et de délivrance⁽¹⁾

Exjade® comprimés dispersibles et Exjade® comprimés pelliculés sont 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.

Ces médicaments nécessitent une surveillance particulière pendant le traitement.

ATTENTION ! La forme pharmaceutique comprimé dispersible ne sera bientôt plus commercialisée en France et dans l'Union Européenne.

Pendant la période (6 mois) de co-existence des comprimés pelliculés et des comprimés dispersibles, la substitution entre les deux formes pharmaceutiques par le pharmacien n'est pas autorisée.

La première prescription d'Exjade® comprimés pelliculés doit être réalisée selon les mêmes modalités qu'une prescription initiale, c'est-à-dire à l'hôpital (prescription initiale hospitalière semestrielle), y compris pour les patients déjà traités par Exjade® comprimés dispersibles.

A compter de la mise à disposition des comprimés pelliculés, vous devrez donc prescrire la nouvelle forme en comprimés pelliculés, que ce soit lors des renouvellements ou des initiations de traitement.

Afin d'éviter toute erreur de dosage, il est important que l'ordonnance mentionne l'ensemble des éléments suivants :

- la forme pharmaceutique (comprimé dispersible ou comprimé pelliculé),
- la dose prescrite en mg/kg/jour et la dose journalière totale,
- le dosage du comprimé dispersible ou pelliculé,
- le nombre de comprimés dispersibles ou pelliculés par jour que doit prendre le patient.

Par exemple :

Mme..... Née le..... Poids : 50 kg

Déférasirox 360 mg en comprimés pelliculés (Exjade®)

Posologie : 14 mg/kg/jour (soit 700 mg/jour)

Soit deux comprimés pelliculés à 360 mg par jour, à jeun ou au cours d'un repas léger.

QSP 6 mois

Instauration du traitement par Exjade® (1)

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	✓
Bilirubine	✓
Phosphatases alcalines	✓
Test auditif	✓
Test visuel	✓
Poids, taille et 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 minimiser le risque de chélation excessive chez tous les patients traités⁽¹⁾.

En quoi Exjade® comprimés dispersibles et Exjade® comprimés pelliculés sont-ils différents ?





Durant 6 mois, deux formes pharmaceutiques du déférasirox vont co-exister : Exjade® comprimés pelliculés (nouvelle forme) qui remplacera, à terme, Exjade® comprimés dispersibles.

Ces deux formes contiennent la même substance active : le déférasirox.

- La dose de déférasirox a été ajustée dans les comprimés pelliculés d'Exjade®, en raison d'une biodisponibilité plus élevée par rapport à la forme Exjade® comprimés dispersibles. Les dosages des deux formes sont donc différents :
 - Le comprimé pelliculé à 90 mg correspond au comprimé dispersible à 125 mg
 - Le comprimé pelliculé à 360 mg correspond au comprimé dispersible à 500 mg.

Les comprimés dispersibles et les comprimés pelliculés peuvent être différenciés par leur aspect visuel : forme, couleur et taille et par l'aspect visuel de leur boîte.

**Tableau comparatif entre les comprimés pelliculés
et les comprimés dispersibles d'Exjade®**

	Exjade® comprimés dispersibles	Exjade® comprimés pelliculés
Dosage	<p>125 mg \equiv 90 mg</p> <p>500 mg \equiv 360 mg</p>	
Aspect visuel	<p align="center">Comprimés blanc cassé, ronds</p> <div align="center">  </div> <p align="center">125 mg 500 mg</p> <p align="center"><i>Comprimés non présentés à leur taille réelle</i></p> <div align="center">  </div>	<p align="center">Comprimés bleus, ovoïdes</p> <div align="center">  </div> <p align="center">90 mg 360 mg</p> <p align="center"><i>Comprimés non présentés à leur taille réelle</i></p> <div align="center">  </div>
Mode d'administration	<p>Voie orale</p> <p>Les comprimés dispersibles doivent être pris à jeun, au moins 30 minutes avant de prendre un repas de préférence à la même heure tous les jours.</p> <p>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.</p>	<p>Voie orale</p> <p>Les comprimés pelliculés peuvent être pris à jeun ou avec un repas léger de préférence à la même heure tous les jours.</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 (notamment, enfants jusqu'à 6 ans et patients âgés ayant des difficultés de déglutition), 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 doit pas être conservée pour une utilisation ultérieure.</p> <p>Le livret d'information patient contient des explications sur les différentes méthodes pouvant être utilisées pour écraser les comprimés pelliculés.</p>
Excipients à effet notoire	Contient du lactose	Ne contient pas de lactose

Passage de la forme comprimé dispersible à la forme comprimé pelliculé :

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.

Le tableau ci-après résume les correspondances entre le comprimé dispersible et le comprimé pelliculé :

Tableau comparatif des doses d'Exjade® comprimés pelliculés et Exjade® comprimés dispersibles		
Correspondance	Exjade® comprimés dispersibles	Exjade® comprimés pelliculés
Gamme posologique	De 10 à 40 mg/kg/jour Dose calculée et arrondie au dosage le plus proche du comprimé entier disponible	De 7 à 28 mg/kg/jour Dose calculée et arrondie au dosage le plus proche du comprimé entier disponible
Doses usuelles	10 mg/kg/jour 20 mg /kg/jour (dose maximale chez les patients NTD) 30 mg/kg/jour 40 mg/kg/jour	7 mg/kg/jour 14 mg/kg/jour (dose maximale chez les patients NTD) 21 mg/kg/jour 28 mg/kg/jour
Ajustements de dose	Par paliers de 5 à 10 mg/kg/jour	Par paliers de 3,5 à 7 mg/kg/jour
Exemple de calcul de dose chez l'adulte	Patient pesant 50 kg atteint de surcharge en fer post transfusionnelle : Dose journalière préconisée de 30 mg/kg/jour : $30 \text{ mg/kg/jour} \times 50 \text{ kg} = 1500 \text{ mg/jour}$ 3 comprimés à 500 mg	Patient pesant 50 kg atteint de surcharge en fer post transfusionnelle : Dose journalière préconisée de 21 mg/kg/jour : $21 \text{ mg/kg/jour} \times 50 \text{ kg} = 1050 \text{ mg/jour}$ 3 comprimés à 360 mg
Exemple de calcul de dose chez l'enfant	Enfant pesant 30 kg : Dose journalière préconisée de 20 mg/kg/jour $20 \text{ mg/kg/jour} \times 30 \text{ kg} = 600 \text{ mg/jour}$ Arrondir la dose à 625 mg : 1 comprimé de 500 mg + 1 comprimé de 125 mg	Enfant pesant 30 kg : Dose journalière préconisée de 14 mg/kg/jour $14 \text{ mg/kg/jour} \times 30 \text{ kg} = 420 \text{ mg/jour}$ Arrondir la dose à 450 mg : 1 comprimé de 360 mg + 1 comprimé de 90 mg

Dose et ajustement du traitement par Exjade® comprimés pelliculés 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⁾.

	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
Dose journalière initiale recommandée	14 mg/kg de poids corporel 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
Autres possibilités	7 mg/kg de poids corporel* < 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** > 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 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).

** 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).

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. 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® comprimés pelliculés 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⁾

	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	Diminuer la dose à 7 mg/kg/jour	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.

Enfants atteints de NTDT⁽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 ≤ 800 µg/l.

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

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

- Dose journalière initiale recommandée : 20 mg/kg de poids corporel ⁽¹⁾
- Des doses supérieures à 40 mg/kg/jour ne sont pas recommandées ⁽¹⁾
- Une surveillance régulière des patients est nécessaire pour assurer un traitement adéquat ⁽¹⁾.

	Dose initiale et ajustement du traitement par Exjade® comprimés dispersibles 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
Dose journalière initiale recommandée	20 mg/kg de poids corporel 20 U (~100 ml/kg) de CE ou ferritinémie > 1000 µg/l	Augmenter la dose par paliers de 5 à 10 mg/kg jusqu'à atteindre une dose de 30 mg/kg/jour (dose maximale : 40 mg/kg/j)	Diminuer la dose par paliers de 5 à 10 mg/kg lorsque la ferritinémie est comprise entre 500 et 1000 µg/l	Ferritinémie systématiquement < 500 µg/l
Autres possibilités	10 mg/kg de poids corporel* < 7 ml/kg/mois de CE (~ < 2 unités/mois chez l'adulte)	Augmenter la dose par paliers de 5 à 10 mg/kg jusqu'à atteindre une dose de 20 mg/kg/jour (dose maximale : 40 mg/kg/j)	—	
	30 mg/kg de poids corporel** > 14 ml/kg/mois de CE (~ > 4 unités/mois chez l'adulte)	Augmenter la dose par paliers de 5 à 10 mg/kg jusqu'à une dose maximale de 40 mg/kg/jour	Diminuer la dose par paliers de 5 à 10 mg/kg 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 la moitié de celle de la déféroxamine	Augmenter la dose par paliers de 5 à 10 mg/kg si la dose est < 20 mg/kg de poids corporel et qu'une efficacité satisfaisante n'a pas été obtenue	Diminuer la dose par paliers de 5 à 10 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 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).

** 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).

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. 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® comprimés dispersibles chez les patients atteints de thalassémies, non dépendants des transfusions (NTDT)

- Dose journalière initiale recommandée : 10 mg/kg de poids corporel ⁽¹⁾
- Chez l'adulte, des doses supérieures à 20 mg/kg/jour ne sont pas recommandées et 10 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⁾

	Dose initiale et ajustement du traitement par Exjade® comprimés dispersibles 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	10 mg/kg/jour	Augmenter la dose par paliers de 5 à 10 mg/kg jusqu'à une dose maximale de 20 mg/kg/jour chez l'adulte et 10 mg/kg/jour chez l'enfant	Diminuer la dose à 10 mg/kg/jour	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 20 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 10 mg/kg.

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

Enfants atteints de NTDT ⁽¹⁾

Chez les enfants, la dose ne doit pas dépasser 10 mg/kg/j. Pour éviter une chélation excessive, la CHF doit être contrôlée tous les 3 mois lorsque la ferritinémie est ≤ 800 µg/l.

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

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

Critères	Conditions d'interruption du traitement
Ferritinémie	De manière persistante < 500 µg/l (surcharge en fer post-transfusionnelle) ou < 300 µg/l (NTDT)
Créatininémie	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 ou autres réactions cutanées sévères (ex : DRESS)	Suspicion de réaction cutanée : arrêter immédiatement le traitement et ne pas le réintroduire
Réactions d'hypersensibilité	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 inexpliquée	Développement d'une cytopénie inexpliquée

ClCr : Clairance de la créatinine

DRESS : Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse

NET : Nécrolyse épidermique toxique

SSJ : Syndrome de Stevens-Johnson

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, taille et développement sexuel (chez les patients pédiatriques)	✓				✓
Test auditif / visuel (avec fond d'œil)	✓				✓

^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 minimiser le risque de chélation excessive chez tous les patients traités⁽¹⁾.

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.

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®.

Profil de tolérance rénale

Résultats des études cliniques

→ Paramètres mesurés dans les études cliniques ⁽¹⁾

Exjade® 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% ⁽²⁾. Il est donc recommandé de mesurer à 2 reprises la créatininémie avant d'instaurer un traitement par Exjade®.

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⁾

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 à Exjade®.

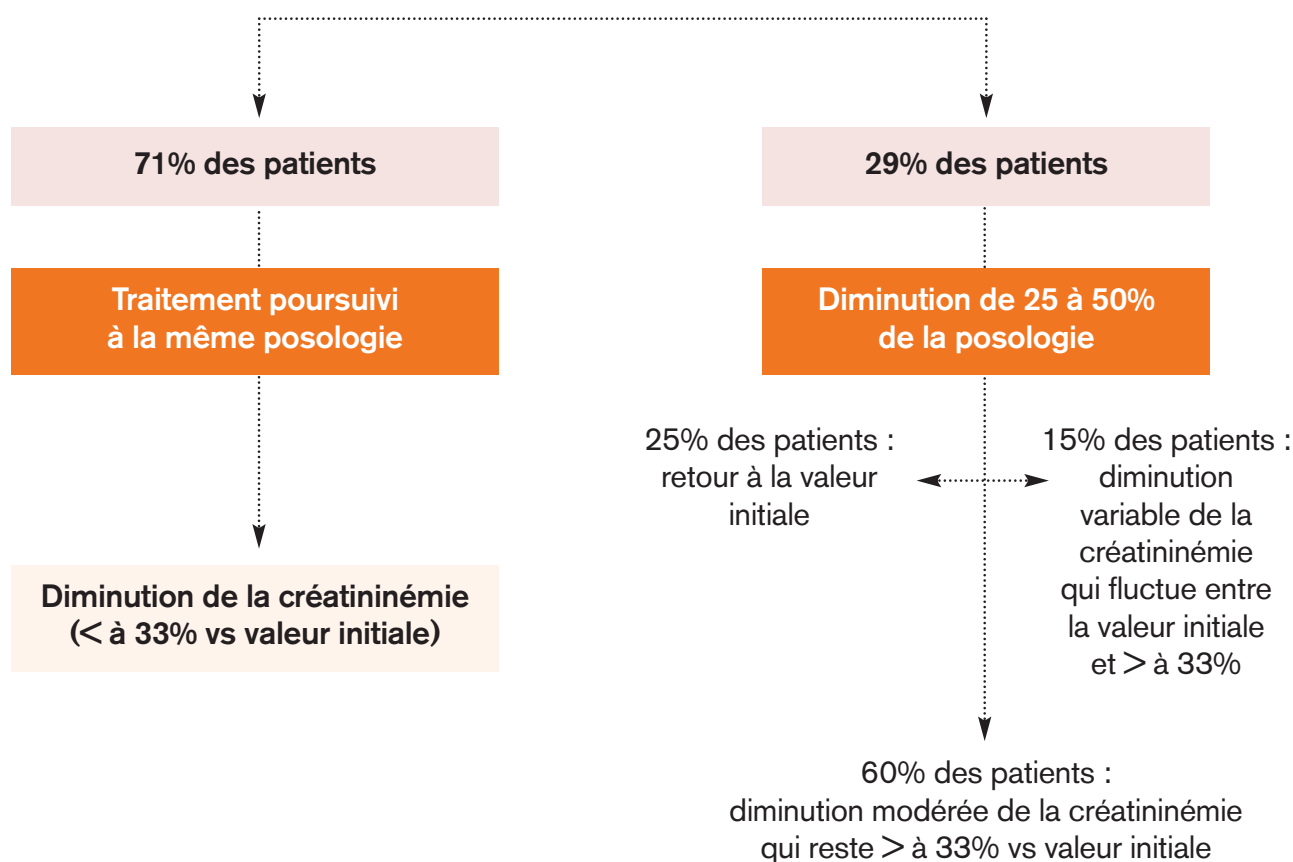
→ Surveillance de la créatininémie et de la clairance de la créatinine ⁽¹⁾

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 avec Exjade®, puis chaque mois.**

Surveillance recommandée avant et pendant le traitement par Exjade®

Augmentation de la créatininémie observée chez 36% des patients



Méthodes d'estimation de la clairance de la créatinine ⁽¹⁾

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 Exjade®.

→ 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)
- 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)

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

→ **réduire la dose** d'Exjade[®] comprimés dispersibles de 10 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.

Des marqueurs complémentaires de la **fonction tubulaire rénale** pourront aussi être mesurés si nécessaire (pour surveiller par exemple, la protéinurie, la glycosurie des patients non-diabétiques et les faibles taux de la kaliémie, la phosphatémie, la magnésémie ou l'uricémie, la phosphaturie, l'aminoacidurie).

- Une réduction de dose ou une interruption du traitement pourra être envisagée si des anomalies des taux des marqueurs de la fonction tubulaire rénale persistent et/ou si cela est indiqué cliniquement.
- Des tubulopathies rénales ont été principalement rapportées chez des enfants et des adolescents présentant une bêta-thalassémie traités 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 d'Exjade®, des cas d'insuffisance rénale, parfois d'évolution fatale, ont été rapportés chez des patients traités par Exjade®. Cependant, une relation de causalité avec Exjade® n'a pas pu être établie.

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 Exjade®.

- Depuis la commercialisation d'Exjade®, des cas d'insuffisance hépatique, d'évolution parfois fatale, ont été rapportés chez des patients traités par Exjade®.
 - Dans la plupart des cas, les patients présentaient des comorbidités significatives, dont une cirrhose hépatique préexistante.
 - Le rôle d'Exjade® en tant que facteur contributif ou aggravant ne peut être exclu.
-

Surveiller **la fonction hépatique** avant la prescription d'Exjade®, puis tous les mois ou plus souvent selon le tableau clinique.

Interrompre le traitement en cas d'augmentation persistante et progressive des enzymes hépatiques.

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 Exjade® 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.

Exjade® : 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	<ul style="list-style-type: none"> - Surveillance de signes et symptômes évocateurs d'ulcérations et d'hémorragies gastro-intestinales pendant le traitement par Exjade® - 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 Exjade® 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/mm³
Rash cutané*	<ul style="list-style-type: none"> - 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	<ul style="list-style-type: none"> - Interrompre le traitement - Prise en charge médicale adaptée - Exjade® 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	<ul style="list-style-type: none"> - Test de l'audition recommandé avant de débuter 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.
Opacification du cristallin	<ul style="list-style-type: none"> - Un examen ophtalmologique (avec examen du fond d'oeil) est recommandé avant de débuter 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.
Leucopénie, thrombopénie, pancytopénie ou aggravation de cytopénie ¹	<ul style="list-style-type: none"> - 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, Exjade® doit être arrêté immédiatement et ne doit pas être réintroduit.

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

Chaque comprimé dispersible contient 136 mg de lactose. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou une déficience sévère en lactase (maladies héréditaires rares).

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

Références

1. Résumé des Caractéristiques du Produit d'Exjade[®]
2. Data on File, Novartis Pharmaceuticals Corp.
3. Cockcroft DW, Gault MH. *Nephron*, 1976; **16** (1): 31-41.
4. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. *Pediatr Clin North Am*, 1987; **34** (3): 571-590.

Exjade® : 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.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

Nous vous rappelons que **tout effet indésirable** doit être déclaré au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'ANSM www.ansm.sante.fr ou dans le dictionnaire Vidal®).

Par ailleurs, les **erreurs médicamenteuses** n'ayant pas entraîné d'effet indésirable peuvent être déclarées directement à l'ANSM.

Pour toute information complémentaire :

Novartis Pharma S.A.S.

Service d'Information et Communication Médicales (ICM)

2 et 4, rue Lionel Terray - BP 308

92506 Rueil-Malmaison Cedex

Tél. : 01 55 47 66 00

Fax : 01 55 47 61 00

Email : icm.phfr@novartis.com