

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zeoks 180 mg comprimate filmate

Zeoks 360 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Zeoks 180 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține deferasirox 180 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 1,54 mg.

Zeoks 360 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține deferasirox 360 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 3,08 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate

Zeoks 180 mg comprimate filmate

Comprimate filmate ovale, biconvexe, de culoare albastru mediu, de aproximativ 13 mm lungime și 7 mm lățime, gravate cu „D7FX” pe o față și cu „180” pe cealaltă față.

Zeoks 360 mg comprimate filmate

Comprimate filmate ovale, biconvexe, de culoare albastru, de aproximativ 15 mm lungime și 9 mm lățime, gravate cu „D7FX” pe o față și cu „360” pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Zeoks este indicat pentru tratamentul supraîncărcării cronice cu fier secundară transfuziilor de sânge frecvente (≥ 7 ml masă eritocitară/kg și lună) la pacienții cu beta-talasemie majoră, cu vârsta de 6 ani sau peste.

De asemenea, Zeoks este indicat pentru tratamentul supraîncărcării cronice cu fier secundară transfuziilor de sânge, atunci când tratamentul cu deferoxamină este contraindicat sau inadecvat la următoarele grupe de pacienți:

- la pacienții copii cu beta-talasemie majoră, cu supraîncărcare cu fier secundară transfuziilor de sânge (≥ 7 ml masă eritocitară/kg și lună), cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani,
- la pacienții adulți, adolescenți și copii cu beta-talasemie majoră cu supraîncărcare cu fier secundară transfuziilor de sânge ocazionale (< 7 ml masă eritocitară/kg și lună), cu vârsta de 2 ani sau peste,
- la pacienții adulți, adolescenți și copii cu alte anemii, cu vârsta de 2 ani sau peste.

De asemenea, Zeoks este indicat pentru tratamentul supraîncărcării cronice cu fier care necesită tratament de chelare, atunci când tratamentul cu deferoxamină este contraindicat sau inadecvat, la pacienți cu sindroame de talasemie independentă de transfuzii, cu vârsta de 10 ani și peste.

4.2 Doze și mod de administrare

Toate referirile la forma farmaceutică de comprimate pentru dispersie orală din acest RCP se referă la medicamentul de referință sub formă de comprimate pentru dispersie orală.

Tratamentul cu Zeoks trebuie inițiat și continuat de medici cu experiență în tratamentul supraîncărcării cronice cu fier.

Doze

Supraîncărcarea cu fier secundară transfuziilor de sânge și sindroamele de talasemie independentă de transfuzii necesită doze diferite. Toți medicii care intenționează să prescrie Zeoks trebuie să se asigure că au primit și sunt familiarizați cu materialul educațional al medicului (Ghid pentru profesioniștii din domeniul sănătății, care include și o listă de verificare pentru medicul prescriptor).

Supraîncărcarea cronică cu fier secundară transfuziilor de sânge

Dozele (exprimate în mg/kg corp) trebuie calculate și rotunjite la cea mai apropiată valoare a unui comprimat întreg.

Trebuie procedat cu precauție în timpul terapiei de chelare, pentru a reduce la minimum riscul de chelare excesivă la toți pacienții (vezi pct. 4.4).

În UE, medicamentele care conțin deferasirox sunt disponibile sub formă de comprimate filmate și comprimate pentru dispersie orală. Date fiind profilurile farmacocinetice diferite, este necesară o doză cu 30% mai mică de deferasirox comprimate filmate în comparație cu doza recomandată de deferasirox comprimate pentru dispersie orală (vezi pct. 5.1).

Doza inițială

Se recomandă ca tratamentul să fie inițiat după transfuzia a aproximativ 20 unități (aproximativ 100 ml/kg) de masă eritocitară (ME) sau când, în urma monitorizării clinice, există dovezi ale supraîncărcării cronice cu fier (de exemplu, concentrația serică de feritină > 1000 $\mu\text{g/l}$) (vezi tabelul 1).

Tabelul 1 Doze inițiale recomandate pentru supraîncărcarea cu fier secundară transfuziilor de sânge

Doza inițială recomandată			
Feritină serică		Populația de pacienți	Doza inițială recomandată
$> 1\ 000$ $\mu\text{g/l}$	sau	Pacienții cărora li s-au administrat deja 20 unități (aproximativ 100 ml/kg) de ME.	14 mg/kg/zi
Alte doze inițiale			
Populația de pacienți			Altă doză inițială

Pacienții care nu necesită reducerea nivelurilor de fier din organism și cărora li s-a administrat, de asemenea, <7 ml/kg/lună de ME (aprox. <2 unități/luni pentru un adult). Răspunsul pacientului la tratament trebuie monitorizat și trebuie luată în considerare o creștere a dozei, dacă nu se obține o eficacitate suficientă	7 mg/kg/zi
Pacienții care necesită reducerea nivelurilor de fier din organism și cărora li s-a administrat, de asemenea, >14 ml/kg/lună de ME (aprox. >4 unități/lună pentru un adult).	21 mg/kg/zi
Pacienții care sunt bine controlați prin tratamentul cu deferoxamină	O treime din doza de deferoxamină*
*O doză inițială care reprezintă numeric o treime din doza de deferoxamină (de exemplu, un pacient cărui i se administrează 40 mg/kg/zi de deferoxamină timp de 5 zile pe săptămână [sau echivalent] poate fi trecut la o doză zilnică inițială de 14 mg/kg/zi de deferasirox comprimate filmate). Atunci când acest calcul are ca rezultat o doză zilnică <14 mg/kg, răspunsul pacientului trebuie monitorizat și trebuie luată în considerare o creștere a dozei, dacă nu se obține o eficacitate suficientă (vezi pct. 5.1).	

Ajustarea dozei

Se recomandă monitorizarea concentrației plasmatice a feritinei în fiecare lună și ajustarea dozei de Zeoks, dacă este necesar, la interval de 3 până la 6 luni, pe baza tendinței de evoluție a concentrației plasmatice a feritinei (vezi Tabelul 2). Ajustările dozei pot fi efectuate în trepte de 3,5 până la 7 mg/kg/zi și vor fi adaptate răspunsului terapeutic individual al fiecărui pacient și obiectivelor terapeutice (menținerea sau reducerea încărcării cu fier).

Tabelul 2 Modificări recomandate ale dozelor pentru supraîncărcarea cu fier secundară transfuziilor de sânge

Feritină serică (monitorizare lunară)	Ajustarea recomandată a dozei
În mod persistent, >2 500 µg/l și fără să indice o tendință de scădere în timp	Se crește doza la interval de 3 până la 6 luni, în trepte de 3,5 până la 7 mg/kg/zi. Doza maximă permisă este de 28 mg/kg/zi. Dacă se obține doar un control foarte slab al hemosiderozei la doze de până la 21 mg/kg/zi, este posibil ca o creștere suplimentară a dozei (până la maximum 28 mg/kg/zi) să nu ducă la un control satisfăcător și pot fi luate în considerare opțiuni alternative de tratament. Dacă nu se obține un control satisfăcător la doze mai mari de 21 mg/kg/zi, tratamentul cu astfel de doze nu trebuie menținut și trebuie luate în considerare opțiuni alternative de tratament ori de câte ori este posibil.
>1 000 µg/l, dar în mod persistent ≤2 500 µg/l, cu o tendință de scădere în timp	Scădere a dozei la interval de 3 până la 6 luni, în trepte de 3,5 până la 7 mg/kg/zi la pacienții tratați cu doze de >21 mg/kg/zi, până la atingerea țintei de 500 până la 1 000 µg/l.
500 - 1 000 µg/l (intervalțintă)	Scădere a dozei în trepte de 3,5 până la 7 mg/kg/zi, la interval de 3 până la 6 luni, pentru a menține concentrațiile serice de feritină în intervalul-țintă și pentru a reduce la minimum riscul de suprachelare.
În mod constant, <500 µg/l	Se ia în considerare întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Disponibilitatea datelor privind eficacitatea și siguranța pe termen lung din studii clinice efectuate cu deferasirox sub formă de comprimate pentru dispersie orală utilizat la doze de peste 30 mg/kg (echivalent cu 21 mg/kg atunci când se administrează sub formă de comprimate filmate) este, în prezent, limitată (264 pacienți urmăriți pentru un interval mediu de 1 an după creșterea dozei). Nu se recomandă administrarea de doze mai mari de 28 mg/kg/zi, deoarece nu există decât experiență limitată în ceea ce privește administrarea dozelor care depășesc această valoare (vezi pct. 5.1).

Sindroame de talasemie independentă de transfuziile de sânge

Tratamentul de chelare trebuie început numai atunci când există dovezi ale supraîncărcării cu fier (concentrația hepatică de fier [CHF] ≥ 5 mg Fe/g masă uscată [μ] sau concentrația plasmatică a feritinei în mod consecvent > 800 μ g/l). CHF este metoda preferată de determinare a supraîncărcării cu fier și trebuie utilizată oricând este disponibilă. Trebuie luate măsuri de precauție în timpul tratamentului de chelare, pentru a se reduce la minimum chelarea excesivă la toți pacienții (vezi pct. 4.4).

În UE, medicamentele care conțin deferasirox sunt disponibile sub formă de comprimate filmate și comprimate pentru dispersie orală. Date fiind profilurile farmacocinetice diferite, este necesară o doză cu 30% mai mică de deferasirox comprimate filmate, în comparație cu doza recomandată de deferasirox comprimate pentru dispersie orală (vezi pct. 5.1)

Doza inițială

Doza zilnică inițială recomandată de Zeoks comprimate filmate la pacienți cu sindroame de talasemie independentă de transfuzii este de 7 mg/kg corp.

Ajustarea dozei

Se recomandă ca feritina plasmatică să fie monitorizată lunar pentru a se evalua răspunsul pacientului la terapie și a reduce la minimum riscul de chelare excesivă (vezi pct. 4.4). Ajustările recomandate ale dozei pentru sindroamele talasemice independente de transfuzii sunt rezumate în Tabelul 3.

Tabelul 3 Modificări recomandate ale dozelor pentru talasemia independentă de transfuzii

Feritină serică (monitorizare lunară)		Concentrația hepatică de fier (LIC)*	Ajustarea recomandată a dozei
În mod constant, >2 000 μ g/l și fără să indice o scădere	sau	≥ 7 mg Fe/g s.u.	Se crește doza la un interval de 3 până la 6 luni, în trepte de 3,5 până la 7 mg/kg/zi, dacă pacientul tolerează bine medicamentul. Doza maximă permisă este de 14 mg/kg/zi pentru pacienții adulți și 7 mg/kg/zi pentru pacienții copii și adolescenți. Dozele mai mari de 14 mg/kg/zi nu sunt recomandate, deoarece nu există experiență privind administrarea unor doze mai mari decât acest nivel la pacienții cu sindroame talasemice independente de transfuzii.
$\leq 2 000$ μ g/l	sau	< 7 mg Fe/g s.u.	Se scade doza la un interval de 3 până la 6 luni, în trepte de la 3,5 până la 7 mg/kg/zi, până la o doză de 7 mg/kg/zi (sau mai puțin) la pacienții tratați cu doze de > 7 mg/kg/zi
< 300 μ g/l	sau	< 3 mg Fe/g dw	Tratamentul trebuie oprit odată ce a fost atins un nivel satisfăcător al fierului din organism.

Nu există date disponibile privind reluarea tratamentului la pacienții care reacumulează fierul după ce au atins un nivel satisfăcător al fierului din organism și, prin urmare, nu poate fi recomandată reluarea tratamentului.
--

*LIC este metoda preferată de determinare a supraîncărcării cu fier.
--

Atât la pacienții copii și adolescenți cât și la pacienții adulții cărora nu li s-a evaluat CHF, iar feritina plasmatică este $\leq 2000 \mu\text{g/l}$, doza de Zeoks comprimate filmate nu trebuie să depășească 7 mg/kg/zi .

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici (≥ 65 ani)

Recomandările privind dozele pentru vârstnici sunt identice cu cele descrise mai sus. În studii clinice, pacienții vârstnici au prezentat o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, comparativ cu pacienții mai tineri (în special diaree) și trebuie monitorizați atent pentru decelarea reacțiilor adverse care pot necesita ajustarea dozei.

Copii și adolescenți

Supraîncărcarea cu fier secundară transfuziilor de sânge

Recomandările privind dozele pentru copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și 17 ani, cu supraîncărcare cu fier secundară transfuziilor de sânge, sunt identice cu cele pentru pacienți adulți (vezi pct. 4.2). Se recomandă ca valorile feritinei serice să fie monitorizate în fiecare lună, pentru a se evalua răspunsul pacientului și a reduce la minimum riscul de chelare excesivă (vezi pct. 4.4). Trebuie avute în vedere modificările în timp ale greutății corporale a pacienților copii și adolescenți atunci când se calculează doza.

La copii cu supraîncărcare cu fier secundară transfuziilor de sânge, cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani, expunerea este mai redusă decât la adulți (vezi pct. 5.2). Ca urmare, la această grupă de vârstă poate fi necesară administrarea unor doze mai mari decât dozele necesare pentru adulți. Cu toate acestea, doza inițială trebuie să fie aceeași ca la adulți, urmată de o stabilire treptată individuală a dozei.

Sindroame de talasemie independentă de transfuziile de sânge

La pacienții copii și adolescenți cu sindroame de talasemie independentă de transfuziile de sânge, doza de Zeoks comprimate filmate nu trebuie să depășească 7 mg/kg/zi . La acești pacienți, este esențială monitorizarea valorii CHF și feritinei pentru a evita chelarea excesivă (vezi pct. 4.4). Pe lângă evaluările lunare ale concentrației feritinei plasmatică, valoarea CHF trebuie monitorizată la interval de trei luni, atunci când valoarea feritinei plasmatică este $\leq 800 \mu\text{g/l}$.

Copii de la naștere până la vârsta de 23 luni

Siguranța și eficacitatea deferasiroxului la copii începând de la naștere până la vârsta de 23 luni nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Insuficiență renală

Nu s-a studiat administrarea deferasirox la pacienții cu insuficiență renală și aceasta este contraindicată la pacienții cu o valoare estimată a clearance-ului creatininei $< 60 \text{ ml/minut}$ (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Insuficiență hepatică

Zeoks nu este recomandat la pacienți cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C). La pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh clasa B), doza trebuie redusă considerabil, urmată de o creștere progresivă până la limita de 50% din doza recomandată pentru tratament la pacienții cu funcție hepatică normală (vezi pct. 4.4 și 5.2), iar Zeoks trebuie utilizat cu precauție la astfel de pacienți. La toți pacienții trebuie monitorizată funcția hepatică înaintea inițierii tratamentului, la interval de 2 săptămâni în timpul primei luni și apoi în fiecare lună (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

Pentru administrare orală.

Comprimatele filmate trebuie înghițite cu o cantitate suficientă de apă. Pentru pacienții care nu pot înghiți comprimatele întregi, comprimatele filmate pot fi sfărâmate și administrate prin amestecarea dozei complete

cu alimente moi, de exemplu, iaurt sau piure de mere. Doza trebuie administrată imediat și întregal și nu trebuie păstrată pentru utilizare ulterioară.

Comprimatele filmate trebuie administrate o dată pe zi, de preferință la aceeași oră în fiecare zi, și pot fi administrate înainte de masă sau cu o masă ușoară (vezi pct. 4.5 și 5.2).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Asocierea cu alte tratamente de chelare a fierului, deoarece nu s-a stabilit siguranța unor astfel de asocieri (vezi pct. 4.5).

Pacienți cu o valoare estimată a clearance-ului creatininei <60 ml/minut.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Funcția renală

S-a studiat administrarea deferasiroxului numai la pacienții cu valoare inițială a creatininemiei cuprinsă în intervalul normal corespunzător vârstei.

În timpul studiilor clinice, la aproximativ 36% din pacienți, au apărut creșteri ale creatininemiei de >33% în ≥ 2 ocazii consecutive, uneori peste limita superioară a intervalului valorilor normale. Acestea au fost dependente de doză. La aproximativ două treimi dintre pacienții care au prezentat creșteri ale creatininemiei, acestea au revenit sub 33% din valoare fără ajustarea dozei. La cealaltă treime, creșterea creatininemiei nu a răspuns de fiecare dată la reducerea dozei sau la întreruperea administrării. În unele cazuri, s-a observat numai o stabilizare a valorilor creatininei serice după scăderea dozei. În urma utilizării deferasirox, după punerea pe piață, s-au raportat cazuri de insuficiență renală acută (vezi pct. 4.8). În unele cazuri, după punerea pe piață, deteriorarea funcției renale a condus la insuficiență renală care a necesitat dializă temporară sau permanentă.

Cauzele creșterii creatininemiei nu au fost elucidate. Ca urmare, trebuie acordată o atenție deosebită monitorizării creatininemiei la pacienții cărora li se administrează medicamente care deprimă funcția renală și la pacienții cărora li se administrează doze mari de deferasirox și/sau volume scăzute de transfuzie (<7 ml masă eritocitară/kg și lună sau <2 unități/lună pentru un adult). Deși nu s-a observat o creștere a incidențelor reacțiilor adverse renale după creșterea dozei de deferasirox comprimate pentru dispersie orală la peste 30 mg/kg în cadrul studiilor clinice, nu poate fi exclus un risc mărit de reacții adverse renale la administrarea de deferasirox comprimate filmate în doze de peste 21 mg/kg.

Se recomandă determinarea creatininemiei de două ori înainte de inițierea tratamentului. Creatininemia, clearance-ul creatininei (estimat pe baza formulei Cockcroft-Gault sau MDRD la adulți și a formulei Schwartz la copii și adolescenți) și/sau concentrațiile plasmatiche ale cistatinei C trebuie monitorizate, anterior tratamentului, săptămânal în prima lună după inițierea sau modificarea tratamentului cu deferasirox (inclusiv trecerea de la o formă la alta) și după aceea, lunar. Pacienții cu afecțiuni renale preexistente sau pacienții cărora li se administrează medicamente care deprimă funcția renală pot prezenta un risc crescut pentru complicații. Este necesară precauție pentru a se menține o hidratare adecvată a pacienților la care apar diaree sau vărsături.

Au existat raportări după punerea pe piață privind apariția acidozei metabolice în timpul tratamentului cu deferasirox. Majoritatea acestor pacienți aveau insuficiență renală, tubulopatie renală (sindromul Fanconi) sau diaree, sau afecțiuni a căror complicație cunoscută este dezechilibrul acidobazic. Dezechilibrul acido-bazic trebuie monitorizat după cum este indicat clinic la aceste categorii de pacienți. Întreruperea tratamentului cu deferasirox trebuie avută în vedere la pacienții care dezvoltă acidoză metabolică.

La pacienții tratați cu deferasirox, în special copii, după punerea pe piață, au fost raportate cazuri cu forme severe de tubulopatie renală (cum este sindromul Fanconi) și insuficiență renală, asociate cu modificări ale conștienței în contextul encefalopatiei hiperamonemice. Se recomandă să se aibă în vedere encefalopatia hiperamonemică și să se măsoare valorile amoniului la pacienții care dezvoltă modificări inexplicabile ale statusului mental în decursul tratamentului cu deferasirox.

Tabelul 4 Ajustarea dozelor și întreruperea tratamentului în funcție de monitorizarea renală

	Creatinină serică		Clearance-ul creatininei
Înainte de începerea tratamentului	De două ori (2x)	și	O dată (1x)
Contraindicat			<60 ml/min
Monitorizare			
Prima lună după începerea tratamentului sau modificarea dozei (inclusiv trecerea de la o formă la alta)	Săptămânal	și	Săptămânal
Ulterior	Lunar	și	Lunar
Scăderea dozei zilnice cu 7 mg/kg și zi (forma farmaceutică de comprimat filmat), dacă sunt observați următorii parametri renali la două evaluări consecutive și nu pot fi atribuiți altor cauze			
Pacienți adulți	>33% peste media anterioară tratamentului	și	Scăderi <LIN* (<90 ml/min)
Pacienți copii și adolescenți	> LSN** adecvată vârstei	și/sau	Scăderi <LIN* (<90 ml/min)
După scăderea dozei, se întrerupe tratamentul dacă			
Adulți, adolescenți și copii	Rămâne >33% peste media anterioară tratamentului	și/sau	Scăderi <LIN* (<90 ml/min)

*LIN: limita inferioară a valorilor normale

**LSN: limita superioară a valorilor normale

Tratamentul poate fi reînceput în funcție de contextul clinic individual.

Scăderea dozei sau întreruperea tratamentului pot fi, de asemenea, avute în vedere dacă apar modificări ale valorilor parametrilor funcției renale tubulare și/sau conform indicațiilor clinice:

- Proteinurie (trebuie efectuat un test înainte de începerea tratamentului și, ulterior, lunar)
- Glicozurie la pacienți fără diabet și valori plasmatiche scăzute ale potasiului, fosfatului, magneziului sau uraților, fosfaturie, aminoacidurie (se vor monitoriza, după cum este necesar).

Tubulopatia renală a fost raportată, în principal, la copii și adolescenți cu beta-talasemie, tratați cu deferasirox.

Pacienții trebuie trimiși la un specialist pe probleme renale și, ulterior, pot fi avute în vedere alte investigații de specialitate (cum este biopsie renală) dacă apar următoarele, în ciuda scăderii dozei și întreruperii tratamentului:

- Creatinina plasmatică rămâne semnificativ crescută și
- Modificări persistente ale valorii altui parametru al funcției renale (de exemplu, proteinurie, sindromul Fanconi).

Funcția hepatică

S-au observat creșteri ale valorilor testelor funcționale hepatice la pacienții tratați cu deferasirox. După punerea pe piață, au fost raportate cazuri de insuficiență hepatică, dintre care unele au fost letale. La pacienții tratați cu deferasirox, în special copii, pot apărea forme severe, asociate cu modificări ale conștienței în contextul encefalopatiei hiperamonemice. Se recomandă să se aibă în vedere encefalopatia hiperamonemică și să se măsoare valorile amoniului la pacienții care dezvoltă modificări inexplicabile ale statusului mental în decursul tratamentului cu deferasirox. Trebuie procedat cu precauție pentru a menține un nivel adecvat de hidratare la pacienții care prezintă evenimente de depleție de volum (cum sunt diareea sau vărsăturile), mai ales la copiii cu boală acută. Majoritatea raportărilor de insuficiență hepatică s-au referit la pacienți cu comorbidități semnificative, incluzând afecțiuni hepatice cronice preexistente (incluzând ciroză și hepatită C) și insuficiență

multisistemică. Cu toate acestea, rolul deferasiroxului ca factor participant sau agravant nu poate fi exclus (vezi pct. 4.8).

Se recomandă să se verifice concentrațiile plasmatice ale transaminazelor, bilirubinei și fosfatazei alcaline înainte de inițierea tratamentului, la intervale de 2 săptămâni în prima lună și apoi lunar. Dacă există o creștere persistentă și progresivă a concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor, care nu poate fi pusă pe seama altor cauze, tratamentul cu Zeoks trebuie întrerupt. Odată clarificată cauza valorilor anormale ale testelor funcționale hepatice sau după revenirea la valori normale, poate fi avută în vedere reinițierea cu precauție a tratamentului, cu o doză mai mică, urmată de o creștere treptată a dozei.

Nu se recomandă administrarea Zeoks la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C) (vezi pct. 5.2).

Tabelul 5 Rezumatul recomandărilor privind monitorizarea de siguranță

Test	Frecvență
Creatinina serică	De două ori, anterior tratamentului. Săptămânal, în timpul primei luni de tratament sau după modificarea dozei (inclusiv trecerea de la o formă la alta). Ulterior, lunar.
Clearance al creatininei și/sau cistatină C plasmatică	Anterior tratamentului. Săptămânal, în prima lună de tratament sau după ajustarea dozei (inclusiv trecerea de la o formă la alta). Ulterior, lunar.
Proteinurie	Anterior tratamentului. Ulterior, lunar.
Alți parametri ai funcției renale (cum sunt glicozuria la pacienții fără diabet zaharat și concentrațiile plasmatice reduse ale potasiului, fosfatului, magneziului sau uraților, fosfaturia, aminoaciduria)	La nevoie.
Transaminaze plasmatice, bilirubină, fosfatază alcalină	Anterior tratamentului. La intervale de 2 săptămâni în timpul primei luni de tratament. Ulterior, lunar.
Testare auditivă și oftalmologică	Anterior tratamentului. Ulterior, anual.
Greutate corporală, înălțime și dezvoltare sexuală	Anterior tratamentului. Anual, la pacienți copii și adolescenți.

La pacienții cu speranță de viață redusă (de exemplu, risc crescut de sindroame mielodisplazice), în special când afecțiunile concomitente pot crește riscul apariției evenimentelor adverse, efectul benefic al deferasiroxului poate fi limitat și inferior riscurilor. În consecință, tratamentul cu Zeoks nu este recomandat la acești pacienți.

Este necesară precauție la administrarea la pacienți vârstnici, din cauza unei frecvențe mai mari a reacțiilor adverse (mai ales diaree).

Datele la copii și adolescenți privind talasemia independentă de transfuziile de sânge sunt foarte limitate (vezi pct. 5.1). Ca urmare, tratamentul cu Zeoks trebuie monitorizat atent pentru a se identifica reacțiile adverse și a se urmări încărcarea cu fier la copii și adolescenți. În plus, înainte de a trata cu Zeoks copiii cu supraîncărcare

cu fier diagnosticați cu talasemie independentă de transfuziile de sânge, medicul trebuie să fie conștient de faptul că urmările pe termen lung ale expunerii la acești pacienți nu sunt cunoscute în prezent.

Tulburări gastrointestinale

S-au raportat ulceratii și hemoragie la nivelul tractului gastrointestinal superior, la pacienți cărora li s-a administrat deferasirox, inclusiv copii și adolescenți. La unii dintre pacienți s-au observat ulcere multiple (vezi pct. 4.8). Au existat rapoartări privind apariția ulcerelor, complicate cu perforație la nivel digestiv. De asemenea, au fost raportate hemoragii gastrointestinale letale, în special la pacienți vârstnici cu afecțiuni maligne hematologice și/sau număr redus de trombocite. Medicii și pacienții trebuie să fie permanent atenți la apariția semnelor și simptomelor de ulceratie și hemoragie gastrointestinală în timpul terapiei cu deferasirox. În caz de ulceratie gastro-intestinală sau hemoragie, administrarea de deferasirox trebuie întreruptă, este necesară evaluare suplimentară și tratamentul trebuie inițiat cu promptitudine. Este necesară precauție la pacienții care utilizează Zeoks concomitent cu substanțe cu potențial ulcerogen cunoscut, cum sunt AINS, corticosteroizi sau bifosfonați cu administrare orală, la pacienții cărora li se administrează anticoagulante și la pacienții al căror număr de trombocite se situează sub $50000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^9/\text{l}$) (vezi pct. 4.5).

Afecțiuni cutanate

Pot să apară erupții cutanate în timpul tratamentului cu Zeoks. Erupțiile cutanate tranzitorii se remit spontan în majoritatea cazurilor. Atunci când poate fi necesară întreruperea tratamentului, tratamentul poate fi reintrodus după dispariția erupției cutanate tranzitorii, cu o doză mai scăzută, urmată de o creștere treptată a dozei. În cazurile severe, această reintroducere poate fi realizată în asociere cu administrarea de glucocorticoizi pe cale orală, pentru o perioadă scurtă de timp. Au fost raportate reacții adverse cutanate severe (RACS), inclusiv sindrom Stevens-Johnson (SJS), necroliză epidermică toxică (NET) și reacție la medicament, însoțită de eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), care pot pune viața în pericol sau pot fi letale. Dacă se suspectează RACS, administrarea Zeoks trebuie întreruptă și nu trebuie reluată. La momentul prescrierii, pacienții trebuie avertizați cu privire la semnele și simptomele reacțiilor cutanate severe și trebuie monitorizați cu atenție.

Reacții de hipersensibilitate

S-au raportat cazuri de reacții de hipersensibilitate grave (cum sunt anafilaxie și angioedem) la pacienții cărora li s-a administrat deferasirox, debutul reacțiilor apărând în majoritatea cazurilor în prima lună de tratament (vezi pct. 4.8). Dacă apar astfel de reacții, tratamentul cu Zeoks trebuie întrerupt și trebuie instituit tratament medical adecvat. Din cauza riscului de apariție a șocului anafilactic, administrarea deferasiroxului nu trebuie reîncepută la pacienții care au prezentat o reacție de hipersensibilitate (vezi pct. 4.3).

Tulburări de vedere și auditive

S-au raportat tulburări auditive (diminuarea auzului) și oculare (opacifieri ale cristalinului) (vezi pct. 4.8). Astfel, înainte de începerea tratamentului și, după aceea, la intervale regulate (la fiecare 12 luni) se recomandă control auditiv și oftalmologic (inclusiv examenul fundului de ochi). Dacă se observă tulburări în timpul tratamentului, poate fi avută în vedere reducerea dozei sau întreruperea administrării.

Tulburări hematologice

După punerea pe piață s-au raportat cazuri de leucopenie, trombocitopenie sau pancitopenie (sau agravarea acestor citopenii) și anemie agravată la pacienții cărora li s-a administrat deferasirox. Majoritatea acestor pacienți aveau tulburări hematologice preexistente, care sunt frecvent asociate cu afecțiuni ale măduvei hematogene. Cu toate acestea, nu poate fi exclusă contribuția sau rolul agravant al medicamentului. Trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului la pacienții care dezvoltă o citopenie inexplicabilă.

Alte considerații

Se recomandă monitorizarea lunară a concentrației plasmatică a feritinei pentru a evalua răspunsul pacientului la tratament și pentru a evita chelarea excesivă (vezi pct. 4.2). Se recomandă scăderea dozei sau monitorizarea atentă a funcției renale și hepatice și a valorilor de feritină în perioadele de tratament cu doze mari și atunci când valorile de feritină sunt aproape de intervalul țintă. În cazul în care concentrația plasmatică a feritinei scade constant sub $500 \mu\text{g/l}$ (în supraîncărcarea cu fier secundară transfuziilor de sânge) sau sub $300 \mu\text{g/l}$ (în sindroamele de talasemie independentă de transfuzii), trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului.

Rezultatele determinărilor creatininemiei, concentrațiilor plasmatice ale feritinei și transaminazelor trebuie înregistrate și evaluate periodic pentru stabilirea tendințelor de evoluție.

În cadrul a două studii clinice cu durata de până la 5 ani, creșterea și dezvoltarea sexuală a pacienților copii și adolescenți tratați cu deferasirox nu au fost afectate (vezi pct. 4.8). Cu toate acestea, ca măsură de precauție generală în tratamentul pacienților copii și adolescenți cu supraîncărcare cu fier secundară transfuziilor, trebuie monitorizate, înaintea tratamentului și la intervale regulate (la fiecare 12 luni) greutatea corporală, înălțimea și dezvoltarea sexuală.

Disfuncția cardiacă este o complicație cunoscută a supraîncărcării severe cu fier. Trebuie monitorizată funcția cardiacă în timpul tratamentului de lungă durată cu Zeoks la pacienții cu supraîncărcare severă cu fier.

Excipienți

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu a fost stabilită siguranța administrării deferasirox în asociere cu alți chelatori ai fierului. Prin urmare, acesta nu trebuie administrat în asociere cu alți chelatori ai fierului (vezi pct. 4.3).

Interacțiuni cu alimente

C_{max} a deferasiroxului sub formă de comprimate filmate a crescut (cu 29%) atunci când a fost administrat împreună cu alimente cu conținut ridicat de grăsimi. Prin urmare, Zeoks comprimate filmate poate fi administrat fie în condiții de repaus alimentar, fie cu o masă ușoară, preferabil la aceeași oră în fiecare zi (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Substanțe care pot scădea expunerea sistemică la deferasirox

Metabolizarea deferasiroxului depinde de enzimele UGT. În cadrul unui studiu la voluntari sănătoși, administrarea concomitentă de deferasirox (doză unică de 30 mg/kg, forma farmaceutică de comprimate pentru dispersie orală) cu un inductor UGT puternic, rifampicină (doze repetate de 600 mg/zi) a determinat o scădere a expunerii la deferasirox cu 44% (ÎI 90%: 37% - 51%). Prin urmare, utilizarea concomitentă de deferasirox cu inducitori UGT puternici (de exemplu, rifampicină, carbamazepină, fenitoină, fenobarbital, ritonavir) poate determina o scădere a eficacității Zeoks. Trebuie monitorizată concentrația plasmatică a feritinei pacientului în timpul și după administrarea concomitentă, iar doza de Zeoks trebuie ajustată dacă este necesar.

Colestiramina a redus semnificativ expunerea la deferasirox în cadrul unui studiu farmacologic efectuat pentru a stabili gradul de recirculare enterohepatică (vezi pct. 5.2).

Interacțiune cu midazolam și alte substanțe metabolizate de CYP3A4

Într-un studiu la voluntari sănătoși, administrarea concomitentă de deferasirox comprimate pentru dispersie orală și midazolam (un substrat test al CYP3A4) a determinat scăderea expunerii la midazolam cu 17% (ÎI 90%: 8% - 26%). În clinică, acest efect ar putea fi mai pronunțat. Ca urmare, din cauza unei posibile scăderi a eficacității, este necesară precauție atunci când se administrează deferasirox concomitent cu substanțe metabolizate pe calea CYP3A4 (de exemplu, ciclosporină, simvastatină, contraceptive hormonale, bepridil, ergotamină).

Interacțiune cu repaglinidă și alte substanțe metabolizate de CYP2C8

În cadrul unui studiu la voluntari sănătoși, administrarea concomitentă de deferasirox, ca inhibitor moderat al CYP2C8 (30 mg/kg zilnic, forma farmaceutică de comprimate pentru dispersie orală), cu repaglinidă, un substrat al CYP2C8, administrată sub forma unei doze unice de 0,5 mg, a crescut ASC și C_{max} ale repaglinidei de aproximativ 2,3 ori (ÎI 90% [2,03-2,63]) și, respectiv, de 1,6 ori (ÎI 90% [1,42-1,84]). Întrucât nu a fost stabilită interacțiunea în cazul administrării de doze de repaglinidă mai mari de 0,5 mg, utilizarea concomitentă de deferasirox și repaglinidă trebuie evitată. Dacă această administrare concomitentă se dovedește necesară,

trebuie să se efectueze monitorizarea atentă a statusului clinic și glicemiei (vezi pct. 4.4). Nu se poate exclude o interacțiune între deferasirox și alte substraturi ale CYP2C8, cum este paclitaxel.

Interacțiune cu teofilină și alte substanțe metabolizate de CYP1A2

În cadrul unui studiu la voluntari sănătoși, administrarea concomitentă de deferasirox ca inhibitor al CYP1A2 (doză repetată de 30 mg/kg și zi, forma farmaceutică de comprimate pentru dispersie orală) și teofilină substrat CYP1A2 (doză unică de 120 mg) a determinat o creștere a ASC a teofilinei cu 84% (ÎI 90%: 73% la 95%). C_{max} la administrarea dozei unice nu a fost afectată, dar se anticipează să apară o creștere a C_{max} a teofilinei în cazul administrării de lungă durată. Ca urmare, nu se recomandă utilizarea concomitentă de deferasirox cu teofilină. Dacă deferasirox și teofilina se utilizează concomitent, trebuie avute în vedere monitorizarea concentrației de teofilină și scăderea dozei de teofilină. Nu poate fi exclusă o interacțiune între deferasirox și alte substraturi ale CYP1A2. Pentru substanțele care sunt metabolizate predominant pe calea CYP1A2 și care au un indice terapeutic îngust (de exemplu clozapină, tizanidină), se aplică aceleași recomandări ca pentru teofilină.

Alte informații

Nu au fost efectuate studii specifice privind administrarea concomitentă a deferasirox cu medicamente antacide care conțin aluminiu. Deși deferasirox are o afinitate mai scăzută pentru aluminiu decât pentru fer, nu se recomandă administrarea deferasirox comprimate concomitent cu medicamente antacide care conțin aluminiu.

Administrarea concomitentă a deferasirox cu substanțe care sunt cunoscute că au potențial ulcerogen, cum sunt AINS (incluzând acidul acetilsalicilic în doze mari), corticosteroizi sau bifosfonați cu administrare orală, poate crește riscul toxicității gastrointestinale (vezi pct. 4.4). Administrarea concomitentă a deferasirox cu anticoagulante poate, de asemenea, să crească riscul apariției hemoragiei gastrointestinale. Este necesară monitorizare clinică atentă atunci când deferasirox este administrat concomitent cu aceste medicamente.

Administrarea concomitentă de deferasirox și busulfan a determinat o creștere a expunerii la busulfan (ASC), dar mecanismul de interacțiune rămâne neclar. Dacă este posibil, trebuie efectuată o evaluare farmacocinetică (ASC, clearance) a unei doze de busulfan de testare, pentru a permite ajustarea dozei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Pentru deferasirox nu sunt disponibile date clinice privind utilizarea la gravide. Studiile la animale au evidențiat unele efecte toxice asupra funcției de reproducere în cazul administrării de doze maternotoxice (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut.

Ca măsură de precauție, se recomandă să nu se utilizeze Zeoks în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

Deferasirox poate scădea eficacitatea contraceptivelor hormonale (vezi pct. 4.5). Femeilor cu potențial fertil li se recomandă utilizarea unor metode non-hormonale suplimentare sau alternative de contracepție atunci când utilizează Zeoks.

Alăptarea

În studiile la animale, s-a observat că deferasirox este eliminat rapid și în proporție mare în lapte. Nu s-au observat efecte asupra puilor. La om, nu se cunoaște dacă deferasirox se elimină în lapte. Nu se recomandă alăptarea în timpul utilizării Zeoks.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind fertilitatea la om. La animale, nu s-au observat reacții adverse asupra fertilității masculilor sau femelelor (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Zeoks are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții care prezintă reacția adversă, mai puțin frecventă, de amețală trebuie să fie precauți atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumat al profilului de siguranță

Cele mai frecvent raportate reacții adverse în timpul tratamentului cronic din studiile clinice efectuate cu deferasirox sub formă de comprimate pentru dispersie orală, la pacienții adulți și copii și adolescenți includ tulburări gastrointestinale (în principal, greață, vărsături, diaree sau durere abdominală) și erupții cutanate. Diareea a fost raportată mai frecvent la pacienții copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani și la pacienții vârstnici. Aceste reacții sunt dependente de doză, majoritatea au intensitate ușoară până la moderată, sunt în general, tranzitorii și, de regulă, se remit chiar dacă se continuă tratamentul.

În timpul studiilor clinice, creșteri ale creatininemiei dependente de doză au apărut la aproximativ 36% dintre pacienți, deși, în cele mai multe cazuri, aceasta a rămas în intervalul normal. S-au observat scăderi ale valorilor medii ale clearance-ului creatininei atât la pacienții copii și adolescenți, cât și la pacienții adulți, cu beta-talasemie și supraîncărcare cu fier, în timpul primului an de tratament, dar există dovezi conform cărora acestea nu au scăzut și mai mult în anii ulterioari de tratament. Au fost raportate creșteri ale valorilor transaminazelor hepatice. Se recomandă scheme de monitorizare de siguranță pentru parametrii renali și hepatici. Sunt mai puțin frecvente tulburările auditive (diminuarea auzului) și oculare (opacifierea cristalinului) și, de asemenea, se recomandă examinări anuale (vezi pct. 4.4).

În asociere cu utilizarea deferasirox, au fost raportate reacții adverse cutanate severe (RACS), inclusiv sindrom Stevens-Johnson (SJS), necroliză epidermică toxică (NET) și reacție la medicament, însoțită de eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) (vezi pct. 4.4).

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse sunt ordonate mai jos utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității (vezi tabelul 6).

Tabelul 6 Reacții adverse

Tulburări hematologice și limfatic	
Cu frecvență necunoscută:	Pancitopenie ¹ , trombocitopenie ¹ , anemie agravată ¹ , neutropenie ¹
Tulburări ale sistemului imunitar	
Cu frecvență necunoscută:	Reacții de hipersensibilitate (incluzând reacții anafilactice și angioedem) ¹
Tulburări metabolice și de nutriție	
Cu frecvență necunoscută:	Acidoză metabolică ¹
Tulburări psihice	
Mai puțin frecvente:	Anxietate, tulburări ale somnului
Tulburări ale sistemului nervos	
Frecvente:	Cefalee
Mai puțin frecvente:	Amețeli
Tulburări oculare	
Mai puțin frecvente:	Cataractă, maculopatie
Rare:	Nevrită optică

Tulburări acustice și vestibulare	
Mai puțin frecvente:	Surditate
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Mai puțin frecvente:	Durere laringiană
Tulburări gastro-intestinale	
Frecvente:	Diaree, constipație, vărsături, greață, durere abdominală, distensie abdominală, dispepsie
Mai puțin frecvente:	Hemoragie gastrointestinală, ulcer gastric (inclusiv ulcere multiple), ulcer duodenal, gastrită
Rare:	Esofagită
Cu frecvență necunoscută:	Perforare gastrointestinală ¹ , pancreatită acută ¹
Tulburări hepatobiliare	
Frecvente:	Valori crescute ale transaminazelor
Mai puțin frecvente:	Hepatită, colelitiază
Cu frecvență necunoscută:	Insuficiență hepatică ^{1,2}
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Frecvente:	Erupție cutanată tranzitorie, prurit
Mai puțin frecvente:	Tulburări de pigmentare
Rare:	Reacție la medicament, însoțită de eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)
Cu frecvență necunoscută:	Sindrom Stevens-Johnson ¹ , vasculită alergică ¹ , urticarie ¹ , eritem polimorf ¹ , alopecie ¹ , necroliză epidemică toxică (NET) ¹
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Foarte frecvente:	Valori crescute ale creatininemiei
Frecvente:	Proteinurie
Mai puțin frecvente:	Tulburare tubulară renală ² (sindrom Fanconi dobândit), glicozurie
Cu frecvență necunoscută:	Insuficiență renală acută ^{1,2} , nefrită tubulointerstițială ¹ , nefrolitiază ¹ , necroză tubulară renală ¹
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Mai puțin frecvente:	Febră, edeme, fatigabilitate

¹ Reacții adverse raportate în timpul experienței după punerea pe piață. Acestea provin din raportări spontane, pentru care nu este întotdeauna posibil să se determine frecvența exactă sau relația de cauzalitate cu expunerea la medicament.

² Au fost raportate forme severe, asociate cu modificări ale conștienței în contextul encefalopatiei hiperamonemice.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

La aproximativ 2% dintre pacienți s-a raportat apariția calculilor biliari și a tulburărilor biliare asociate. Creșteri ale valorilor concentrațiilor serice ale transaminazelor hepatice au fost raportate ca reacție adversă la medicament la 2% din pacienți. Creșteri ale valorilor concentrațiilor serice ale transaminazelor mai mari de peste 10 ori limita superioară a intervalului valorilor normale, sugerând apariția hepatitei, au fost mai puțin frecvente (0,3%). În timpul experienței după punerea pe piață, s-a raportat insuficiență hepatică, uneori letală, asociată cu deferasirox (vezi pct. 4.4). Au existat raportări, după punerea pe piață, privind apariția acidozei metabolice. Majoritatea acestor pacienți avea insuficiență renală, tubulopatie renală (sindromul Fanconi) sau diaree sau afecțiuni a căror complicație cunoscută este dezechilibrul acido-bazic (vezi pct. 4.4). Au fost observate cazuri de pancreatită acută gravă, fără a fi documentate afecțiuni biliare existente. Similar tratamentului cu alți chelatori ai fierului, la pacienții tratați cu deferasirox s-a observat mai puțin frecvent

pierderea auzului pentru sunetele cu frecvență înaltă și apariția opacifierii cristalinului (cataractă incipientă) (vezi pct. 4.4).

Clearance-ul creatininei în supraîncărcarea cronică cu fier secundară transfuziilor de sânge

În cadrul unei metaanalize retrospective la 2102 pacienți adulți, adolescenți și copii cu betatalasemie, cu supraîncărcare cu fier secundară transfuziilor de sânge, tratați cu deferasirox sub formă de comprimate pentru dispersie orală, în cadrul a două studii clinice randomizate și a patru studii deschise cu durata de până la cinci ani, în timpul primului an de tratament s-a observat o scădere medie a clearance-ului creatininei cu 13,2% la pacienții adulți (Î 95%: -14,4% la -12,1%; n=935) și cu 9,9% (Î 95%: -11,1% la -8,6%; n=1142) la pacienți copii și adolescenți. La 250 pacienți urmăriți timp de până la cinci ani, nu s-a observat nicio scădere ulterioară a valorilor medii ale clearance-ului creatininei.

Studiu clinic la pacienții cu sindroame de talasemie independentă de transfuziile de sânge

În cadrul unui studiu cu durata de 1 an, efectuat la pacienți cu sindroame de talasemie independentă de transfuzii și supraîncărcare cu fier (comprimate pentru dispersie orală la o doză de 10 mg/kg și zi), diareea (9,1%), erupțiile cutanate tranzitorii (9,1%) și greața (7,3%) au fost cele mai frecvente reacții adverse cauzate de medicament. Au fost raportate concentrații plasmatice anormale ale creatininei și valori anormale ale clearance-ului creatininei la 5,5%, respectiv, 1,8% dintre pacienți. Creșterile concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor hepatice mai mari de 2 ori față de valoarea inițială și de 5 ori limita normală superioară au fost raportate la 1,8% dintre pacienți.

Copii și adolescenți

În cadrul a două studii clinice cu durata de până la 5 ani, creșterea și dezvoltarea sexuală a pacienților copii și adolescenți tratați cu deferasirox nu au fost afectate (vezi pct. 4.4).

Diareea este raportată mai frecvent la copiii cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani, decât la pacienții cu vârste mai mari.

Tubulopatia renală a fost raportată, în principal, la copiii și adolescenții cu beta-talasemie tratați cu deferasirox. În raportările de după punerea pe piață, un procentaj mare de cazuri de acidoză metabolică a apărut la copii în contextul sindromului Fanconi.

A fost raportată pancreatită acută, mai ales la copiii și adolescenți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, Sector 1,

București 011478-RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Semnele precoce de supradozaj acut sunt efectele digestive, cum sunt durere abdominală, diaree, greață și vărsături. Au fost raportate tulburări hepatice și renale, inclusiv cazuri de valori crescute ale enzimelor hepatice și creatininei, cu revenirea la normal după întreruperea definitivă a tratamentului. O doză unică de 90 mg/kg, administrată în mod eronat, a dus la apariția sindromului Fanconi, care s-a rezolvat după tratament.

Nu există un antidot specific pentru deferasirox. Pot fi indicate proceduri standard pentru abordarea terapeutică a supradozajului și tratament simptomatic, după cum este clinic adecvat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: chelatori de fer, codul ATC: V03AC03

Mecanism de acțiune

Deferasiroxul este un chelator activ cu administrare orală, foarte selectiv pentru fer (III). Este un ligand tridentat care leagă cu afinitate mare fierul, în proporție de 2:1. Deferasiroxul favorizează eliminarea fierului, în principal în materiile fecale. Deferasiroxul are o afinitate scăzută pentru zinc și cupru și nu determină scăderea constantă a valorilor concentrațiilor plasmatice ale acestor metale.

Efecte farmacodinamice

Într-un studiu privind echilibrul metabolic al fierului la pacienții adulți cu talasemie cu supraîncărcare cu fier, administrarea deferasirox, în doze zilnice de 10, 20 și 40 mg/kg (forma farmaceutică de comprimate pentru dispersie orală), a determinat o valoare medie netă a excreției de 0,119, 0,329 și, respectiv, 0,445 mg Fe/kg și zi.

Eficacitate și siguranță clinică

Au fost efectuate studii privind eficacitatea clinică a deferasiroxului sub formă de comprimate pentru dispersie orală. Comparativ cu deferasirox comprimate pentru dispersie orală, doza de deferasirox comprimate filmate este cu 30% mai mică, valoarea dozei fiind rotunjită la cea a unui comprimat cu concentrația cea mai apropiată (vezi pct. 5.2).

S-a studiat administrarea deferasiroxului la 411 pacienți adulți și adolescenți (cu vârsta ≥ 16 ani) și la 292 pacienți copii și adolescenți (cu vârsta de 2 până la < 16 ani) cu supraîncărcare cronică cu fier secundară transfuziilor de sânge. Dintre pacienții copii, 52 aveau vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani. Afecțiunile subiacente care au necesitat transfuzii au inclus beta-talasemie, siclemie și alte anemii congenitale și dobândite (sindroame mielodisplazice [SMD], sindrom Diamond-Blackfan, anemie aplastică și alte anemii foarte rare).

Tratamentul zilnic cu deferasirox sub formă de comprimate pentru dispersie orală, cu doze de 20 și 30 mg/kg, efectuat timp de un an la pacienți adulți, adolescenți și copii cu beta-talasemie cărora li sau efectuat frecvent transfuzii, a determinat reduceri ale parametrilor concentrației totale de fier din organism; concentrația hepatică de fier a fost redusă, în medie, cu aproximativ -0,4 și, respectiv, - 8,9 mg Fe/g ficat (masă uscată biopsie (mu)), iar concentrația plasmatică a feritinei a fost redusă, în medie, cu aproximativ -36 și, respectiv, -926 $\mu\text{g/l}$. În cazul administrării acestor doze similare, valorile raportului dintre cantitatea de fier excretată: aport de fier au fost de 1,02 (indicând echilibrul net al fierului) și, respectiv, 1,67 (indicând eliminarea netă a fierului). Deferasirox a indus răspunsuri similare la pacienții cu supraîncărcare cu fier având alte tipuri de anemie. Administrarea de doze zilnice de 10 mg/kg (forma farmaceutică de comprimate pentru dispersie orală) timp de un an poate menține concentrația hepatică de fier și concentrația plasmatică a feritinei și induce un echilibru net al fierului la pacienții cărora li se efectuează transfuzii ocazionale sau exsanguino-transfuzii. Concentrația plasmatică a feritinei, evaluată prin monitorizare lunară, a evidențiat modificări ale concentrației hepatice de fier, indicând faptul că tendința de evoluție a concentrației plasmatice a feritinei poate fi utilizată pentru a monitoriza răspunsul terapeutic. Date clinice limitate (29 pacienți cu funcție cardiacă normală la momentul inițial) obținute prin utilizarea IRM indică faptul că tratamentul cu deferasirox 10-30 mg/kg și zi (forma comprimate pentru dispersie orală) timp de 1 an, poate reduce, de asemenea, cantitatea de fier depozitată în inimă (în medie, valoarea T2* din cadrul IRM a crescut de la 18,3 la 23,0 milisecunde).

Analiza principală a studiului pivot comparativ care a inclus 586 pacienți cu beta-talasemie și supraîncărcare cu fier secundară transfuziilor nu a demonstrat non-inferioritatea deferasiroxului comprimate pentru dispersie orală față de deferoxamină în cadrul analizei populației totale de pacienți. Într-o analiză post-hoc a acestui studiu, a rezultat că, în subgrupul de pacienți care prezentau concentrații hepatice ale fierului ≥ 7 mg Fe/g masă uscată tratați cu deferasirox sub formă de comprimate pentru dispersie orală (20 și 30 mg/kg) sau deferoxamină (35 până la ≥ 50 mg/kg), s-au atins criteriile de non-inferioritate. Cu toate acestea, la pacienții cu concentrații hepatice ale fierului < 7 mg Fe/g masă uscată tratați cu deferasirox sub formă de comprimate pentru dispersie

orală (5 și 10 mg/kg) sau deferoxamină (20 până la 35 mg/kg), nu s-a putut stabili non-inferioritatea, din cauza dezechilibrului de administrare a celor doi chelatori. Acest dezechilibru s-a produs deoarece pacienților tratați cu deferoxamină li s-a permis să continue tratamentul cu doza utilizată înaintea studiului, chiar dacă aceasta era mai mare decât doza specificată în protocol. Cincizeci și șase de pacienți cu vârstă sub 6 ani au fost incluși în acest studiu pivot, iar la 28 dintre aceștia s-a administrat deferasirox sub formă de comprimate pentru dispersie orală.

Conform rezultatelor studiilor preclinice și clinice, a rezultat că deferasirox sub formă de comprimate pentru dispersie orală poate fi la fel de activ ca deferoxamina atunci când este utilizat într-un raport al dozelor de 2:1 (adică o doză de deferasirox sub formă de comprimate pentru dispersie orală care reprezintă numeric jumătate din doza de deferoxamină). Pentru deferasirox sub formă de comprimate filmate, poate fi avut în vedere un raport de doze de 3:1 (de exemplu, o doză de deferasirox sub formă de comprimate filmate care, numeric, reprezintă o treime din doza de deferoxamină). Cu toate acestea, această recomandare de doze nu a fost evaluată prospectiv în studii clinice.

În plus, la pacienții cu diverse tipuri rare de anemie sau cu siclemie, având concentrații hepatice ale fierului ≥ 7 mg Fe/g masă uscată, administrarea deferasirox sub formă de comprimate pentru dispersie orală în doze de până la 20 și 30 mg/kg a determinat o scădere a concentrației hepatice a fierului și a concentrației plasmatică a feritinei comparabilă cu cea obținută la pacienții cu beta-talasemie.

A fost efectuat un studiu randomizat, controlat cu placebo, la 225 pacienți cu SMD (risc redus/intermediar-1) și supraîncărcare cronică cu fier secundară transfuziilor de sânge. Rezultatele acestui studiu sugerează faptul că există un impact pozitiv al deferasirox asupra supraviețuirii fără evenimente (SFE, un criteriu final compus, care include evenimente cardiace non-letale sau evenimente hepatice) și concentrațiilor plasmatică ale feritinei. Profilul de siguranță a corespuns studiilor anterioare efectuate la pacienții adulți cu SMD.

Într-un studiu observațional, cu durata de 5 ani, în care s-a administrat deferasirox la 267 copii cu vârsta cuprinsă între 2 și <6 ani (la înrolare), cu hemosideroză transfuzională, nu au existat diferențe semnificative din punct de vedere clinic privind profilul de siguranță și tolerabilitatea deferasiroxului la pacienții copii, cu vârsta cuprinsă între 2 și <6 ani, comparativ cu populația generală de pacienți adulți și pacienți copii și adolescenți cu vârsta mai mare, inclusiv creșteri ale valorilor creatininemiei de 33% și peste limita superioară a valorilor normale, în ≥ 2 ocazii consecutive (3,1%), și creșterea valorilor alanin aminotransferazei (ALT) de peste 5 ori limita superioară a valorilor normale (4,3%). Au fost raportate evenimente unice de creștere a valorilor ALT și aspartat aminotransferazei la 20,0%, respectiv, 8,3%, dintre cei 145 pacienți care au finalizat studiul.

Într-un studiu pentru evaluarea siguranței deferasirox sub formă de comprimate filmate și comprimate pentru dispersie orală, 173 pacienți adulți, copii și adolescenți, cu talasemie dependentă de transfuziile de sânge sau sindrom mielodisplazic, au fost tratați timp de 24 săptămâni. S-a observat un profil comparabil de siguranță pentru deferasirox sub formă de comprimate filmate și comprimate pentru dispersie orală.

A fost efectuat un studiu randomizat, deschis 1:1, la 224 pacienți copii și adolescenți, cu vârsta cuprinsă între 2 și <18 ani, cu anemie dependentă de transfuzii și supraîncărcare cu fier, pentru a evalua complianța la tratament, eficacitatea și siguranța deferasirox în formă farmaceutică de granule, comparativ cu forma farmaceutică de comprimate pentru dispersie orală. Majoritatea pacienților (142, 63,4%) din studiu au avut beta-talasemie majoră, 108 (48,2%) pacienți nu au fost supuși anterior terapiei de chelare cu fer (TCF) (vârsta medie de 2 ani, 92,6% cu vârsta cuprinsă între 2 și <10 ani) și 116 (51,8%) au fost supuși anterior TCF (vârsta medie de 7,5 ani, 71,6% cu vârsta cuprinsă între 2 și <10 ani) fiind administrat anterior deferasirox la 68,1% dintre aceștia. În analiza primară efectuată la pacienții care nu au fost supuși anterior la TCF, după 24 de săptămâni de tratament, rata complianței a fost de 84,26% în brațul de tratament cu deferasirox sub formă de comprimate pentru dispersie orală, și respectiv de 86,84% în brațul de tratament cu deferasirox sub formă de granule, fără diferențe statistice semnificative. În mod similar, nu a existat nicio diferență semnificativă din punct de vedere statistic în ceea ce privește modificările valorilor medii față de cele inițiale ale feritinei serice (FS) între cele două brațe de tratament (-171,52 μ g/l [II 95%: -517,40, 174,36] pentru comprimate pentru dispersie orală (DO) și 4,84 μ g/l [II 95%: -333,58, 343,27] pentru forma farmaceutică de granule, diferența

dintre valorile medii [granule - DO] 176,36 µg/l [IÎ 95%: -129,00, 481,72], valoarea $p=0,25$ în ambele cazuri). Studiul a concluzionat că eficacitatea și complianța la tratament nu au fost diferite între brațul de tratament în care s-a administrat deferasirox sub formă de granule și brațul de tratament în care s-a administrat deferasirox sub formă de comprimate pentru dispersie orală, la momente diferite în timp (24 și 48 săptămâni). Per total, profilul de siguranță a fost comparabil între formele farmaceutice de granule și comprimate pentru dispersie orală.

La pacienții cu sindroame de talasemie independentă de transfuziile de sânge și supraîncărcare cu fier, tratamentul cu deferasirox sub formă de comprimate pentru dispersie orală a fost evaluat în cadrul unui studiu cu durata de 1 an, randomizat, dublu orb, placebo controlat. Studiul a comparat eficacitatea a două scheme de tratament diferite cu deferasirox sub formă de comprimate pentru dispersie orală (doze inițiale de 5 și 10 mg/kg și zi, 55 pacienți în fiecare grup de tratament) cu administrarea de placebo (56 de pacienți). Studiul a inclus 145 de pacienți adulți și 21 de pacienți copii și adolescenți. Parametrul primar de eficacitate a fost modificarea concentrației hepatice de fier (CHF) de la valoarea inițială la 12 luni de tratament. Unul dintre parametrii secundari de eficacitate a fost modificarea concentrației plasmatică de feritină de la valoarea inițială la valoarea înregistrată în al patrulea trimestru. La doza inițială de 10 mg/kg și zi, deferasirox sub formă de comprimate pentru dispersie orală a determinat reduceri ale parametrilor concentrației totale de fier din organism. În medie, concentrația hepatică de fier a scăzut cu 3,80 mg Fe/g masă uscată la pacienții tratați cu deferasirox sub formă de comprimate pentru dispersie orală (doza inițială 10 mg/kg și zi) și a crescut cu 0,38 mg Fe/g masă uscată la pacienții la care s-a administrat placebo ($p<0,001$). În medie, concentrația plasmatică de feritină a scăzut cu 222,0 µg/l la pacienții tratați cu deferasirox sub formă de comprimate pentru dispersie orală (doza inițială 10 mg/kg și zi) și a crescut cu 115 µg/l la pacienții la care s-a administrat placebo ($p<0,001$).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Deferasiroxul sub formă de comprimate filmate demonstrează o biodisponibilitate mai mare, comparativ cu cea a deferasiroxului sub formă de comprimate pentru dispersie orală. După ajustarea concentrației, deferasirox sub formă de comprimate filmate (concentrație 360 mg) a fost echivalent cu deferasirox sub formă de comprimate pentru dispersie orală (concentrație 500 mg) în ce privește aria de sub curba concentrației plasmatică în funcție de timp (ASC) medie, în condiții de repaus alimentar. C_{max} a crescut cu 30% (IÎ 90%: 20,3% - 40,0%); totuși, analiza expunerii clinice/răspuns nu a evidențiat dovezi ale efectelor relevante din punct de vedere clinic al unei astfel de creșteri.

Absorbție

Deferasiroxul (forma farmaceutică de comprimate pentru dispersie orală) este absorbit după administrare orală, cu o valoare a mediei a timpului până la atingerea concentrației plasmatică maxime (t_{max}) de aproximativ 1,5 până la 4 ore. Biodisponibilitatea absolută (ASC) pentru deferasirox (forma farmaceutică de comprimate pentru dispersie orală) este de aproximativ 70%, comparativ cu cea determinată de doza administrată intravenos. Nu a fost stabilită biodisponibilitatea absolută a formei farmaceutice de comprimate filmate. Biodisponibilitatea deferasiroxului sub formă de comprimate filmate a fost cu 36% mai mare decât cea asociată comprimatelor pentru dispersie orală.

Un studiu privind efectul alimentelor, care a implicat administrarea de deferasirox sub formă de comprimate filmate la voluntari sănătoși, în condiții de repaus alimentar și împreună cu alimente cu conținut scăzut de grăsimi (conținut de grăsimi <10% din calorii) sau cu conținut crescut de grăsimi (conținut de grăsimi 50% din calorii), a evidențiat faptul că ASC și C_{max} au înregistrat o scădere ușoară după o masă cu conținut scăzut de grăsimi (cu 11%, respectiv, 16%). După o masă cu conținut crescut de grăsimi, ASC și C_{max} au crescut (cu 18%, respectiv, 29%). Creșterile C_{max} determinate de modificarea formei farmaceutice administrate și de efectul mesei cu conținut ridicat de grăsimi pot fi aditive, prin urmare, se recomandă administrarea comprimatelor filmate fie în condiții de repaus alimentar, fie cu o masă ușoară.

Distribuție

Deferasirox se leagă în proporție mare (99%) de proteinele plasmatică, aproape exclusiv de albuminele plasmatică și are un volum de distribuție redus, de aproximativ 14 litri la adulți.

Metabolizare

Glucuroconjugarea este principala cale de metabolizare a deferasiroxului, urmată de excreția biliară. Este probabil să aibă loc deconjugarea glucuroconjugatilor în intestin și reabsorbția ulterioară (ciclu enterohepatic): într-un studiu la voluntari sănătoși, administrarea de colestiramină după o doză unică de deferasirox a determinat o reducere cu 45% a expunerii la deferasirox (ASC).

Deferasiroxul este, în principal, glucuroconjugat pe calea UGT1A1 și, într-o măsură mai mică, pe calea UGT1A3. Metabolizarea (oxidativă) catalizată de CYP450 a deferasiroxului pare să aibă importanță minoră la om (aproximativ 8%). *In vitro*, nu s-a observat inhibarea metabolizării deferasiroxului de către hidroxiuree.

Eliminare

Deferasiroxul și metaboliții săi sunt excretați, în principal, în materiile fecale (84% din doză). Excreția renală a deferasiroxului și metaboliților săi este minimă (8% din doză). Timpul mediu de înjumătățire prin eliminare ($t_{1/2}$) a variat între 8 și 16 ore. Transportorii MRP2 și MXR (BCRP) sunt implicați în excreția biliară a deferasiroxului.

Liniaritate/Non-liniaritate

La starea de echilibru, valorile C_{max} și ASC_{0-24ore} ale deferasiroxului cresc aproximativ liniar cu doza administrată. După administrarea de doze repetate, expunerea a crescut cu un factor de acumulare de 1,3 până la 2,3.

Caracteristici la pacienți

Pacienți copii și adolescenți

Expunerea totală la deferasirox observată la adolescenți (cu vârsta de 12 până la ≤ 17 ani) și copii (2 până la <12 ani), după administrarea de doze unice și repetate, a fost mai mică decât la pacienții adulți. La copiii cu vârsta mai mică de 6 ani, expunerea a fost cu aproximativ 50% mai scăzută decât la adulți. Deoarece doza este ajustată individual în funcție de răspuns, nu se anticipează ca acest lucru să aibă consecințe clinice.

Sex

Femeile prezintă o valoare mai redusă (cu 17,5%) a clearance-ului aparent al deferasiroxului față de bărbați. Deoarece doza este ajustată individual în funcție de răspuns, nu se anticipează ca acest lucru să aibă consecințe clinice.

Pacienți vârstnici

Nu s-a studiat profilul farmacocinetic al deferasiroxului la vârstnici (cu vârsta de 65 ani sau mai mult).

Insuficiența renală sau hepatică

Nu s-a studiat profilul farmacocinetic al deferasiroxului la pacienții cu insuficiență renală. Profilul farmacocinetic al deferasiroxului nu a fost influențat de concentrațiile plasmatice ale transaminazelor hepatice de până la 5 ori mai mari decât limita superioară a intervalului valorilor normale.

În cadrul unui studiu clinic care a utilizat doze unice de 20 mg/kg deferasirox sub formă de comprimate pentru dispersie orală, expunerea medie a crescut cu 16% la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh clasa A) și cu 76% la subiecții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh clasa B), comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală. C_{max} medie a deferasiroxului la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată a crescut cu 22%. Expunerea a crescut de 2,8 ori la un subiect cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C) (vezi pct. 4.2 și 4.4).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea sau carcinogenitatea. Principalele constatări au fost toxicitatea renală și opacifierea cristalinului (cataractă). Rezultate similare s-au constatat la animalele nou-născute și foarte tinere. Se consideră că toxicitatea renală apare, în principal, ca urmare a carenței de fier la animalele care nu au avut anterior supraîncărcare cu fier.

Rezultatele testelor de genotoxicitate *in vitro* au fost negative (testul Ames, testul aberațiilor cromozomiale) în timp ce administrarea dozelor letale de deferasirox a determinat *in vivo* formarea de micronuclei la nivelul măduvei hematogene, dar nu și la nivelul ficatului, la șobolani fără supraîncărcare cu fier. Nu s-au observat asemenea efecte la șobolani cu supraîncărcare anterioară cu fier. Deferasiroxul nu a fost carcinogen atunci când a fost administrat la șobolani în cadrul unui studiu cu durata de 2 ani și la șoareci heterozigoți transgenici p53+/- în cadrul unui studiu cu durata de 6 luni.

Potențialul de toxicitate asupra funcției de reproducere a fost evaluat la șobolani și iepuri. Deferasiroxul nu a fost teratogen, dar a determinat, la șobolani, o frecvență crescută a variațiilor scheletice și a puilor născuți morți în cazul administrării de doze mari, care au determinat toxicitate severă la femelele care nu prezentau supraîncărcare cu fier. Deferasiroxul nu a determinat alte efecte asupra fertilității sau funcției de reproducere.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul comprimatului:

Celuloză microcristalină
Crospovidonă
Povidonă K-30
Stearat de magneziu
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Poloxamer 188

Filmul comprimatului:

Hipromeloză (E464)
Lactoză monohidrat
Dioxid de titan (E171)
Triacetină
Indigo carmin lac de aluminiu (E132)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PVC-PVDC/Al
Blistere din OPA-Al-PVC/Al (Al/Al)

Cutii cu 30 sau 90 de comprimate filmate.
Blisterul poate fi perforat sau neperforat.

Mărimi de ambalaj:
30 comprimate filmate

30 x 1 comprimate filmate
90 comprimate filmate
90 x 1 comprimate filmate

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praga,
Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16529/2026/01-08
16530/2026/01-08

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări - Iulie 2020
Data ultimei reînnoiri a autorizației – Martie 2026

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2026