

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT

Desferal 500 mg poudre pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon d'injection contient 500 mg de mésilate de déferoxamine (DFO).
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution injectable: i.m., i.v. (uniquement en perfusion), s.c. (uniquement en perfusion).

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

1) Indications thérapeutiques

Traitement des surcharges chroniques en fer par monothérapie chélatrice du fer, p. ex. en cas de :

- hémosidérose transfusionnelle, telle que observée lors de thalassémie majeure, d'anémie sidéroblastique, d'anémie hémolytique auto-immune et d'autres anémies chroniques
- hémochromatose idiopathique (primaire) chez les patients chez lesquels les affections concomitantes (p. ex. anémie grave, cardiopathie, hypoprotéinémie) empêchent de réaliser une phlébotomie
- surcharge en fer associée à une porphyrie cutanée tardive chez les patients incapables de tolérer une phlébotomie.

Traitement de l'intoxication aiguë par le fer.

Traitement de la surcharge chronique en aluminium chez les patients en insuffisance rénale terminale (sous dialyse chronique) et présentant:

- une maladie osseuse liée à l'aluminium et/ou;
- une encéphalopathie de dialyse et/ou;
- une anémie liée à l'aluminium.

2) Indications diagnostiques

Diagnostic d'une surcharge en fer ou en aluminium.

4.2 Posologie et mode d'administration

Traitement de la surcharge chronique en fer

Le principal objectif d'un traitement par chélation en cas de surcharge en fer chez des patients bien contrôlés est de maintenir un bilan équilibré du fer et de prévenir une hémosidérose. Chez les patients présentant une surcharge en fer, un bilan négatif du fer est souhaitable afin de réduire progressivement les stocks accrus de fer et d'en éviter les effets toxiques.

Population pédiatrique et adultes

Il est recommandé de commencer un traitement par le Desferal après les 10 à 20 premières transfusions sanguines ou lorsqu'une surcharge en fer chronique est attestée par un contrôle clinique (p.ex. taux de

Résumé des caractéristiques du produit

ferritine sérique ≥ 1000 ng/ml). Un retard de croissance peut résulter d'une surcharge en fer ou d'une posologie excessive de Desferal. Si la chélation débute avant l'âge de 3 ans, il convient de surveiller soigneusement la croissance et la dose journalière moyenne ne dépassera pas 40 mg/kg (voir rubrique 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

La dose et le mode d'administration doivent être déterminés individuellement et adaptés en cours de traitement, selon la gravité de la surcharge en fer. Il faut utiliser la dose efficace la plus faible possible. Afin de mesurer la réponse au traitement chélateur, on doit commencer par un monitoring quotidien de l'excrétion urinaire du fer pendant 24 heures et établir la réponse à des doses croissantes de Desferal. Dès que l'on a défini la posologie adéquate, la quantité de fer éliminée doit être mesurée à intervalles de quelques semaines. Ou bien la dose journalière moyenne peut être ajustée selon le taux sérique de ferritine, afin de maintenir un index thérapeutique inférieur à 0,025 (c.-à-d. que la dose journalière moyenne (mg/kg) de Desferal divisée par le taux sérique de ferritine (microgramme/l) devrait être inférieure à 0,025). L'indice thérapeutique est un paramètre utile pour protéger le patient d'une chélation excessive, mais ne remplace pas un suivi clinique rigoureux.

La dose journalière moyenne se situe habituellement entre 20 et 60 mg/kg. En général, les patients dont le taux de ferritine sérique est inférieur à 2000 ng/ml requièrent environ 25 mg/kg/jour. Ceux dont le taux de ferritine sérique se situe entre 2000 et 3000 ng/ml requièrent environ 35 mg/kg/jour et ceux dont le taux est plus élevé peuvent exiger jusqu'à 55 mg/kg/jour. Il n'est pas recommandable de dépasser régulièrement une dose journalière moyenne de 50 mg/kg, sauf quand une chélation très intense est requise chez des patients dont la croissance est achevée. Le risque de toxicité du Desferal augmente si les taux de ferritine tombent sous 1000 ng/ml ; il importe donc de surveiller très attentivement ces patients et, peut-être, d'envisager une diminution de la dose totale hebdomadaire. Les doses indiquées sont les doses journalières moyennes. Comme la plupart des patients prennent le médicament moins de 7 jours par semaine, la dose effective administrée en perfusion diffère habituellement de la dose journalière moyenne; par ex., si une dose journalière moyenne de 40 mg/kg est requise et si le patient utilise la pompe 5 nuits par semaine, chaque perfusion contiendra 56 mg/kg.

Il a été démontré que la chélation régulière par Desferal améliorait l'espérance de vie des malades atteints de thalassémie.

Perfusion sous-cutanée lente

La *perfusion sous-cutanée* lente au moyen d'une pompe à perfusion miniaturisée portable, pendant une période de 8 à 12 heures, est considérée comme efficace et convient particulièrement bien pour les patients ambulatoires. Il est possible également de prolonger la durée de la perfusion à 24 h. Desferal est généralement utilisé 5 à 7 fois par semaine avec la pompe. Desferal n'est pas formulé pour être administré en bolus sous-cutané.

Patients gériatriques (65 ans et plus)

Les études cliniques menées avec Desferal ne fournissent pas suffisamment de données pour les patients âgés de 65 ans et plus pour déterminer si leur réponse diffère de celle des patients plus jeunes. De manière générale, la dose destinée aux patients plus âgés doit être déterminée avec précaution. On commencera généralement par une faible dose, afin de tenir compte de l'incidence plus élevée d'une diminution des fonctions hépatique, rénale ou cardiaque, ainsi qu'affections concomitantes ou d'autres thérapies médicamenteuses (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

Aucune étude n'a été réalisée chez des patients souffrant d'insuffisance hépatique.

Perfusion intraveineuse lors de transfusion sanguine

L'emploi d'un cathéter intraveineux lors de transfusions sanguines permet une perfusion intraveineuse, par exemple chez les patients qui tolèrent mal ou qui ne tolèrent pas les perfusions intraveineuses. La solution de Desferal ne sera pas ajoutée directement à la poche contenant le sang, mais on peut l'ajouter à la ligne de transfusion en utilisant un adaptateur "Y" situé à proximité de l'endroit de la perfusion. La

Résumé des caractéristiques du produit

pompe pour administrer le Desferal sera utilisée comme d'habitude. En raison de la quantité limitée de médicament qui peut être administrée via perfusion intraveineuse pendant une transfusion sanguine, le bénéfice clinique de cette voie d'administration est limité. Il convient d'avertir les patients et le personnel soignant du fait qu'une perfusion accélérée peut, comme un bolus intraveineux de Desferal, entraîner un collapsus (voir rubrique 4.4).

Perfusion intraveineuse continue

Des systèmes implantables intraveineux peuvent être utilisés pour un traitement chélateur intensif. La perfusion i.v. continue est indiquée chez les patients qui ne sont pas en mesure de continuer à recevoir des perfusions s.c. et chez ceux présentant une pathologie cardiaque due à la surcharge en fer. La dose de Desferal dépend de la gravité de la surcharge. L'excrétion urinaire du fer devra être mesurée régulièrement pendant 24 heures lorsqu'une chélation intensive (i.v.) est requise et la dose devra être adaptée selon le résultat des dosages. Pour prévenir tout risque de collapsus cardiovasculaire, il faut rincer très soigneusement le cathéter, afin d'éviter la perfusion soudaine d'un résidu de Desferal pouvant être présent dans l'espace mort du cathéter (voir rubrique 4.4).

Administration intramusculaire

Les perfusions sous-cutanées étant plus efficaces, on ne pourra avoir recours aux perfusions intramusculaires que si les perfusions sous-cutanées s'avèrent impossibles.

Quelle que soit la voie d'administration retenue, la dose d'entretien individuelle sera établie en fonction du taux d'excrétion de fer du patient.

Traitement concomitant à la vitamine C

Les patients présentant une surcharge en fer deviennent généralement carencés en vitamine C, probablement parce que le fer oxyde cette vitamine. A titre d'adjuvant au traitement chélateur, on peut administrer des doses de vitamine C pouvant atteindre 200 mg/j en plusieurs prises, en commençant après un mois de traitement régulier avec le Desferal (voir rubrique 4.4). La vitamine C accroît la disponibilité du fer pour la chélation. En général, 50 mg suffisent chez les enfants de moins de 10 ans et 100 mg pour les enfants plus âgés. Des doses de vitamine C plus élevées ne permettent pas d'obtenir une augmentation supplémentaire de l'excrétion du complexe ferrique.

Traitement de l'intoxication aiguë par le fer

Le Desferal est un complément aux mesures standard généralement utilisées dans le traitement de l'intoxication aiguë par le fer.

Un traitement par le Desferal est indiqué dans chacune des situations suivantes :

- Tous les patients présentant des symptômes autres que des symptômes mineurs transitoires (p. ex. plus d'un épisode de vomissement ou émission d'une selle molle),
- Les patients léthargiques, ceux présentant des douleurs abdominales significatives, une hypovolémie ou une acidose,
- Les patients dont les radiographies de l'abdomen montrent plusieurs opacités (la grande majorité des ces patients vont présenter des symptômes d'intoxication par le fer),
- Tout patient symptomatique ayant un taux sérique de fer supérieur à 300 - 350 microgrammes/dl, indépendamment du pouvoir sidéropexique total (TIBC). On a aussi proposé une approche conservatrice sans traitement ou test par Desferal lorsque les taux de fer sérique se situent entre 300 et 500 microgrammes/dl chez des patients asymptomatiques, de même que chez ceux dont les symptômes se limitent à des vomissements non sanguinolents ou de la diarrhée.

L'administration intraveineuse continue de Desferal est la voie d'administration préférée. La vitesse de perfusion recommandée est de 15 mg/kg/h ; elle devra être réduite dès que la situation le permet, le plus souvent après 4 à 6 heures, afin que la dose intraveineuse totale n'excède jamais les 80 mg/kg/24 h recommandés.

On considère que les critères suggérés ci-après conviennent pour décider de la cessation du Desferal.

Résumé des caractéristiques du produit

Le traitement chélateur sera poursuivi jusqu'à ce que tous les critères suivants soient satisfaits:

- Le patient ne doit plus présenter de symptômes d'intoxication systémique au fer (p. ex. ni acidose, ni hépatotoxicité progressive).
- De manière idéale, le taux sérique en fer corrigé sera normal ou bas (c.-à-d. inférieur à 100 microgrammes/dl). Etant donné que les laboratoires ne peuvent mesurer avec précision les concentrations sériques en fer en présence de Desferal, il est permis d'interrompre le Desferal si tous les autres critères sont satisfaits et si le taux sérique en fer n'est pas élevé.
- Comme elles sont de bons marqueurs de l'absorption continue en fer, des radiographies abdominales de contrôle répétées doivent être faites chez les patients qui présentaient à l'origine des radio-opacités multiples pour s'assurer de leur disparition avant d'interrompre le Desferal.
- Si le patient présente des urines de couleur vin rosé en début de traitement par le Desferal, il paraît raisonnable d'attendre jusqu'à ce que les urines aient retrouvé leur coloration normale avant d'arrêter le Desferal (mais l'absence d'urines de couleur vin rosé ne suffit pas en soi pour interrompre le Desferal).

L'efficacité du traitement dépend d'un débit urinaire adéquat pour assurer l'élimination du complexe de fer (ferrioxamine) de l'organisme. S'il se développe une oligurie ou une anurie, une dialyse péritonéale, une hémodialyse ou une hémofiltration peut s'avérer nécessaire.

Traitement de la surcharge en aluminium chronique chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale

Les complexes de fer et d'aluminium formés par le Desferal sont dialysables. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, il est possible d'augmenter leur élimination au moyen de la dialyse.

Les patients présentant des symptômes ou une atteinte fonctionnelle organique par surcharge aluminique devraient être traités par le Desferal. Même en l'absence de toute symptomatologie, ce traitement devra être envisagé si l'aluminémie se maintient au-dessus de 60 ng/ml et si la perfusion-test au Desferal donne des résultats positifs (voir ci-dessous). Ceci vaut particulièrement si une biopsie osseuse met en évidence une affection en rapport avec l'aluminium.

Le Desferal sera administré à raison de 5 mg/kg 1 fois par semaine (voir rubrique 6.6). Chez les patients ayant des taux sériques d'aluminium allant jusqu'à 300 ng/ml après un test au Desferal, ce dernier sera administré en perfusion i.v. lente au cours des 60 dernières minutes de la séance de dialyse. Chez les patients ayant des taux sériques d'aluminium supérieurs à 300 ng/ml après un test, le Desferal sera administré en perfusion i.v. lente 5 heures avant la séance de dialyse. Après la première cure de 3 mois avec le Desferal suivie d'un intervalle libre (wash-out) de 4 semaines, on effectuera une perfusion test au Desferal. Il n'est pas recommandé de continuer le traitement par le Desferal si deux perfusions-tests consécutives à 1 mois d'intervalle produisent des taux sériques d'aluminium inférieurs à 50 ng/ml par rapport aux valeurs de base.

Lors de dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA) ou de dialyse péritonéale continue cyclique (DPCC), on administrera 5 mg/kg de Desferal 1 fois par semaine, avant la dernière séance de la journée. Il est recommandé d'utiliser la voie intrapéritonéale chez ces patients. Cependant, le Desferal peut également être administré par i.m. et par perfusion lente i.v. ou s.c.

Test au Desferal

Ce test est basé sur le principe que, chez des sujets en bonne santé, le Desferal n'augmente pas l'élimination du fer et de l'aluminium au-delà d'une certaine limite.

1. Test au Desferal pour le dépistage des surcharges en fer chez des patients dont la fonction rénale est normale

Injecter 500 mg de Desferal par voie intramusculaire, puis collecter l'urine pendant les 6 heures suivantes

Résumé des caractéristiques du produit

et y doser le fer. Une excrétion de 1 à 1,5 mg (18 à 27 micromol) pendant cette période de 6 heures suggère l'existence d'une surcharge en fer; des valeurs supérieures à 1,5 mg (27 micromol) peuvent être considérées comme pathologiques. Les résultats de ces tests ne sont fiables que lorsque la fonction rénale est normale.

2. Test au Desferal pour le dépistage d'une surcharge aluminique lors d'insuffisance rénale terminale

Il est recommandé de faire une perfusion-test au Desferal chez les patients dont l'aluminémie dépasse 60 ng/ml et dont la ferritine sérique est supérieure à 100 ng/ml.

On effectuera un prélèvement sanguin immédiatement avant l'hémodialyse, en vue de déterminer la valeur initiale de l'aluminémie.

Pendant les 60 dernières minutes de l'hémodialyse, 5 mg/kg seront administrés en perfusion i.v. lente (voir rubrique 6.6).

Au début de l'hémodialyse suivante (soit 44 heures après la perfusion-test ci-dessus), un second prélèvement sanguin sera effectué pour doser une nouvelle fois l'aluminémie.

Le test au Desferal est considéré comme positif si l'augmentation de l'aluminémie par rapport à la valeur initiale excède 150 ng/ml. Cependant, un résultat négatif ne suffit pas à exclure toute surcharge aluminique.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, à moins qu'une désensibilisation efficace ne permette d'effectuer le traitement.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Perfusion intraveineuse rapide

Une perfusion intraveineuse rapide peut provoquer de l'hypotension et un choc (p.ex. réactions vasomotrices, tachycardie, collapsus et urticaire).

Troubles de la vue et de l'ouïe

Des doses élevées de Desferal, surtout chez les patients présentant des taux de ferritine faibles, peuvent provoquer des troubles de la vue et de l'ouïe (voir rubrique 4.8). Les insuffisants rénaux en dialyse chronique et qui présentent des taux de ferritine bas sont particulièrement exposés aux effets indésirables : des troubles visuels ont été rapportés après des doses uniques de Desferal. Un traitement à faibles doses permet de réduire le risque d'effets indésirables. Si des troubles visuels ou auditifs se produisent, il faut interrompre immédiatement l'administration du médicament. Les altérations induites par le Desferal sont habituellement réversibles si leur identification est précoce. Le traitement par Desferal peut être repris ultérieurement à une dose réduite, avec un monitoring strict des fonctions audiovisuelles.

Il est conseillé de faire effectuer des examens ophtalmologiques et audiométriques par un spécialiste avant de commencer le traitement par Desferal, puis à intervalles réguliers (tous les 3 mois), surtout si les taux de ferritine sont bas. Le risque d'anomalies audiométriques peut être réduit chez les patients thalassémiques en maintenant sous 0,025 le quotient de la dose journalière moyenne de Desferal (mg/kg) divisée par le taux de ferritine sérique (microgramme/l).

Insuffisance rénale

Près de la moitié du chélate est éliminée par les reins chez les patients souffrant d'une surcharge en fer et présentant une fonction rénale normale. Aussi, la prudence s'impose lors d'insuffisance rénale grave. Les complexes formés par la déféroxamine avec le fer et l'aluminium sont dialysables ; en cas d'insuffisance rénale, leur élimination est augmentée par la dialyse.

Des cas isolés d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés (voir rubrique 4.8). Le suivi des patients doit être envisagé afin de détecter toute modification de la fonction rénale (p.ex. augmentation de la créatinine sérique).

Enfants : retard de croissance

Des patients ayant des taux sériques bas de ferritine sous hautes doses de Desferal, ou des patients jeunes (< 3 ans au début du traitement) ont présenté des troubles de la croissance (voir rubrique 4.2). Le retard de croissance associé aux doses excessives de Desferal doit être distingué du retard de croissance dû à la surcharge en fer. Un retard de croissance imputable au Desferal est rare si la dose est maintenue sous 40 mg/kg; si le retard de croissance est apparu à des doses plus élevées, une réduction de la dose peut restaurer la vitesse de croissance, mais sans que la taille adulte théorique soit nécessairement atteinte.

Le poids corporel et la croissance longitudinale des enfants traités par Desferal seront contrôlés tous les 3 mois.

Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA)

Un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) a été décrit suite à un traitement avec des doses i.v. extrêmement élevées de Desferal, chez des patients ayant subi une intoxication aiguë par le fer, mais aussi chez des patients atteints de thalassémie. C'est pourquoi la posologie quotidienne recommandée ne devrait pas être dépassée.

Infections

Des rapports indiquent qu'en cas de surcharge en fer, le Desferal augmente la sensibilité aux infections, notamment celles à *Yersinia enterocolitica* et *Yersinia pseudotuberculosis*. Lors de fièvre s'accompagnant d'entérite/entérocologie aiguë, de douleurs abdominales diffuses ou de pharyngite, il conviendra d'interrompre temporairement le traitement par le Desferal, d'effectuer des tests bactériologiques et d'instaurer immédiatement une antibiothérapie adaptée. Après la disparition de l'infection, le traitement par le Desferal pourra être réinstauré.

De rares cas de mucormycose, certains avec issue fatale, ont été signalés chez des patients traités par le Desferal pour une surcharge en aluminium ou en fer. L'administration de Desferal sera interrompue aux premiers signes évocateurs de cette maladie; on effectuera les tests mycologiques et on instaurera immédiatement l'antibiothérapie appropriée. Une mucormycose peut également se produire chez des patients ne recevant pas de Desferal, ce qui indique que d'autres facteurs peuvent également jouer un rôle dans le développement de cette infection, tels que : dialyse, diabète sucré, déséquilibre acido-basique, affections hématologiques malignes, administration d'immunosuppresseurs, ou défaillance du système immunitaire.

L'excrétion du complexe de fer peut provoquer une coloration brun-rougeâtre des urines.

Insuffisance cardiaque avec doses élevées de vitamine C

Une altération de la fonction cardiaque a été rapportée suite à un traitement concomitant par Desferal et des doses élevées de vitamine C (plus de 500 mg par jour) chez des patients présentant une surcharge en fer chronique sévère. La dysfonction cardiaque s'est révélée réversible à l'arrêt du traitement par la vitamine C. Lorsque Desferal et la vitamine C sont utilisés en concomitance, les précautions suivantes seront prises :

- Ne pas prescrire de supplément en vitamine C en présence d'une insuffisance cardiaque.
- Ne commencer la vitamine C qu'après 1 mois de traitement régulier avec le Desferal.
- Donner la vitamine C seulement aux patients traités régulièrement avec le Desferal, de préférence peu après la pose de la pompe.
- Ne pas dépasser 200 mg/jour de vitamine C, en plusieurs prises.
- Il est recommandé de surveiller la fonction cardiaque pendant un traitement combiné de ce type.

Patients traités pour surcharge chronique en aluminium

Dans l'encéphalopathie aluminique, des doses élevées de Desferal peuvent exacerber un dysfonctionnement neurologique (convulsions), sans doute en raison d'une augmentation subite de l'aluminium circulant (voir rubrique 4.8). Le Desferal peut accélérer la survenue d'encéphalopathie des dialysés. Il a été rapporté qu'un prétraitement par le clonazépam protège contre cette détérioration neurologique. Le traitement de la surcharge en aluminium peut aussi entraîner une hypocalcémie et une

Résumé des caractéristiques du produit

aggravation d'une hyperparathyroïdie.

Indications d'utilisation et de manipulation

Le Desferal ne sera pas administré à des doses supérieures à celles recommandées. Le médicament, lorsqu'il est administré par voie sous-cutanée, ne peut pas l'être à des concentrations supérieures à 95 mg/ml parce que cela augmente le risque de réactions locales lors en cas d'administration sous-cutanée (voir rubrique 6.6). S'il n'y a pas d'autre option que la voie intramusculaire, il peut être nécessaire d'utiliser des concentrations plus élevées pour faciliter l'injection.

A la concentration recommandée de 95 mg/ml, la solution reconstituée est limpide et incolore à jaune pâle. On n'utilisera que des solutions limpides. Les solutions opaques ou troubles seront écartées. La technique d'injection est très importante.

L'aiguille destinée à la perfusion sous-cutanée ne sera pas insérée trop près du derme.

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

L'administration simultanée de Desferal et de prochlorpérazine, un dérivé des phénothiazines, peut entraîner une diminution temporaire de la conscience.

Au cours du temps, les patients présentant une surcharge en fer deviennent généralement carencés en vitamine C, probablement parce que le fer oxyde cette vitamine. On peut administrer des doses de vitamine C comme adjuvant à la thérapie chélatrice (voir rubrique 4.2 et 4.4).

Chez les patients présentant une accumulation chronique grave de fer et chez lesquels le Desferal a été associé à des doses élevées de vitamine C (plus de 500 mg par jour), on a observé une atteinte de la fonction cardiaque, réversible à l'arrêt du traitement vitaminé.

Les résultats des techniques d'imagerie ayant recours au gallium 67 peuvent être faussés en raison de l'excrétion urinaire rapide du gallium 67 lié au Desferal. Il est recommandé de cesser l'administration du Desferal 48 heures avant une scintigraphie.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes fertiles

Dans chaque cas, les avantages pour la mère doivent être soupesés par rapport aux risques pour l'enfant.

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation de la déféroxamine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction / un potentiel tératogène (voir rubrique 5.3). Le risque pour le fœtus / la mère est inconnu.

La déféroxamine ne sera administrée pendant grossesse que si les bénéfices escomptés l'emportent sur les risques éventuels pour le fœtus.

Allaitement

On ne sait pas si la déféroxamine est excrétée dans le lait maternel. Étant donné que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel et compte tenu du risque d'effets indésirables graves du médicament chez les nourrissons/enfants allaités, une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le traitement, tout en tenant compte de l'importance du médicament pour la mère.

Fertilité

Aucune donnée disponible.

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

Les patients souffrant d'étourdissements, d'autres troubles nerveux centraux ou d'une altération des facultés visuelles ou auditives devraient s'abstenir de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables du Tableau 1 sont classés conformément à la classification par systèmes d'organes MedDRA. Dans chaque classe d'organes, les effets indésirables sont classés par groupe de fréquence, en commençant par la fréquence la plus élevée. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont classés selon un ordre de gravité décroissant. Les groupes de fréquence pour chaque effet indésirable sont basés sur la convention suivante (CIOMS III) : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000, < 1/100$) ; rare ($\geq 1/10000, < 1/1000$) ; très rare ($< 1/10000$) y compris cas isolés ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles : effets indésirables rapportés lors de la surveillance post-commercialisation d'une population de taille inconnue, ce qui rend impossible toute estimation fiable de la fréquence).

Voir aussi la rubrique 4.4 et la sous-rubrique «Patients traités pour surcharge chronique en aluminium» pour une description détaillée d'effets indésirables particuliers.

Certains des symptômes rapportés comme effets indésirables peuvent également être des manifestations de la maladie sous-jacente (surcharge en fer ou en aluminium).

Tableau 1 Les effets indésirables ont été rapportés sur la base d'études cliniques, de la surveillance post-commercialisation et des résultats de laboratoire

Infections et infestations	
Rare:	Mucormycose
Très rare:	Gastroentérite à Yersinia
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très rare:	Affections sanguines (y compris thrombocytopenie, leucopénie)
Affections du système immunitaire	
Très rare:	Choc anaphylactique, réaction anaphylactique, angio-oedème
Affections du système nerveux	
Fréquent:	Céphalées
Très rare:	Troubles neurologiques, y compris étourdissements, encéphalopathie*, neuropathie périphérique, paresthésies
Fréquence indéterminée:	Convulsions (voir Remarques spéciales ci-dessous)
Affections oculaires	
Rare:	Perte de la vision, altération du champ visuel, dégénérescence de la rétine, névrite optique, cataracte, diminution de l'acuité visuelle, vision floue, cécité nocturne, altérations du champ visuel, dyschromatopsie, opacité de la cornée
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent:	Surdité neurosensorielle, acouphènes
Affections vasculaires	
Rare:	Hypotension, tachycardia et choc**
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent:	Asthme
Très rare:	Syndrome de détresse respiratoire aiguë, infiltrations pulmonaires
Affections gastro-intestinales	
Fréquent:	Nausées
Peu fréquent:	Vomissements, douleurs abdominales
Très rare:	Diarrhée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent:	Urticaire
Très rare:	Eruption cutanée généralisée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Très fréquent:	Arthralgie, myalgie
Fréquent:	Retard de croissance, affections osseuses (p.ex. dysplasie métaphysaire***)

Résumé des caractéristiques du produit

Fréquence indéterminée :	Spasmes musculaires
Affections du rein et des voies urinaires	
Très rare:	Insuffisance rénale aiguë, insuffisance rénale tubulaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent:	Réactions au site d'injection, douleur au site d'injection, gonflement au site d'injection, extravasation au site d'injection, érythème au site d'injection, prurit au site d'injection, croûtes au site d'injection
Fréquent:	Pyrexie
Peu fréquent:	Réaction au site d'injection, vésicules au site d'injection, œdème au site d'injection, sensation de brûlure au site d'injection
Investigations	
Fréquence indéterminée:	Augmentation de la créatininémie

* précipitation ou exacerbation d'une encéphalopathie à l'aluminium secondaire à une dialyse

** lorsqu'il n'est pas tenu compte des précautions d'administration (voir rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration et la rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi)

*** en cas de doses élevées et chez les jeunes enfants (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Remarques spéciales ci-dessous)

Remarques spéciales

La surdité neurosensorielle et les acouphènes sont peu fréquents si la posologie est maintenue selon les directives et si les doses sont réduites lorsque les taux de ferritine tombent (le quotient dose journalière moyenne de Desferal divisée par le taux de ferritine sérique devrait être inférieur à 0,025) (voir rubrique 4.4).

Les différentes affections oculaires sont rares, sauf si des doses élevées sont administrées (voir 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Un retard de croissance et des affections osseuses (p.ex. dysplasie métaphysaire) surviennent fréquemment chez les patients recevant des doses supérieures à 60 mg/kg, particulièrement lorsque la chélation martiale est instaurée au cours des trois premières années de la vie. Le risque chute considérablement si les doses sont limitées à 40 mg/kg ou moins.

Au site d'injection apparaissent fréquemment douleur, gonflement, infiltration, érythème, prurit et escarres/croûtes ; vésicules, œdème local et sensation de brûlure apparaissent en revanche peu fréquemment. Les réactions locales peuvent s'accompagner de réactions systémiques telles que arthralgies/myalgies (très fréquent), céphalées (fréquent), urticaire (fréquent), nausées (fréquent), pyrexie (fréquent), vomissements (peu fréquent), douleurs abdominales (peu fréquent) ou asthme (peu fréquent).

L'excrétion du complexe de fer peut provoquer une coloration brun-rougeâtre des urines.

Les convulsions ont été principalement signalées chez les patients dialysés présentant une surcharge en aluminium (voir rubrique 4.4).

Des rares cas d'augmentation des transaminases ont été rapportés chez des patients traités par Desferal. Aucun lien de causalité avec le médicament n'a cependant été démontré.

Patients traités pour surcharge chronique en aluminium

Le traitement de la surcharge en aluminium avec Desferal peut entraîner une hypocalcémie et une aggravation de l'hyperparathyroïdie (voir rubrique 4.4).

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:

Belgique	Luxembourg
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé www.afmps.be Division Vigilance Site internet : www.notifierunefetindesirable.be e-mail : adr@fagg-afmps.be	Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Symptômes

L'administration involontaire d'une surdose, de l'injection en bolus i.v. ou en perfusion intraveineuse rapide peuvent entraîner hypotension, tachycardie et symptômes gastro-intestinaux. Des cas de cécité subite mais passagère, aphasie, agitation, céphalées, nausées, bradycardie et insuffisance rénale aiguë ont été rapportés (voir rubrique 4.8).

Un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) a été décrit suite à un traitement par des doses i.v. extrêmement élevées de Desferal, chez des patients ayant subi une intoxication aiguë par le fer, mais aussi chez des patients atteints de thalassémie (voir rubrique 4.4).

Traitement

Il n'existe pas d'antidote spécifique. Le traitement sera symptomatique et l'administration du Desferal sera arrêtée.

Le Desferal est dialysable.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agent chélateur, code ATC : V03AC01.

Mécanisme d'action

La déferoxamine (DFO) est un chélateur qui forme des complexes, surtout avec les ions ferriques et avec les ions d'aluminium trivalents ; les constantes de formation des complexes sont respectivement de 10^{31} et 10^{25} . L'affinité de la DFO pour les ions bivalents tels que Fe^{++} , Cu^{++} , Zn^{++} et Ca^{++} est beaucoup plus faible (constantes de formation des complexes de 10^{14} ou inférieures). La chélation se fait sur base molaire 1 : 1, si bien que, théoriquement, 1 g de DFO peut se lier à 85 mg d'ions ferriques ou 41 mg d' Al^{+++} . Grâce à ses propriétés de chélateur, la DFO est capable de fixer le fer libre du plasma ou des cellules, formant ainsi le complexe ferrioxamine (FO). L'excrétion urinaire de FO est surtout le reflet de la vitesse de renouvellement du fer d'origine plasmatique, alors que l'élimination du fer dans les fèces reflète principalement la chélation martiale intrahépatique. Le fer peut être chélaté à partir de la ferritine et de l'hémosidérine, mais relativement lentement aux concentrations de DFO cliniquement appropriées. Par contre la DFO ne fixe pas le fer de la transferrine, de l'hémoglobine ou d'autres substances contenant de l'hémine.

La DFO peut également mobiliser et chélater l'aluminium, en formant un complexe d'aluminoxamine (AIO).

Effets pharmacodynamiques

Comme les deux complexes, FO et AIO, sont totalement éliminés, la DFO favorise l'excrétion du fer et de l'aluminium dans l'urine et les fèces, réduisant ainsi les dépôts pathologiques de fer ou d'aluminium présents dans les organes.

Etudes cliniques

Résumé des caractéristiques du produit

La déferoxamine a été utilisée comme comparateur dans une étude randomisée d'une durée d'un an évaluant l'utilisation d'un autre chélateur du fer (déférasirox) chez des patients présentant une bêta-thalassémie et une hémosidérose post-transfusionnelle. Un total de 290 patients ont été traités par la déferoxamine administrée par voie sous-cutanée, à une dose initiale comprise entre 20 et 60 mg/kg pendant 5 jours par semaine. Cette étude a mis en évidence un effet dose-dépendant de la déferoxamine sur le taux de ferritine sérique, la concentration hépatique en fer et la vitesse d'excrétion du fer.

La déferoxamine a également été utilisée comme comparateur dans une deuxième étude ouverte randomisée d'une durée d'un an évaluant l'utilisation du déférasirox chez des patients présentant une anémie falciforme et une hémosidérose post-transfusionnelle. Un total de 63 patients ont été traités par la déferoxamine administrée par voie sous-cutanée, à une dose initiale comprise entre 20 et 60 mg/kg pendant au moins 5 jours par semaine. A la fin de l'étude, la modification moyenne de la concentration hépatique en fer (CHF) était de -0,7 mg Fe/g de substance sèche.

Population pédiatrique

Aucune donnée disponible.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La DFO est rapidement résorbée après injection intramusculaire en bolus ou perfusion sous-cutanée lente, mais son absorption gastro-intestinale est médiocre lorsque la muqueuse est intacte. La biodisponibilité absolue est inférieure à 2 % après administration orale d'1 g de DFO.

Pendant une dialyse péritonéale, la DFO est résorbée, pour autant qu'elle soit administrée dans le liquide de dialyse.

Distribution

Chez des volontaires sains, on a mesuré des pics plasmatiques de 15,5 micromol/l (8,7 microgrammes/ml) 30 minutes après une injection intramusculaire de 10 mg/kg de DFO. Une heure après l'injection, la concentration maximale de FO atteignait 3,7 micromol/l (2,3 microgrammes/ml). Après perfusion intraveineuse de 2g de DFO (environ 29 mg/kg) en 2 heures à des volontaires sains, des concentrations moyennes de DFO à l'état d'équilibre de 30,5 micromol/l ont été atteintes ; la distribution de DFO est très rapide, avec une demi-vie de distribution moyenne de 0,4 heures. In vitro, moins de 10 % de la DFO sont liés aux protéines sériques.

Biotransformation

Dans l'urine de patients présentant une surcharge en fer, quatre métabolites de la DFO ont été isolés et identifiés. Les réactions de biotransformation suivantes de DFO ont été observées : transamination et oxydation avec formation d'un métabolite acide, bêta-oxydation, également avec formation d'un métabolite acide, décarboxylation et N-hydroxylation avec formation de métabolites neutres.

Élimination

Chez des volontaires sains après injection i.m., la DFO ainsi que la FO présentent un profil d'élimination biphasique. La demi-vie de distribution apparente de la DFO est de 1 heure, celle de la FO de 2,4 heures. La demi-vie terminale apparente est de 6 heures pour les deux produits. Six heures après l'injection, 22 % de la dose injectée se retrouvent dans l'urine sous forme de DFO, et 1 % sous forme de FO.

Populations particulières

Chez les *patients atteints d'hémochromatose*, on a mesuré des taux plasmatiques de 7,0 micromol/l (3,9 microgrammes/ml) pour la DFO et de 15,7 micromol/l (9,6 microgrammes/ml) pour la FO, une heure après une injection intramusculaire de 10 mg/kg de DFO. Ces patients éliminaient la DFO et la FO selon des demi-vies respectives de 5,6 et de 4,6 heures. Six heures après l'injection, 17 % de la dose administrée étaient éliminés dans l'urine sous forme de DFO, et 12 % sous forme de FO.

Résumé des caractéristiques du produit

Chez des *patients atteints de thalassémie* la perfusion intraveineuse continue de 50 mg/kg/24 h de DFO a entraîné des taux plasmatiques de DFO à l'état d'équilibre de 7,4 micromol/l (4,1 microgrammes/ml). L'élimination plasmatique de DFO a été biphasique avec une demi-vie de distribution moyenne de 0,28 heures et une demi-vie terminale apparente de 3,0 heures. La clairance plasmatique totale a été de 0,5 l/h/kg et le volume de distribution à l'état d'équilibre a été estimé à 1,35 l/kg. En termes de ASC (aire sous la courbe) l'exposition au métabolite principal fixant le fer a été d'environ 54% de celle de DFO. La demi-vie d'élimination monoexponentielle apparente du métabolite a été de 1,3 heures.

Chez les *patients dialysés en raison d'une insuffisance rénale* et auxquels on a administré 40 mg/kg de DFO sous forme de perfusion intraveineuse en l'espace d'une heure, la concentration plasmatique en fin de perfusion atteignait 152 micromol/l (85,2 microgrammes/ml) lorsque cette perfusion était administrée entre les séances de dialyse. Les concentrations plasmatiques de DFO étaient entre 13 % et 27 % plus faibles lorsque la perfusion était administrée pendant la dialyse. Les concentrations de FO étaient dans tous les cas d'environ 7 micromol/l (4,3 microgrammes/ml) et celles d'AIO de 2 - 3 micromol/l (1,2 - 1,8 microgramme/ml). Après arrêt de la perfusion, la concentration plasmatique de DFO diminuait rapidement, avec une demi-vie de 20 minutes. Une fraction moins importante de la dose était éliminée avec une demi-vie plus longue (14 heures). Les taux plasmatiques d'AIO continuaient à augmenter jusqu'à 48 heures après la perfusion et atteignaient des valeurs d'environ 7 micromol/l (4 microgrammes/ml). Après dialyse, le taux plasmatique d'AIO tombait à 2,2 micromol/l (1,3 microgramme/ml).

On ne dispose d'aucune donnée concernant les *enfants*.

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans des études animales évaluant la toxicité pour la reproduction, une embryotoxicité et une toxicité embryonnaire/foetale ont été observées à des doses toxiques pour la mère chez les rats et les lapins. Chez les fœtus de lapins, des malformations du squelette axial ont également été observées. Des études chez la souris ont également mis en évidence un retard de croissance. Les données disponibles ne permettent pas de déterminer si l'exposition systémique à ces doses était supérieure à celle observée aux doses thérapeutiques utilisées chez les patients. La signification éventuelle de ces observations pour les patients n'est pas connue (voir rubrique 4.6).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Sans objet.

6.2 Incompatibilités

Les solutions de Desferal ne peuvent être mélangées avec des solutions injectables d'héparine. Pour dissoudre la substance sèche, ne pas utiliser de solution saline physiologique (0,9 %); cette dernière peut par contre être utilisée pour la dilution ultérieure du Desferal déjà dissout dans de l'eau pour injection.

6.3 Durée de conservation

36 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

A conserver les flacons d'injection contenant la substance active sèche à une température ne dépassant

Résumé des caractéristiques du produit

pas 25°C.

Un flacon d'injection est destiné à usage unique. Le produit doit être utilisé immédiatement après mise en solution (débuter le traitement dans les 3 heures). Lorsque la mise en solution est effectuée dans des conditions aseptiques validées, le produit peut être conservé pendant maximum 24 heures à température ambiante avant d'être administré.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Conditionnement de 10 flacons de 7,5 ml contenant 500 mg de substance sèche.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pour l'administration parentérale, Desferal sera utilisé sous forme d'une solution de 95 mg/ml dans de l'eau pour injection, sauf pour les injections i.m. qui peuvent nécessiter une concentration plus élevée. La préparation de la poudre pour solution injectable est présentée dans les tableaux 2 et 3 pour l'administration sous-cutanée, intraveineuse et intramusculaire respectivement. Après injection de la quantité correcte d'eau pour injection dans le flacon d'injection contenant la poudre de Desferal, bien agiter le flacon d'injection. N'utiliser que des solutions limpides et incolores à jaune pâle.

Tableau 2 : Préparation pour administration sous-cutanée et intraveineuse

RECONSTITUER DESFERAL A L'AIDE D'EAU STERILE POUR INJECTION			
Taille du flacon d'injection	Quantité d'eau stérile pour injection, requise pour la reconstitution	Contenu total en médicament après reconstitution	Concentration finale par ml après reconstitution
500 mg	5 ml	500 mg/5,3 ml	95 mg/ml

Tableau 3 : Préparation pour administration intramusculaire

RECONSTITUER DESFERAL A L'AIDE D'EAU STERILE POUR INJECTION			
Taille du flacon d'injection	Quantité d'eau stérile pour injection, requise pour la reconstitution	Contenu total en médicament après reconstitution	Concentration finale par ml après reconstitution
500 mg	2 ml	500 mg/2,35 ml	213 mg/ml

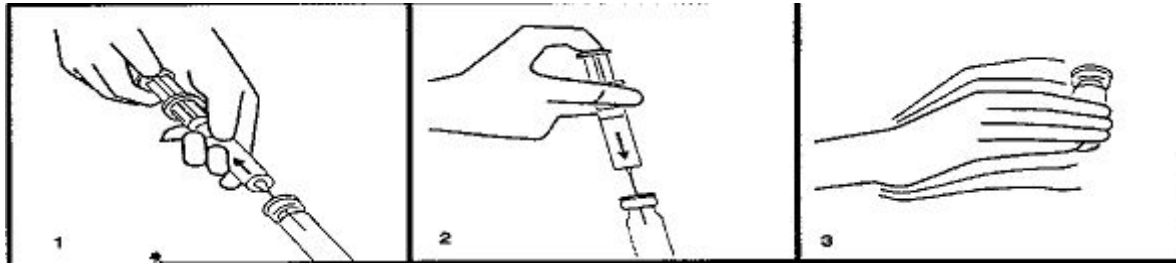
La solution de 95 mg/ml de Desferal, après reconstitution, peut être diluée davantage, en utilisant les liquides de perfusion usuels (NaCl 0,9 %, glucose 5 %, solution de Ringer, solution de Ringer lactate et solutions pour dialyses péritonéales).

Pour le test au Desferal et le traitement d'une surcharge chronique en aluminium, les 5,3 ml de solution obtenue dans le flacon d'injection de 500 mg constituent une dose adéquate (5 mg/kg) pour un patient ayant un poids corporel de 100 kg. Prélever du flacon d'injection une quantité de solution correspondant au poids du patient, et l'ajouter à 150 ml de soluté physiologique (NaCl à 0,9 %).

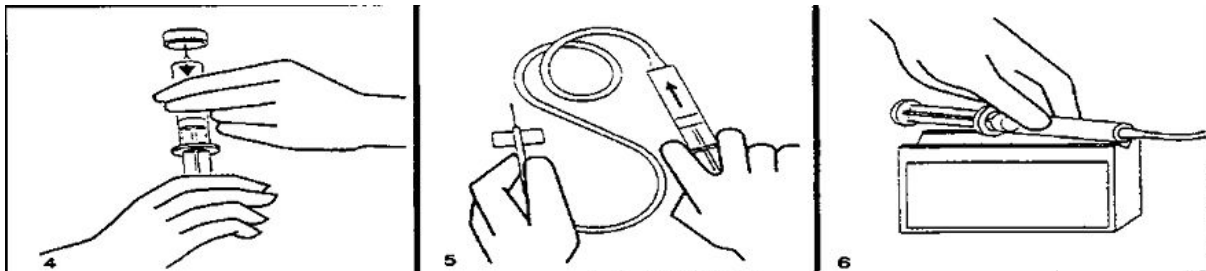
Le Desferal en solution peut également être ajouté au liquide de dialyse et être administré par voie intrapéritonéale aux patients sous DPCA ou DPCC.

L'utilisation du Desferal pour le traitement d'une surcharge chronique en fer au moyen d'une pompe à perfusion portable est décrite de la manière suivante dans la notice pour le public :

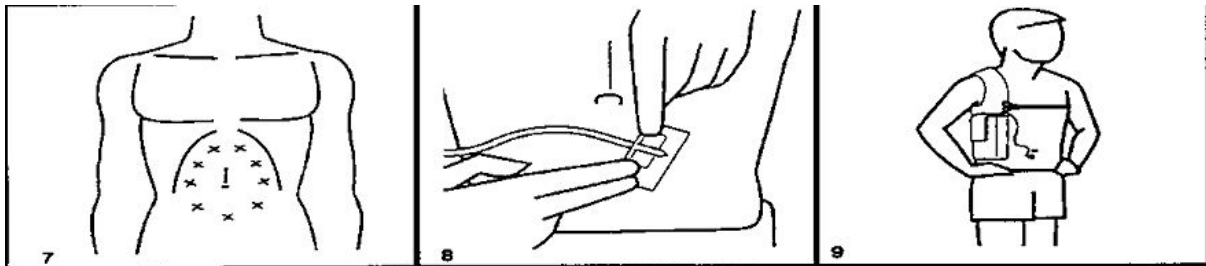
Résumé des caractéristiques du produit



1. Aspirer l'eau pour injection dans une seringue.
2. Nettoyer à l'alcool le bouchon en caoutchouc du flacon d'injection de Desferal, puis injecter le contenu de la seringue dans le flacon d'injection.
3. Agitez bien le flacon d'injection pour dissoudre la poudre.



4. Remplir la seringue avec la solution obtenue.
5. Fixer la canule sur la seringue. Connecter la canule à une aiguille à ailettes, puis remplir la canule avec la solution contenue dans la seringue, de manière à éliminer l'air restant.
6. Placer la seringue sur la pompe à perfusion.



7. Pour la perfusion, insérer l'aiguille à ailettes sous la peau du ventre, du bras, de la cuisse ou de la hanche.
Il est important de nettoyer d'abord très soigneusement la peau avec de l'alcool avant d'insérer fermement l'aiguille jusqu'aux ailettes dans un repli de la peau que vous formerez avec l'autre main. La pointe de l'aiguille doit pouvoir bouger librement lorsqu'on remue l'aiguille. Si tel n'est pas le cas, il se peut que l'aiguille soit piquée de façon trop superficielle et n'atteigne pas le tissu sous-cutané. Essayez de l'insérer à un autre endroit que vous aurez préalablement désinfecté à l'alcool.
8. Fixer ensuite l'aiguille et la maintenir par un sparadrap.
9. La pompe se porte habituellement le long du corps à l'aide d'une ceinture ou d'un holster. L'utilisation nocturne a la préférence de nombreux patients.

Résumé des caractéristiques du produit

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

Novartis Pharma SA, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

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

BE050897

LU: 2001107176

0030545: 1*10 FL. + 1*10 FL.SOLV

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

Date de première autorisation : 28 Février 1964

Date de dernier renouvellement : 08 Juin 2007

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

11/2024

Date d'approbation : 12/2024