

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Déférasirox Mylan 90 mg comprimés pelliculés
Déférasirox Mylan 180 mg comprimés pelliculés
Déférasirox Mylan 360 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Déférasirox Mylan 90 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 90 mg de déférasirox.

Déférasirox Mylan 180 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 180 mg de déférasirox.

Déférasirox Mylan 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 (comprimé)

Déférasirox Mylan 90 mg comprimés pelliculés

Un comprimé pelliculé, oblong et bi-convexe de couleur bleu gravé d'un « M » sur une face et du sigle « DF » sur l'autre.

Dimensions approximatives du comprimé de 10,00 mm × 4,5 mm.

Déférasirox Mylan 180 mg comprimés pelliculés

Un comprimé pelliculé, oblong et bi-convexe de couleur bleu gravé d'un « M » sur une face et du sigle « DF 1 » sur l'autre.

Dimensions approximatives du comprimé de 12,8 mm × 6,00 mm.

Déférasirox Mylan 360 mg comprimés pelliculés

Un comprimé pelliculé, oblong et bi-convexe de couleur bleu gravé d'un « M » sur une face et du sigle « DF 2 » sur l'autre.

Dimensions approximatives du comprimé de 17 mm × 6,7 mm.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Déférasirox Mylan est indiqué dans le traitement de la surcharge en fer chronique due à des transfusions sanguines fréquentes (≥ 7 mL/kg/mois de concentrés érythrocytaires) chez les patients de 6 ans et plus qui présentent une bêta-thalassémie majeure.

Déférasirox Mylan est aussi indiqué dans le traitement de la surcharge en fer chronique due 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.

Déférasirox Mylan 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

Toute mention de la forme comprimé dispersible dans le présent RCP fait référence aux médicaments de différents titulaires d'autorisation de mise sur le marché sous forme de comprimés dispersibles contenant comme principe actif le déférasirox.

Le traitement par Déférasirox Mylan 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 $> 1\ 000$ µg/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.

Une attention particulière doit être appliquée pendant le traitement chélateur afin de minimiser le risque de chélation excessive chez tous les patients traités (voir rubrique 4.4).

Dans l'UE, les médicaments contenant du déférasirox sont disponibles sous forme de comprimés pelliculés et de comprimés dispersibles commercialisés sous différents noms de spécialités en tant qu'alternatives génériques au déférasirox. En raison des différents profils pharmacocinétiques, une réduction de 30% de la dose de la forme comprimés pelliculés du déférasirox est nécessaire par rapport à la dose recommandée pour la forme comprimés dispersibles du déférasirox (voir rubrique 5.1).

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

	Comprimés pelliculés	Transfusions	Ferritinémie
Dose initiale	14 mg/kg/jour	Après 20 unités de concentrés érythrocytaires (environ 100 mL/kg)	ou > 1 000 µg/l
Dose initiale alternative	21 mg/kg/jour	> 14 mL/kg/mois de concentrés érythrocytaires (environ > 4 unités/mois pour un adulte)	
	7 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		
Surveillance			Mensuelle
Taux ciblé			500 – 1 000 µg/L
Paliers d'ajustement (tous les 3 – 6 mois)	Augmentation 3,5 – 7 mg/kg/jour Jusqu'à 28 mg/kg/jour		> 2 500 µg/L
	Diminution 3,5 – 7 mg/kg/jour Chez les patients traités à des doses > 21 mg/kg/jour – Quand l'objectif est atteint		< 2 500 µg/L 500 – 1 000 µg/L
Dose maximale	28 mg/kg/jour		
Envisager l'interruption du traitement			< 500 µg/L

Dose initiale

La dose journalière initiale recommandée de Déférasirox Mylan 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 de Déférasirox Mylan 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 de Déférasirox Mylan 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 rubrique 5.1).

Ajustement de la dose

Il est recommandé de contrôler la ferritinémie tous les mois et d'ajuster la dose de Déférasirox Mylan 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 2 500 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 provenant d'études cliniques menées avec Déférasirox comprimés dispersibles à des doses supérieures à 30 mg/kg sont actuellement limitées (264 patients suivis pendant 1 an en moyenne après augmentation de dose). Si seulement un très faible contrôle de l'hémosidrose à des doses inférieures ou égales à 21 mg/kg est atteint (dose de comprimé pelliculé équivalente à 30 mg/kg de comprimés dispersibles), 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 (voir rubrique 5.1).

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 \leq 2 500 µg/L de façon persistante et ayant tendance à diminuer avec le temps). Chez les patients pour lesquels la ferritinémie a atteint son objectif (habituellement entre 500 et 1 000 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 et de minimiser le risque de chélation excessive. 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 (voir rubrique 4.4).

Dans l'UE, les médicaments contenant du déférasirox sont disponibles sous forme de comprimés pelliculés et de comprimés dispersibles commercialisés sous différents noms de spécialités en tant qu'alternatives génériques au déférasirox. En raison des différents profils pharmacocinétiques, une réduction de 30% de la dose de la forme comprimés pelliculés du déférasirox est nécessaire par rapport à la dose recommandée pour la forme comprimés dispersibles du déférasirox (voir rubrique 5.1).

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

	Comprimés pelliculés	Concentration hépatique en fer (CHF)*	Ferritinémie
Dose initiale	7 mg/kg/jour	≥ 5 mg Fe/g de poids sec	ou > 800 µg/L
Surveillance			Mensuelle
Paliers d'ajustement (tous les 3 – 6 mois)	Augmentation 3,5 – 7 mg/kg/jour	≥ 7 mg Fe/g de poids sec	ou $> 2\,000$ µg/L
	Diminution 3,5 – 7 mg/kg/jour	< 7 mg Fe/g de poids sec	ou $\leq 2\,000$ µg/L
Dose maximale	14 mg/kg/jour Pour les patients adultes 7 mg/kg/jour Pour les patients pédiatriques 7 mg/kg/jour Pour les patients adultes et pédiatriques	non évalué	et $\leq 2\,000$ µg/L
Interruption		< 3 mg Fe/g de poids sec	ou < 300 µg/L
Reprise du traitement			Non recommandée

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

Dose initiale

La dose journalière initiale recommandée de Déférasirox Mylan 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 afin d'évaluer la réponse du patient au traitement et de minimiser le risque de chélation excessive (voir rubrique 4.4). Après 3 à 6 mois de traitement, une augmentation de la dose de 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 $> 2\,000$ 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 pédiatriques et adultes pour qui la CHF n'a pas été évaluée et pour qui la ferritinémie est $\leq 2\,000$ 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 $\leq 2\,000$ 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 (\geq 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 (voir rubrique 4.2). Il est recommandé de contrôler la ferritinémie tous les mois afin d'évaluer la réponse du patient au traitement et de minimiser le risque de chélation excessive (voir rubrique 4.4). 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 (voir rubrique 4.4). En plus des contrôles mensuels de la ferritinémie, la CHF doit être contrôlée tous les trois mois lorsque la ferritine sérique est $\leq 800 \mu\text{g/L}$.

Enfants âgés de 0 à 23 mois :

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

Patients avec insuffisance rénale

Déférasirox Mylan 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

Déférasirox Mylan 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 % de la dose de traitement recommandée pour les patients ayant une fonction hépatique normale (voir rubriques 4.4 et 5.2) et Déférasirox Mylan 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 à la substance active 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 de déférasirox supérieures à 30 mg/kg (forme comprimé dispersible), une augmentation du risque d'événements indésirables rénaux ne peut être exclue pour la forme comprimés pelliculés 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 déférasirox (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 déférasirox doit être envisagée chez les patients qui développent une acidose métabolique.

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. Il est recommandé d'envisager l'apparition de cas d'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 Mylan.

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

	Créatininémie		Clairance à la créatinine
Avant l'initiation du traitement	2×	et	1×
Contre-indication			< 60 mL/min
Surveillance			
– 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
Réduction de la dose journalière de 7 mg/kg/jour (forme comprimés pelliculés), <i>si les paramètres de fonction rénale suivants sont observés lors de deux 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)
Après diminution de la dose, interrompre le traitement si			
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'aminocidurie (surveillance si nécessaire).

La tubulopathie rénale a été principalement observée chez les enfants et adolescents atteints de bêta-thalassémie traités par Déférasirox Mylan.

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. Des formes sévères 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. Il est recommandé d'envisager l'apparition de cas d'encéphalopathie hyperammonémique et de réaliser des dosages du taux sérique d'ammoniaque chez les patients qui développent des modifications inexpliquées de leur état mental au cours du traitement par Déférasirox Mylan. Une attention particulière doit être apportée au maintien d'une hydratation adéquate chez les patients qui présentent des événements de déplétion volémique (tels que diarrhée ou vomissements) notamment chez les enfants présentant une maladie aigüe. Dans la plupart des cas d'insuffisance hépatique, les patients présentaient des comorbidités significatives, notamment des maladies hépatiques chroniques préexistantes (dont cirrhose hépatique et hépatite C) et une défaillance multiviscérale. 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 1er mois puis une fois par mois. En cas d'élévation progressive et persistante des taux de transaminases sériques ne pouvant être attribuée à d'autres causes, le traitement par déférasirox doit être interrompu. 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.

Déférasirox Mylan 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

Test	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 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.
Protéinurie	Avant l'instauration du 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 l'instauration du 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 de Déférasirox Mylan peut être limité et se trouver inférieur aux risques. En conséquence, le traitement par Déférasirox Mylan 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 Déférasirox Mylan 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 par Déférasirox Mylan 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 Déférasirox Mylan. En cas d'ulcération ou d'hémorragie gastro-intestinale, Déférasirox Mylan doit être interrompu et une prise en charge des patients doit être instaurée rapidement. La prudence est requise chez les patients qui reçoivent Déférasirox Mylan 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 $50\,000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^9/\text{L}$) (voir rubrique 4.5).

Affections de la peau

Des éruptions cutanées peuvent apparaître au cours du traitement par Déférasirox Mylan. 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, Déférasirox Mylan 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, Déférasirox Mylan 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 débuter un traitement par Déférasirox Mylan, 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 pancytopénie (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 et d'éviter une chélation excessive (voir rubrique 4.2). 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.

Si la ferritinémie chute de façon persistante en dessous de 500 µg/L (en cas de surcharge en fer post-transfusionnelle) ou en dessous de 300 µg/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 Déférasirox Mylan.

Teneur en sodium

Déférasirox Mylan contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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} de Déférasirox comprimés pelliculés était augmentée (de 29 %) lors de la prise avec un repas riche en graisses. Déférasirox Mylan 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 à Déférasirox Mylan

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 % (IC 90 % : 37 % – 51 %). Par conséquent, l'administration concomitante de Déférasirox Mylan avec des inducteurs puissants de l'UGT (tels que rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, ritonavir) peut entraîner une diminution de l'efficacité de Déférasirox Mylan. La ferritinémie du patient doit être contrôlée au cours et après tout traitement associé, la dose de Déférasirox Mylan 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 % (IC 90 % : 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'ASC du répaglinide d'environ 2,3 fois (IC 90 % [2,03 – 2,63]) et sa C_{\max} d'environ 1,6 fois (IC 90 % [1,42 – 1,84]). Étant 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'ASC de la théophylline de 84 % (IC 90 % : 73 % à 95 %). La C_{\max} avec une dose unique n'a pas été affectée, mais une augmentation de la 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.

L'administration concomitante du déférasirox et du busulfan a conduit à une augmentation de l'exposition du busulfan (ASC), mais le mécanisme de cette interaction reste encore incertain. Si possible, une évaluation des paramètres pharmacocinétiques (ASC, clairance) d'une dose-test de busulfan doit être effectuée pour permettre un ajustement posologique.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du déférasirox chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction à des doses materno-toxiques (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'être humain n'est pas connu.

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Déférasirox Mylan pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue.

Déférasirox Mylan 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 de Déférasirox Mylan.

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 de Déférasirox Mylan 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

Déférasirox Mylan 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 dans les études cliniques, 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 de Déférasirox Mylan (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

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquence indéterminée :	Pancytopénie ¹ , thrombocytopénie ¹ , anémie aggravée ¹ , neutropénie ¹
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée :	Réactions d'hypersensibilité (y compris réactions anaphylactiques et angioedème) ¹
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquence indéterminée :	Acidose métabolique ¹
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 :	Œsophagite
Fréquence indéterminée :	Perforation gastro-intestinale ¹ , pancréatite aiguë ¹
Affections hépatobiliaires	
Fréquent :	Augmentation des transaminases
Peu fréquent :	Hépatite, lithiase biliaire
Fréquence indéterminée :	Insuffisance hépatique ^{1,2}
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 ¹ , vascularites d'hypersensibilité ¹ , urticaire ¹ , érythème polymorphe ¹ , alopécie ¹ , nécrolyse épidermique toxique (NET) ¹
Affections du rein et des voies urinaires	
Très fréquent :	Augmentation de la créatininémie
Fréquent :	Protéinurie
Peu fréquent :	Trouble de la fonction tubulaire rénale ² (syndrome de Fanconi acquis), glycosurie
Fréquence indéterminée :	Insuffisance rénale aiguë ^{1,2} , néphrite tubulo-interstitielle ¹ , lithiase rénale ¹ , nécrose tubulaire rénale ¹

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Peu fréquent : Pyrexie, œdème, fatigue

- ¹ Effets indésirables rapportés depuis la commercialisation de Déférasirox Mylan. 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.
- ² Des formes sévères associées à des modifications de l'état de conscience dans un contexte d'encéphalopathie hyperammonémique ont été rapportées.

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, des cas d'insuffisance hépatique, d'évolution parfois fatale ont été rapportés (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 (IC 95 % : -14,4 % à -12,1 % ; n = 935) et de 9,9 % chez les enfants (IC 95 % : -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.

Étude 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 jusqu'à 5 ans par déférasirox 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

Les signes précoces d'un surdosage aigu sont des effets digestifs tels que des douleurs abdominales, des diarrhées, des nausées et des vomissements. Des troubles hépatiques et rénaux ont été rapportés tels qu'une augmentation des enzymes hépatiques et de la créatinine, revenues à la normale après interruption du traitement. Une dose unique de 90 mg/kg, administrée par erreur a entraîné un syndrome de Fanconi, résolu après arrêt du traitement.

Il n'existe aucun antidote spécifique au déférasirox. Des procédures standards de gestion du surdosage peuvent être indiquées ainsi qu'un traitement symptomatique médicalement approprié.

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 cliniques

Les études cliniques d'efficacité ont été conduites avec le déférasirox comprimés dispersibles. Comparé à la formulation déférasirox comprimé dispersible, la dose de déférasirox comprimés pelliculés est inférieure de 30 % à la dose de déférasirox comprimés dispersibles, arrondie au comprimé entier le plus proche (voir section 5.2).

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 une surcharge chronique en fer post-transfusionnelle. Parmi les enfants, 52 étaient âgés de 2 à 5 ans. Les pathologies transfusion-dépendantes sont les β -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 β -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 μ g/L. À 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 β -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 ≥ 7 mg Fe/g de poids sec traité par déférasirox comprimés dispersibles (à 20 et 30 mg/kg) ou par la déféroxamine (35 à ≥ 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 ≥ 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 β -thalassémiques.

Une étude randomisée versus placebo a été réalisée sur 225 patients présentant un SMD (risque Faible/Int-1) et une surcharge en fer post-transfusionnelle. Les résultats de cette étude suggèrent un impact positif du déférasirox sur la survie sans événement (SSE, un des critères d'évaluation incluant les événements cardiaques ou hépatiques non létaux) et sur les taux de ferritine sérique. Le profil de sécurité était concordant avec les études précédentes menées chez les patients SMD adultes.

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 du déférasirox 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 ≥ 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.

Une étude randomisée 1:1 en ouvert a été réalisée chez 224 patients pédiatriques âgés de 2 à <18 ans présentant une anémie avec dépendance transfusionnelle et une surcharge en fer afin d'évaluer l'observance du traitement, l'efficacité et la sécurité de la formulation de déférasirox granulés comparée à la formulation en comprimés dispersibles. La majorité des patients (142, 63,4 %) de l'étude avait une bêta-thalassémie majeure, 108 (48,2 %) patients étaient naïfs de traitement par chélateur du fer (âge médian de 2 ans, 92,6 % âgés de 2 à <10 ans) et 116 (51,8 %) étaient prétraités par chélateurs du fer (âge médian de 7,5 ans, 71,6 % âgés de 2 à <10 ans) dont 68,1 % préalablement traités par déférasirox. Lors de l'analyse principale réalisée chez les patients naïfs de traitement par chélateur du fer après 24 semaines de traitement, le taux d'observance était, respectivement, de 84,26 % et 86,84 % dans le bras déférasirox comprimés dispersibles et dans le bras déférasirox granulés, sans différence statistiquement significative. De même, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les moyennes de variations de la ferritinémie par rapport à la valeur initiale entre les deux bras de traitements (-171,52 µg/l [95 % IC : -517,40 ; 174,36] pour les comprimés dispersibles et 4,84 µg/l [95 % IC : -333,58 ; 343,27] pour la formulation granulés, la différence entre les moyennes [granulés - comprimés dispersibles] étant de 176,36 µg/l [95 % IC : -129,00, 481,72], p-value bilatérale = 0,25). L'étude a conclu que l'observance du traitement et l'efficacité n'étaient pas différentes entre les bras déférasirox granulés et déférasirox comprimés dispersibles aux différents moments (24 et 48 semaines). Le profil de sécurité était globalement comparable entre les formulations granulés 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 µg/L chez les patients traités par déférasirox comprimés dispersibles (ayant débuté à la dose de 10 mg/kg/jour) et a augmenté de 115 µg/L chez les patients traités par placebo (p < 0,001).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La forme Déférasirox comprimés pelliculés a montré une biodisponibilité plus élevée par rapport à la forme Déférasirox comprimés dispersibles. Après ajustement de la dose, la forme comprimés pelliculés (dosée à 360 mg) était équivalente à la forme Déférasirox comprimés dispersibles (dosée à 500 mg) en termes de moyenne de l'aire sous la courbe (ASC) obtenue dans des conditions de jeûne. La C_{max} a été augmentée de 30 % (IC 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_{max}) allant de 1,5 à 4 heures. La biodisponibilité absolue (ASC) du déférasirox (sous forme de comprimé dispersible) est d'environ 70 % par rapport à une dose intraveineuse. La biodisponibilité absolue de la forme

comprimés pelliculés 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_{\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_{\max} ont été augmentées (de 18 % et 29 % respectivement). Les augmentations de la C_{\max} dues à la modification de la formulation et à l'effet d'un repas riche en lipides peuvent s'ajouter et par conséquent, il est recommandé de prendre les comprimés pelliculés 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 % (ASC).

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

La C_{\max} et l'ASC_{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 individuellement en fonction de la réponse thérapeutique, 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. La C_{\max} moyenne du déférasirox chez les sujets atteints d'une insuffisance hépatique légère à modérée a été augmentée 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 nouveau-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 de type A
Povidone (K30)
Stéarate de magnésium
Silice colloïdale anhydre
Poloxamère (P188)

Enrobage :

Hypromellose
Laque aluminique d'indigotine (E132)
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol / PEG (6000)
Talc

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium) transparentes contenant 30 ou 90 comprimés pelliculés et plaquettes unitaires de 30 × 1 comprimés.

Déférasirox Mylan 360 mg comprimés pelliculés est également disponible en boîtes de plaquettes de 300 comprimés.

Flacon blanc en PEHD avec bouchon à vis blanc opaque en polypropylène (PP) et opercule en aluminium contenant 90 ou 300 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlande

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

Déférasirox Mylan 90 mg comprimés pelliculés

EU/1/19/1386/001
EU/1/19/1386/002
EU/1/19/1386/003
EU/1/19/1386/004
EU/1/19/1386/005

Déférasirox Mylan 180 mg comprimés pelliculés

EU/1/19/1386/006

EU/1/19/1386/007

EU/1/19/1386/008

EU/1/19/1386/009

EU/1/19/1386/010

Déférasirox Mylan 360 mg comprimés pelliculés

EU/1/19/1386/011

EU/1/19/1386/012

EU/1/19/1386/013

EU/1/19/1386/014

EU/1/19/1386/015

EU/1/19/1386/016

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

Date de première autorisation: 26 septembre 2019

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) 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(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

McDermott Laboratories t/a Gerard Laboratories t/a Mylan Dublin
35/36 Baldoyle Industrial Estate
Grange Road
Dublin 13
IRLANDE

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca 1
2900 Komarom
HONGRIE

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe
Benzstrasse 1, Bad Homburg v. d. Hoehe, Hessen, 61352
ALLEMAGNE

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

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 (PSURs)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs 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 réalise les activités de pharmacovigilance 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.

De plus, 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 réduction du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Avant le lancement de Déférasirox Mylan 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 mises sur le marché par différents titulaires de l'AMM (comprimés pelliculés/granulés et les génériques de déférasirox comprimés dispersibles).

Le risque d'erreur médicamenteuse est lié à la substitution entre les formes Déférasirox comprimés pelliculés/granulés et les génériques de déférasirox comprimés dispersibles mis à disposition sur le marché par différents titulaires d'AMM et en fonction de la coexistence de ces formulations au niveau national. Le titulaire de l'AMM doit s'assurer, au lancement, dans chaque Etat Membre où Déférasirox Mylan est commercialisé, que tous les professionnels de santé qui sont censés prescrire et dispenser Déférasirox Mylan, et tous les patients qui sont censés utiliser Déférasirox Mylan ont reçu le matériel éducationnel suivant pour les formulations disponibles (par exemple comprimés dispersibles, Déférasirox comprimés pelliculés et Déférasirox granulés) et pour toutes les indications :

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

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

Le matériel éducationnel destiné aux médecins doit contenir :

- Le Résumé des Caractéristiques du Produit
- Le guide destiné aux professionnels de santé (qui comprend également une checklist prescripteur)

Le Guide destiné aux professionnels de santé doit contenir les éléments clés suivants, le cas échéant, en fonction de la coexistence des formulations de Déférasirox au niveau national :

- La description des formulations disponibles du déférasirox sur le marché (par exemple comprimés dispersibles, comprimés pelliculés et granulés) dans l'UE
 - Les différents régimes de posologie
 - Les différentes conditions d'administration
 - Le tableau de conversion des doses pour Déférasirox comprimés pelliculés/granulés et Déférasirox comprimés dispersibles comme référence 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 7 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 Déférasirox Mylan.
 - La nécessité d'effectuer les tests de la fonction hépatique avant la prescription puis tous les mois ou plus souvent si cela est cliniquement indiquée.
 - Le fait de ne pas prescrire Déférasirox Mylan chez des patients présentant une atteinte hépatique sévère préexistante.
 - 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.

- Un avertissement sur les risques de chélation excessive et sur la nécessité de contrôler étroitement la ferritinémie ainsi que les fonctions rénale et hépatique.
- Les règles d'ajustement de dose et d'interruption du traitement dès lors que les valeurs cibles de ferritinémie et/ou de concentration hépatique en fer sont atteintes.
- 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
 - 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

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 (par exemple comprimés dispersibles, comprimés pelliculés et granulés) et les principales différences associées à ces formulations (tels que des posologies différentes, les différentes conditions d'administration notamment avec la nourriture)

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE EN CARTON EXTÉRIEURE (PLAQUETTE ET FLACON)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Déférasirox Mylan 90 mg comprimés pelliculés
déférasirox

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

Chaque comprimé pelliculé contient 90 mg de déférasirox.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé (comprimé)

[Plaquettes]

30 comprimés pelliculés

90 comprimés pelliculés

[Plaquettes unitaires]

30 × 1 comprimés pelliculés

[Flacons] :

90 comprimés pelliculés

300 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 VUE ET DE PORTÉE 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**

Mylan Pharmaceuticals Ltd
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlande

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

EU/1/19/1386/001
EU/1/19/1386/002
EU/1/19/1386/003
EU/1/19/1386/004
EU/1/19/1386/005

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

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

Déférasirox Mylan 90 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

PC :

SN :

NN :

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EN CARTON EXTÉRIEURE (PLAQUETTE ET FLAC

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Déférasirox Mylan 180 mg comprimés pelliculés
déférasirox

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

Chaque comprimé pelliculé contient 180 mg de déférasirox

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé (comprimé)

[Plaquettes]

30 comprimés pelliculés

90 comprimés pelliculés

[Plaquettes unitaires]

30 × 1 comprimés pelliculés

[Flacons]

90 comprimés pelliculés

300 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 VUE ET DE PORTÉE 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**

Mylan Pharmaceuticals Ltd
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlande

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

EU/1/19/1386/006
EU/1/19/1386/007
EU/1/19/1386/008
EU/1/19/1386/009
EU/1/19/1386/010

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

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

Déférasirox Mylan 180 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

PC :

SN :

NN :

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EN CARTON EXTÉRIEURE (PLAQUETTE ET FLACON)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Déférasirox Mylan 360 mg comprimés pelliculés
déférasirox

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

Chaque comprimé pelliculé contient 360 mg de déférasirox

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé (comprimé)

[Plaquettes]

30 comprimés pelliculés

90 comprimés pelliculés

300 comprimés pelliculés

[Plaquettes unitaires]

30 × 1 comprimés pelliculés

[Flacons]

90 comprimés pelliculés

300 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 VUE ET DE PORTÉE 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**

Mylan Pharmaceuticals Ltd
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlande

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

EU/1/19/1386/011
EU/1/19/1386/012
EU/1/19/1386/013
EU/1/19/1386/014
EU/1/19/1386/015
EU/1/19/1386/016

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

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

Déférasirox Mylan 360 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

PC :

SN :

NN :

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**ÉTIQUETTE DE FLACON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Déférasirox Mylan 90 mg comprimés pelliculés
déférasirox

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

Chaque comprimé pelliculé contient 90 mg de déférasirox.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé (comprimé)

90 comprimés pelliculés

300 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 VUE ET DE PORTÉE 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

Mylan Pharmaceuticals Ltd
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlande

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

EU/1/19/1386/004
EU/1/19/1386/005

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**ÉTIQUETTE DE FLACON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Déférasirox Mylan 180 mg comprimés pelliculés
déférasirox

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

Chaque comprimé pelliculé contient 180 mg de déférasirox

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé (comprimé)

90 comprimés pelliculés

300 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 VUE ET DE PORTÉE 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

Mylan Pharmaceuticals Ltd
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlande

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

EU/1/19/1386/009
EU/1/19/1386/010

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE -- CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**ÉTIQUETTE DE FLACON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Déférasirox Mylan 360 mg comprimés pelliculés
déférasirox

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

Chaque comprimé pelliculé contient 360 mg de déférasirox

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé (comprimé)

90 comprimés pelliculés

300 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 VUE ET DE PORTÉE 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

Mylan Pharmaceuticals Ltd
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlande

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

EU/1/19/1386/015
EU/1/19/1386/016

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

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

PLAQUETTES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Déférasirox Mylan 90 mg comprimés pelliculés
déférasirox

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

Mylan Pharmaceuticals Ltd

3. DATE DE PÉREPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

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

PLAQUETTES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Déférasirox Mylan 180 mg comprimés pelliculés
déférasirox

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

Mylan Pharmaceuticals Ltd

3. DATE DE PÉREPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

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

PLAQUETTES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Déférasirox Mylan 360 mg comprimés pelliculés
déférasirox

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

Mylan Pharmaceuticals Ltd

3. DATE DE PÉREPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Déférasirox Mylan 90 mg comprimés pelliculés
Déférasirox Mylan 180 mg comprimés pelliculés
Déférasirox Mylan 360 mg comprimés pelliculés
déférasirox

Veuillez 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 que Déférasirox Mylan et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Déférasirox Mylan
3. Comment prendre Déférasirox Mylan
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Déférasirox Mylan
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Déférasirox Mylan et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Déférasirox Mylan

Déférasirox Mylan 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 quels cas 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.

Déférasirox Mylan 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.

Déférasirox Mylan 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.

Déférasirox Mylan 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 Déférasirox Mylan

Ne prenez jamais Déférasirox Mylan

- 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 Déférasirox Mylan**. 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 de Déférasirox Mylan 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 Déférasirox Mylan :

- 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 avez des difficultés à réfléchir, à vous souvenir de différentes informations, ou à résoudre des problèmes, êtes moins vigilant ou attentif ou vous sentez très endormi avec peu d'énergie (signes d'un taux élevé d'ammoniaque dans votre sang, pouvant être associé à des problèmes hépatiques ou rénaux, voir aussi rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels »).
- si vous vomissez du sang et/ou avez des selles noires.
- si vous ressentez des douleurs abdominales fréquentes, particulièrement après avoir mangé ou pris Déférasirox Mylan.
- 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 Déférasirox Mylan

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 Déférasirox Mylan 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 de Déférasirox Mylan qui vous conviendra le mieux et il utilisera aussi ces bilans pour décider quand vous devez arrêter de prendre Déférasirox Mylan.

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

Autres médicaments et Déférasirox Mylan

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 Déférasirox Mylan,
- les antiacides (médicaments utilisés pour traiter les brûlures d'estomac) contenant de l'aluminium, qui ne doivent pas être pris en même temps que Déférasirox Mylan,
- 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),
- le busulfan (utilisé en traitement avant une transplantation afin de détruire la moelle osseuse d'origine avant la transplantation).
- le midazolam (utilisé pour soulager l'anxiété et/ou pour les troubles du sommeil).

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

Sujet âgé (âgé de 65 ans et plus)

Déférasirox Mylan 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

Déférasirox Mylan 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.

Déférasirox Mylan 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.

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

Si vous utilisez actuellement une contraception hormonale pour éviter une grossesse, vous devez utiliser une méthode contraceptive supplémentaire ou différente (par exemple, un préservatif), car Déférasirox Mylan peut réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux.

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

Déférasirox Mylan contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Déférasirox Mylan

Le traitement par Déférasirox Mylan 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 de Déférasirox Mylan

La dose de Déférasirox Mylan 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 de Déférasirox Mylan 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 de Déférasirox Mylan 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 de Déférasirox Mylan 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 Déférasirox Mylan

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

Prendre Déférasirox Mylan 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 de Déférasirox Mylan 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 Déférasirox Mylan

Poursuivez votre traitement par Déférasirox Mylan 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 Déférasirox Mylan »).

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

Si vous avez pris plus de Déférasirox Mylan que vous n'auriez dû

Si vous avez pris trop de Déférasirox Mylan ou si quelqu'un d'autre a pris accidentellement vos comprimés, informez-en immédiatement votre médecin ou les urgences de l'hôpital. Montrez la boîte de comprimés à votre médecin. Un traitement médical d'urgence peut être nécessaire. Il est possible que vous ressentiez des effets tels que des douleurs abdominales, des diarrhées, des nausées et vomissements ainsi que des troubles rénaux ou hépatiques qui peuvent être graves.

Si vous oubliez de prendre Déférasirox Mylan

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 Déférasirox Mylan

N'arrêtez pas de prendre Déférasirox Mylan 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 Déférasirox Mylan »).

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 1 000).*

- 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 ressentez des difficultés à réfléchir, à vous souvenir de différentes informations, ou à résoudre des problèmes, que vous êtes moins vigilant ou attentif ou vous sentez très endormi avec peu d'énergie (signe d'un taux élevé d'ammoniaque dans votre sang, pouvant être associé à des problèmes hépatiques ou rénaux et provoquer une modification de votre fonction cérébrale),
- Si vous vomissez du sang et/ou avez des selles noires,

- Si vous ressentez des douleurs abdominales fréquentes, particulièrement après avoir mangé ou pris Déférasirox Mylan,
 - 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 Déférasirox Mylan

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.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que l'emballage est abîmé ou montre 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 Déférasirox Mylan

La substance active est le déférasirox.

- Chaque comprimé pelliculé de Déférasirox Mylan 90 mg contient 90 mg de déférasirox.
- Chaque comprimé pelliculé de Déférasirox Mylan 180 mg contient 180 mg de déférasirox.
- Chaque comprimé pelliculé de Déférasirox Mylan 360 mg contient 360 mg de déférasirox.

Les autres composants sont : cellulose microcristalline ; crospovidone, povidone ; stéarate de magnésium ; silice colloïdale anhydre et poloxamère. L'enrobage du comprimé contient : hypromellose, dioxyde de titane (E171), macrogol/PEG (6000), talc, laque aluminique d'indigotine (E132).

Comment se présente Déférasirox Mylan et contenu de l'emballage extérieur

Déférasirox Mylan se présente sous forme de comprimés pelliculés.

- Déférasirox Mylan 90 mg comprimés pelliculés sont des comprimés pelliculés, oblongs et bi-convexes de couleur bleu gravé d'un « M » sur une face et du sigle « DF » sur l'autre.
- Déférasirox Mylan 180 mg comprimés pelliculés sont des comprimés pelliculés, oblongs et bi-convexes de couleur bleu gravé d'un « M » sur une face et du sigle « DF 1 » sur l'autre.
- Déférasirox Mylan 360 mg comprimés pelliculés sont des comprimés pelliculés, oblongs et bi-convexes de couleur bleu gravé d'un « M » sur une face et du sigle « DF 2 » sur l'autre.

Déférasirox Mylan est disponible en plaquettes (PVC/PVDC/aluminium) transparentes contenant 30 ou 90 comprimés pelliculés, en plaquettes unitaires de 30 comprimés et en flacon en plastique blanc avec bouchon à vis blanc opaque et opercule en aluminium contenant 90 ou 300 comprimés pelliculés. Déférasirox Mylan 360 mg comprimés pelliculés est également disponible en boîtes de plaquettes de 300 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Mylan Pharmaceuticals Limited

Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN, Irlande

Fabricant

Mylan Hungary Kft., Mylan utca 1, Komárom 2900, Hongrie

McDermott Laboratories Limited t/a Gerard Laboratories t/a Mylan Dublin, Unit 35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13, Irlande

Mylan Germany GmbH, Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe Benzstrasse 1, Bad Homburg v. d. Hoehe, Hessen, 61352, 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

Viatis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatis UAB

Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatis CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatis Healthcare Kft

Tel: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatis ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatis Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

Viatis OU

Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatis AS

Tlf: +47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatis Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 02

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH

Tel: +43 1 416 2418

España

Viatis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: + 34 900 102 712

Polska

Mylan Healthcare Sp. z.o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

France

Viatis Santé

Tél: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 214 127200

Hrvatska

Viatis Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

România

BGP Products SRL

Tel: + 40 372 579 000

Irlande

Mylan Ireland Limited

Tel: +353 1 8711600

Slovenija

Viatis d.o.o.

Tél: + 386 1 23 63 180

Ísland

Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

Viatis Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

Italia

Viatri Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Suomi/Finland

Viatri OY
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: + 357 2220 7700

Sverige

Viatri AB
Tel: + 46 (0) 8 630 19 00

Latvija

Viatri SIA
Tel: +371 676 055 80

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: + 353 18711600

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

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>.