

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Deferasirox SaneXcel 360 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Deferasirox SaneXcel 360 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține deferasirox 360 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Deferasirox SaneXcel 360 mg comprimate filmate

Comprimate filmate ovale, de culoare albastru închis, biconvexe, gravate cu "360" pe una din fețe, cu dimensiuni: lungime 17,3±0,2 mm, lățime: 6,9±0,2 mm, grosime: 5,4±0,3 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

De asemenea, Deferasirox SaneXcel 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 cronică cu fier secundară transfuziilor de sânge (≥ 7 ml/kg/lună masă eritrocitară), 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 eritrocitară/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, Deferasirox SaneXcel 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 care nu sunt dependenți de transfuzii, cu vârsta de 10 ani și peste această vârstă.

4.2 Doze și mod de administrare

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

Deferasirox SaneXcel este disponibil doar 360 mg comprimate filmate.

În UE, medicamentele care conțin deferasirox sunt disponibile sub formă de comprimate filmate și comprimate pentru dispersie orală, comercializate sub diferite denumiri comerciale. Toate referințele la formularea de comprimate dispersabile din întregul RCP se referă la produsul de referință sub formă de comprimate dispersabile.

Doze

Supraîncărcarea cronică cu fier secundară transfuziilor de sânge

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 µg/l). Dozele (exprimate în mg/kg) trebuie calculate și rotunjite până la cea mai apropiată concentrație a unui comprimat întreg.

Obiectivele tratamentului de chelare a fierului sunt eliminarea cantității de fier administrate prin transfuzii și, dacă este cazul, reducerea încărcării cu fier existente.

Se recomandă precauție în timpul terapiei de chelare pentru a reduce la minimum riscul de chelare excesivă la toți pacienții (vezi pct. 4.4).

Comprimatele filmate de deferasirox demonstrează o biodisponibilitate mai mare comparativ cu formularea de comprimate dispersabile de deferasirox (vezi pct. 5.2). În cazul trecerii de la comprimate dispersabile la comprimate filmate, doza comprimatelor filmate trebuie să fie cu 30% mai mică decât doza comprimatelor dispersabile, rotunjită la cel mai apropiat comprimat întreg.

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

	Comprimate filmate	Transfuzii	Feritină plasmatică
Doza inițială	14 mg/kg/zi	După 20 unități (aproximativ 100 ml/kg) de ME	sau >1000 µg/l
Doze inițiale alternative	21 mg/kg/zi	>14 ml/kg/lună de ME (aproximativ >4 unități/lună pentru un adult)	
	7 mg/kg/zi	<7 ml/kg/lună de ME (aproximativ <2 unități/lună pentru un adult)	
Pentru pacienții bine controlați cu deferoxamină	O treime din doza de deferoxamină		
Monitorizare			Lunar
Interval țintă			500-1000 µg/l

Trepte de ajustare (la interval de 3-6 luni)	Creștere 3,5 - 7 mg/kg/zi Până la 28 mg/kg/zi	>2500 µg/l
	Scădere 3,5- 7 mg/kg/zi La pacienții tratați cu doze >21 mg/kg/zi -Când se atinge valoarea-țintă	≤2500 µg/l 500-1000 µg/l
Doza maximă	28 mg/kg/zi	
Se va avea în vedere întreruperea tratamentului		<500 µg/l

Doza inițială

Doza zilnică inițială recomandată de Deferasirox SaneXcel sub formă de comprimate filmate este de 14 mg/kg greutate corporală.

Poate fi avută în vedere administrarea unei doze zilnice inițiale de 21 mg/kg de Deferasirox SaneXcel sub formă de comprimate filmate la pacienții care necesită reducerea concentrațiilor mari de fier din organism și cărora li se administrează, de asemenea, peste 14 ml masă eritrocitară/kg/lună (aproximativ >4 unități/lună pentru un adult).

Poate fi avută în vedere administrarea unei doze zilnice inițiale de 7 mg/kg de Deferasirox SaneXcel sub formă de comprimate filmate la pacienții care nu necesită reducerea concentrațiilor de fier din organism și cărora li se administrează, de asemenea, mai puțin de 7 ml masă eritrocitară/kg/lună (aproximativ <2 unități/lună pentru un adult). Răspunsul pacientului trebuie monitorizat și trebuie avută în vedere o creștere a dozei, dacă nu se obține o eficacitate suficientă (vezi pct. 5.1).

La pacienții aflați deja în tratament cu Deferasirox SaneXcel, controlați adecvat, trebuie avută în vedere administrarea unei doze inițiale de Deferasirox SaneXcel sub formă de comprimate filmate, care reprezintă o treime din doza de deferoxamină (de exemplu un pacient cărui i se administrează 40 mg deferoxamină/kg/zi timp de 5 zile pe săptămână (sau o cantitate echivalentă) ar putea fi trecut la administrarea unei doze inițiale zilnice de 14 mg Deferasirox SaneXcel sub formă de comprimate filmate/kg/zi). Când acest lucru are ca rezultat administrarea unei doze zilnice mai mici de 14 mg/kg, trebuie monitorizat răspunsul terapeutic al pacientului și trebuie avută în vedere 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 Deferasirox SaneXcel comprimate filmate, dacă este necesar, la interval de 3 până la 6 luni, pe baza tendinței de evoluție a concentrației plasmatice a feritinei.

Ajustările dozei pot fi efectuate în trepte a câte 3,5 până la 7 mg/kg și vor fi ajustate răspunsului terapeutic individual al fiecărui pacient și obiectivelor terapeutice (menținerea sau reducerea încărcării cu fier). La pacienții care nu sunt controlați în mod adecvat cu doze de 21 mg/kg (de exemplu concentrația plasmatică a feritinei persistă la valori peste 2500 µg/l și nu indică o tendință de scădere în timp), pot fi avute în vedere doze de până la 28 mg/kg. Disponibilitatea datelor privind eficacitatea și siguranța pe termen lung a deferasirox sub formă de comprimate pentru dispersie orală, utilizat la doze de peste 30 mg/kg este, în prezent, limitată (264 pacienți urmăriți pentru un interval mediu de 1 an după creșterea dozei). Dacă se realizează numai un control foarte redus al hemosiderozei prin administrarea de doze de până la 21 mg/kg (doză de comprimat filmat echivalent cu 30mg/Kg de comprimate dispersabile), este posibil ca o creștere suplimentară (la o doză maximă de 28 mg/kg) să nu atingă un nivel satisfăcător de control și pot fi avute în vedere opțiuni alternative de

tratament. Dacă nu se realizează un control satisfăcător la administrarea de doze de peste 21 mg/kg, tratamentul cu astfel de doze nu trebuie menținut și trebuie avute în vedere opțiuni alternative de tratament, oricând acest lucru este posibil. Nu se recomandă administrarea de doze mai mari de 28 mg/kg, deoarece nu există decât experiență limitată în ceea ce privește administrarea dozelor care depășesc această valoare (vezi pct. 5.1).

La pacienții cărora li se administrează doze mai mari de 21 mg/kg, trebuie avute în vedere reduceri ale dozei în trepte a câte 3,5 până la 7 mg/kg, după ce s-a realizat controlul (de exemplu concentrația plasmatică a feritinei persistă sub 2500 µg/l și indică o tendință de scădere în timp). La pacienții la care concentrația plasmatică de feritină a atins valoarea țintă (de regulă, între 500 și 1000 µg/l), trebuie avute în vedere reduceri ale dozei în trepte a câte 3,5 până la 7 mg/kg, pentru menținerea valorilor concentrațiilor de feritină în intervalul țintă și a reduce la minimum riscul de chelare excesivă. În cazul în care concentrația plasmatică a feritinei scade constant sub 500 µg/l, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4).

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 [ms] sau concentrația plasmatică a feritinei în mod consecvent > 800 µg/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).

Comprimatele filmate de deferasirox demonstrează o biodisponibilitate mai mare în comparație cu formularea de comprimate dispersabile de deferasirox (vezi pct. 5.2). În cazul trecerii de la comprimate dispersabile la comprimate filmate, este necesară o doză cu 30% mai mică de comprimate filmate în comparație cu doza recomandată de deferasirox comprimate pentru dispersie orală. În UE, medicamentele care conțin deferasirox sunt disponibile sub formă de comprimate filmate și comprimate pentru dispersie orală, comercializate sub diferite denumiri comerciale.

Tabelul 2 Doze recomandate pentru sindroame de talasemie independentă de transfuziile de sânge

	Comprimate filmate	Concentrație hepatică de fer (CHF)*		Feritină plasmatică
Doza inițială	7 mg/kg/zi	≥ 5 mg Fe/g ms	sau	> 800 µg/l
Monitorizare				Lunar
Trepte de ajustare (la fiecare 3-6 luni)	Creștere 3,5-7 mg/kg/zi	≥ 7 mg Fe/g ms	sau	> 2000 µg/l
	Scădere 3,5-7 mg/kg/zi	< 7 mg Fe/g ms	sau	≤ 2000 µg/l
Doza maximă	14 mg/kg/zi Pentru pacienți adulți			
	7 mg/kg/zi pentru pacienți copii și adolescenți			
	7 mg/kg/zi atât la pacienți adulți, cât și la pacienți copii și adolescenți	neevaluat	și	≤ 2000 µg/l
Întreruperea tratamentului		< 3 mg Fe/g ms	sau	< 300 µg/l
Readministra rea tratamentului		Nerecomandată		

*CHF este metoda preferată de determinare a supraîncărcării ferice.

Doza inițială

Doza zilnică inițială recomandată de Deferasirox SaneXcel sub formă de 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). La interval de 3 până la 6 luni de tratament, trebuie avută în vedere o creștere treptată a dozei cu câte 3,5 până la 7 mg/kg dacă CHF a pacientului este ≥ 7 mg Fe/g ms sau dacă feritina plasmatică este în mod consecvent > 2000 $\mu\text{g/l}$ și nu prezintă o tendință descendentă, iar pacientul tolerează bine medicamentul. Dozele de Deferasirox SaneXcel comprimate filmate de peste 14 mg/kg nu sunt recomandate, deoarece nu există experiență cu doze peste această valoare la pacienți cu sindroame de talasemie independentă de transfuzii.

Atât la pacienții cărora nu li s-a evaluat CHF, iar feritina plasmatică este ≤ 2000 $\mu\text{g/l}$, doza de Deferasirox SaneXcel nu trebuie să depășească 7 mg/kg.

La pacienții la care doza a fost crescută la > 7 mg/kg, se recomandă reducerea dozei la 7 mg/kg sau mai puțin atunci când CHF este < 7 mg Fe/g ms sau feritina plasmatică este ≤ 2000 $\mu\text{g/l}$.

Încetarea tratamentului

Odată atinsă o concentrație satisfăcătoare de fier în organism ($\text{CHF} < 3$ mg Fe/g ms sau feritină plasmatică < 300 $\mu\text{g/l}$), tratamentul trebuie oprit. Nu există date disponibile în ceea ce privește reluarea tratamentului la pacienții care acumulează din nou fier după atingerea unei concentrații satisfăcătoare de fier în organism și, prin urmare, reluarea tratamentului nu poate fi recomandată.

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 de 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 la tratament și a reduce la minimum riscul de chelare excesivă (vezi pct. 4.4). Trebuie avute în vedere modificările în timp ale greutatei corporale a pacienților copii și adolescenți atunci când se calculează doza.

La copii cu supraîncărcare de 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 Deferasirox SaneXcel comprimate filmate nu trebuie să depășească 7 mg/kg. 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 ≤ 800 $\mu\text{g/l}$.

Copii de la naștere până la vârsta de 23 luni:

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

Pacienți cu insuficiență renală

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

Pacienți cu insuficiență hepatică

Deferasirox SaneXcel 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 de tratament recomandată pentru pacienții cu funcție hepatică normală (vezi pct. 4.4 și 5.2), iar Deferasirox SaneXcel 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 întregi, cu o cantitate suficientă de apă. Pentru pacienții care nu pot înghiți comprimatele întregi, comprimatele filmate pot fi zdrobite și administrate prin presărarea întregii doze pe alimente moi, de exemplu iaurt sau suc de mere (piure de mere). Doza trebuie administrată imediat și complet și nu trebuie păstrată pentru utilizare ulterioară.

Comprimatele filmate trebuie administrate o dată pe zi, de preferință în același moment al zilei în fiecare zi și pot fi administrate pe stomacul gol 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 deferasirox 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 la care 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/lună sau <2 unități/lună pentru un adult). Deși nu s-a observat o creștere a numărului evenimentelor adverse renale după creșterea dozei de deferasirox sub formă de comprimate filmate la peste 30 mg/kg în cadrul studiilor clinice, nu poate fi exclus un risc crescut de evenimente adverse renale la administrarea de deferasirox sub formă de 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 plasmatice ale cistatinei C **trebuie monitorizate anterior tratamentului, săptămânal în prima lună după inițierea sau modificarea tratamentului cu Deferasirox SaneXcel (inclusiv trecerea de la o formă farmaceutică 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 care a apărut în timpul tratamentului cu deferasirox. Majoritatea acestor pacienți avea insuficiență renală, tubulopatie renală (sindromul Fanconi) sau diaree, sau afecțiuni a căror complicație cunoscută este dezechilibrul acido-bazic. Dezechilibrul acido-bazic trebuie monitorizat după cum este indicat clinic la aceste categorii de pacienți. Întreruperea tratamentului cu Deferasirox SaneXcel trebuie avută în vedere la pacienții care dezvoltă acidoza metabolică.

După punerea pe piață au fost raportate, în cazul pacienților tratați cu deferasirox, cazuri de forme severe de tubulopatie renală (cum ar fi sindromul Fanconi) și insuficiență renală asociată cu modificări ale conștienței în contextul encefalopatiei hiperamonice, în special la copii. Se recomandă ca encefalopatia hiperamonemică să fie luată în considerare, iar la pacienții care dezvoltă modificări inexplicabile ale stării mentale în timpul tratamentului cu Deferasirox SaneXcel trebuie monitorizate concentrațiile de amoniac.

Tabelul 3 Ajustarea dozelor și întreruperea tratamentului pentru monitorizare renală

	Creatinină serică		Clearance-ul creatininei
Înainte de începerea	De două ori (2x)	și	O dată (1x)
Contraindicat			<60 ml/minut
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/zi (forma farmaceutică comprimat filmat), <i>dacă sunt observați următorii parametri renali la două vizite consecutive și nu pot fi atribuiți altor cauze</i>			
Pacienți adulți	>33% peste media anterioară tratamentului > LSVN adecvată vârstei **	și	Scăderi <LIVN* (<90 ml/minut)
Pacienți copii și adolescenți		și/sau	Scăderi <LIVN* (<90 ml/minut)
După scăderea dozei, se întrerupe tratamentul dacă			

Adulți și copii și adolescenți	Rămâne >33% peste media anterioară tratamentului	și/sau	Scăderi <LIVN* (<90 ml/minut)
*LIVN: limita inferioară a valorilor normale **LSVN: 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 valori anormale ale parametrilor funcției renale tubulare și/sau conform indicațiilor clinice:

- Proteinurie (trebuie efectuat un test înaintea tratamentului și, ulterior, lunar)
- Glicozurie la pacienți nediabetici și valori scăzute ale concentrațiilor plasmatice 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
- Valori anormale persistente ale altui marker 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. Formele severe asociate cu modificări ale conștienței în contextul encefalopatiei hiperamonemice pot să apară la pacienții tratați cu deferasirox, în special la copii. Se recomandă ca encefalopatia hiperamonemică să fie luată în considerare, iar concentrațiile de amoniac trebuie măsurate la pacienții care dezvoltă modificări inexplicabile ale stării mentale în timpul tratamentului cu Deferasirox SaneXcel. Trebuie avut grijă să se mențină hidratarea adecvată la pacienții care prezintă evenimente care duc la diminuarea volemiei (cum ar fi diaree sau vărsături), în special la copiii cu afecțiuni acute. Majoritatea raportărilor de insuficiență hepatică au fost la pacienți cu afecțiuni grave, incluzând afecțiuni hepatice cronice preexistente (inclusiv ciroză hepatică și hepatită C) și insuficiență multisistemică. Rolul deferasirox 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 Deferasirox SaneXcel 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 Deferasirox SaneXcel la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C) (vezi pct. 5.2).

Tabel 4 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 la trecerea de la o formă farmaceutică 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 la trecerea de la o formă farmaceutică la alta). Ulterior, lunar.
Proteinurie	Anterior tratamentului. Ulterior, lunar.
Alți markeri 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 mielodisplastice), în special când afecțiunile concomitente pot crește riscul apariției evenimentelor adverse, efectul benefic al Deferasirox SaneXcel poate fi limitat și inferior riscurilor. În consecință, tratamentul cu Deferasirox SaneXcel 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 Deferasirox SaneXcel 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 Deferasirox SaneXcel 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 gastro-intestinale

S-au raportat ulceratii și hemoragie la nivelul tractului gastro-intestinal superior, la pacienți cărora li s-a administrat deferassirox, inclusiv copii și adolescenți. La unii dintre pacienți s-au observat ulcere multiple (vezi pct. 4.8). Au existat raportări privind apariția ulcerelor, complicate de perforație la nivel digestiv. De asemenea, au fost raportate hemoragii gastro-intestinale letale, în special la pacienți vârstnici diagnosticați 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 gastro-intestinală în timpul terapiei cu Deferasirox SaneXcel. În caz de ulceratie sau hemoragie gastro-intestinală tratamentul cu Deferasirox SaneXcel trebuie întrerupt și trebuie începute cu promptitudine evaluarea suplimentară și tratamentul. Este necesară precauție la pacienții care utilizează Deferasirox SaneXcel concomitent cu substanțe cu potențial ulcerogen cunoscut, cum sunt AINS, corticosteroizi

sau bifosfonați cu administrare orală, pacienții cărora li se administrează concomitent anticoagulante și pacienții cu număr de trombocite sub 50000/mm³ (50 x 10⁹/l) (vezi pct. 4.5).

Afecțiuni cutanate

Pot să apară erupții cutanate în timpul tratamentului cu Deferasirox SaneXcel. Erupțiile cutanate 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 (SCAR), inclusiv sindrom Stevens-Johnson (SSJ) și necroliză epidermică toxică (NET) și reacție la medicament, însoțită de eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), care ar putea pune viața în pericol sau pot fi letale. Dacă se suspectează SCAR, administrarea de Deferasirox SaneXcel trebuie imediat întreruptă și nu trebuie reluată. La momentul prescrierii, pacienții trebuie sfătuiți cu privire la semnele și simptomele reacțiilor cutanate severe și trebuie monitorizați atent.

Reacții de hipersensibilitate

S-au raportat cazuri de reacții de hipersensibilitate grave (cum sunt anafilaxie și angioedem) la pacienții cărora li s-a administrat deferassirox, debutul reacțiilor apărând în majoritatea cazurilor în prima lună de tratament (vezi pct. 4.8). Dacă apar astfel de reacții, tratamentul cu Deferasirox SaneXcel trebuie întrerupt și trebuie instituit tratament medical adecvat. Din cauza riscului de apariție a șocului anafilactic, administrarea deferassirox 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 (diminuare a auzului) și oculare (opacifieri ale cristalinului) (vezi pct. 4.8). Astfel, înainte de începerea tratamentului și, după aceea, la intervale regulate (la interval de 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 agravare a acestor citopenii) și anemie agravată la pacienții cărora li s-a administrat deferassirox. Majoritatea acestor pacienți aveau tulburări hematologice preexistente, care sunt frecvent asociate cu probleme 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 plasmatice 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 feritinei sunt aproape de intervalul țintă. În cazul în care concentrația plasmatică a feritinei se situează constant sub 500 μg/l (în supraîncărcarea cu fier secundară transfuziilor de sânge) sau sub 300 μg/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 durată de până la 5 ani, creșterea și dezvoltarea sexuală a pacienților pediatrici tratați cu deferassirox 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 interval de 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 Deferasirox SaneXcel la pacienții cu supraîncărcare severă cu fier.

Excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat filmat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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

Interacțiuni cu alimente

În cazul administrării sub formă de comprimate filmate cu o masă bogată în grăsimi, C_{max} a Deferasirox SaneXcel a fost crescută (cu 29%) . Deferasirox poate fi administrat pe stomacul gol sau cu o masă ușoară, de preferință în același moment al zilei (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Substanțe care pot scădea expunerea sistemică la Deferasirox SaneXcel

Metabolizarea deferasirox 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) și a unui inductor UGT puternic, rifampicină (doze repetate de 600 mg/zi) a determinat o scădere a expunerii la deferasirox cu 44% (Î 90%: 37% - 51%). Prin urmare, utilizarea concomitentă de Deferasirox SaneXcel cu inducitori UGT puternici (de exemplu rifampicină, carbamazepină, fenitoină, fenobarbital, ritonavir) poate determina o scădere a eficacității Deferasirox SaneXcel. Trebuie monitorizată concentrația plasmatică a feritinei pacientului în timpul și după administrarea concomitentă, iar doza de Deferasirox SaneXcel trebuie ajustată dacă este necesar.

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

Interacțiuni cu midazolam și alte substanțe metabolizate de CYP3A4

Într-un studiu la voluntari sănătoși, administrarea concomitentă de deferasirox sub formă de comprimate pentru dispersie orală și midazolam (un substrat test al CYP3A4) a determinat scăderea expunerii la midazolam cu 17% (Î 90%: 8% - 26%). Din punct de vedere clinic, 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).

Interacțiuni 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 (Î 90% [2,03-2,63]) și, respectiv de 1,6 ori (Î 90% [1,42-1,84]). Întrucât nu a fost stabilită interacțiunea la doze de repaglinidă mai mari de 0,5 mg, utilizarea concomitentă de deferasirox și repaglinidă trebuie evitată. Dacă această utilizare concomitentă se dovedește necesară, trebuie să se efectueze monitorizarea atentă clinică și a glicemiei (vezi pct. 4.4). Nu se poate exclude o interacțiune între deferasirox și alte substraturi ale CYP2C8, cum este paclitaxel.

Interacțiuni 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/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% (Î 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 fier, 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 interacțiunii rămâne neclar. Dacă este posibil, trebuie efectuată evaluarea farmacocineticii (ASC, clearance) a dozei de test cu busulfan 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 Deferasirox SaneXcel în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

Deferasirox SaneXcel 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 Deferasirox SaneXcel.

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 Deferasirox SaneXcel.

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

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

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvent raportate reacții adverse în timpul tratamentului cronic cu deferasirox sub formă decompimate pentru dispersie orală, la pacienții adulți și pediatrici 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 de valori normale. S-au observat scăderi ale valorilor medii ale clearance-ului creatininei, atât la pacienții pediatrici, 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 ulteriori 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 (opacitatea cristalinului) și, de asemenea, se recomandă examinări anuale (vezi pct. 4.4).

Au fost raportate reacții adverse cutanate severe (SCAR), inclusiv sindrom Stevens-Johnson (SSJ), necroliză epidermică toxică (NET) și reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), în cazul utilizării de Deferasirox SaneXcel (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.

Tabelul 5

Tulburări hematologice și limfatice	
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 gastrointestinale	

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:	Perforație gastrointestinală ¹ , pancreatită acută ¹
Tulburări hepatobiliare	
Frecvente:	Concentrații plasmatice crescute ale transaminazelor hepatice
Mai puțin frecvente:	Hepatită, colelitiază
Cu frecvență necunoscută:	Insuficiență hepatică ^{1,2}
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Frecvente:	Erupție cutanată, prurit
Mai puțin frecvente:	Tulburări de pigmentare
Rare:	Reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)
Cu frecvență necunoscută:	Sindrom Stevens-Johnson ¹ , vasculită alergică ¹ , urticarie ¹ , eritem polimorf ¹ , alopecie ¹ , necroliză epidermică 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

¹Reacții 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.

²Au 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 utilizarea de 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 frecvențe înalte 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 meta-analize retrospective la 2102 pacienți adulți și pedriatici cu beta- talasemie, cu supraîncărcare cu fier secundară transfuziilor de sânge, tratați cu deferasirox forma farmaceutică 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 de 13,2% la pacienți adulți (Î 95%: -14,4% la -12,1%; n=935) și de 9,9% (Î 95%: -11,1% la -8,6%; n=1142) la pacienți pediatrici. 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/zi), diareea (9,1%), erupțiile cutanate (9,1%) și greața (7,3%) au fost cele mai frecvente reacții adverse cauzate de medicament. Au fost raportate concentrații plasmatiche anormale ale creatininei și valori anormale ale clearance-ului creatininei la 5,5%, respectiv 1,8% dintre pacienți. Creșterile concentrațiilor plasmatiche ale transaminazelor hepatice mai mari de 2 ori față de valoarea inițială și de 5 ori limita superioară a valorilor normale au fost raportate la 1,8% dintre pacienți.

Pacienți pediatrici

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 copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani, decât la pacienții mai în vârstă.

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

A fost raportată pancreatită acută, mai ales la copii 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

Agencia 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 timpurii de supradozaj acut sunt efecte 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 a tratamentului.

O doză unică, administrată în mod eronat, de 90 mg/kg 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 fier, codul ATC: V03AC03.

Mecanism de acțiune

Deferasirox este un chelator activ, cu administrare orală, foarte selectiv pentru fier (III). Este un ligand

tridentat, care leagă cu afinitate mare fierul, în proporție de 2:1. Deferasirox favorizează eliminarea fierului, în principal în materiile fecale. Deferasirox 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 deferassirox, 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 greutate corporală/zi.

Eficacitate și siguranță clinică

Au fost efectuate studii privind eficacitatea clinică a deferassirox sub forma farmaceutică de comprimate pentru dispersie orală (denumit mai jos „deferassirox”). Comparativ cu deferassirox comprimate pentru dispersie orală, doza de deferassirox 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 deferassirox la 411 pacienți adulți și adolescenți (cu vârsta ≥ 16 ani) și la 292 pacienți pediatrici (cu vârsta de 2 până la < 16 ani) cu supraîncărcare cronică cu fier secundară transfuziilor de sânge. Dintre pacienții copii și adolescenți, 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 [MDS], sindrom Diamond-Blackfan, anemie aplastică și alte anemii foarte rare).

Tratamentul zilnic cu deferassirox, forma farmaceutică de comprimate pentru dispersie orală, cu doze de 20 și 30 mg/kg, efectuat timp de un an la pacienți adulți și copii și adolescenți cu beta-talasemie, cărora li s-au 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). Deferassirox 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 a menținut concentrația hepatică de fier și concentrația plasmatică a feritinei și a indus 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 deferassirox 10-30 mg/kg și zi (forma farmaceutică de 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 deferassirox 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 masa uscată (mu) tratați cu deferassirox 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 masa uscată (mu) tratați cu deferassirox 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 deferassirox comprimate pentru dispersie orală.

Conform rezultatelor studiilor preclinice și clinice, a rezultat că deferasirox comprimate pentru dispersie orală ar putea fi la fel de activ ca deferoxamina atunci când este utilizat într-un raport al dozelor de 2:1 (adică o doză de deferasirox comprimate pentru dispersie orală reprezintă numeric jumătate din doza de deferoxamină). Pentru comprimatele filmate de deferasirox, se poate lua în considerare un raport de doză de 3:1 (adică o doză de comprimate filmate de deferasirox care este numeric o treime din doza de deferoxamină). Cu toate acestea, această recomandare de dozaj 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 ms, administrarea deferasirox 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 MDS (risc redus/intermediar-1) și supraîncărcare cronică cu fier secundară transfuziilor de sânge. Rezultatele acestui studiu sugerează faptul că există un impact negativ 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 MDS.

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 tolerabilitate al deferasirox la pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 2 și <6 ani, comparativ cu populația generală de pacienți adulți și pacienți pediatrici cu vârsta mai mare, inclusiv creșteri ale valorilor creatininemiei de >33% și peste limita normală superioară, 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 comprimate filmate și comprimate pentru dispersie orală, 173 pacienți adulți, adolescenți și copii, 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 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 acestuia și siguranța deferasirox formula granulară comparativ cu formula 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 fier (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% și 86,84% în brațul pacienților care au primit comprimate pentru dispersie orală, respectiv în brațul pacienților care au primit deferasirox 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 [ÎI 95%: -517,40, 174,36] pentru comprimate cu dispersie orală (DO) și 4,84 μ g/l [ÎI 95%: -333,58, 343,27] pentru formulele granulare, diferența dintre valorile medii [granule - DO] 176,36 μ g/l [ÎI 95%: -129,00, 481,72], valoarea $p=0,25$ în ambele cazuri). Studiul a concluzionat că eficacitatea tratamentului și complianța la tratament nu au fost diferite între brațele de tratament în care s-au administrat deferasirox granule și deferasirox comprimate pentru dispersie orală, la momente diferite în timp (24 și 48 săptămâni). Per total, profilul de siguranță a fost comparabil între formulele granulare și comprimatele pentru dispersie orală.

La pacienții cu sindroame de talasemie independentă de transfuziile de sânge și supraîncărcare cu fier, tratamentul cu deferasirox comprimate pentru dispersie orală a fost evaluat în cadrul unui studiu cu durată de 1 an, randomizat, dublu orb, placebo controlat. Studiul a comparat eficacitatea a două scheme de tratament diferite cu deferasirox comprimate pentru dispersie orală (doze inițiale de 5 și 10 mg/kg și zi, 55 pacienți în fiecare braț de tratament) și administrare de placebo (56 de pacienți). Studiul a inclus 145 de pacienți adulți și 21 de pacienți pediatrici. Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost modificarea concentrației hepatice de fier (CHF), de la valoarea inițială la 12 luni de tratament. Unul dintre criteriile secundare de evaluare a eficacității 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/zi, deferasirox 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 ms la pacienții tratați cu deferasirox comprimate pentru dispersie orală (doza inițială 10 mg/kg/zi) și a crescut cu 0,38 mg Fe/g ms la pacienții la care s-a administrat placebo ($p < 0,001$). În medie, concentrația plasmatică de feritină a scăzut cu 222,0 $\mu\text{g/l}$ la pacienții tratați cu deferasirox comprimate pentru dispersie orală (doza inițială 10 mg/kg/zi) și a crescut cu 115 $\mu\text{g/l}$ la pacienții la care s-a administrat placebo ($p < 0,001$).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Deferasirox sub formă de comprimate filmate demonstrează o biodisponibilitate mai mare, comparativ cu cea a deferasirox sub formă de comprimate pentru dispersie orală. După ajustarea concentrației, forma farmaceutică de comprimat filmat (concentrație 360 mg) a fost echivalentă cu forma farmaceutică de comprimat pentru dispersie orală (concentrație de 500 mg) în ceea ce privește valoarea ariei de sub curba concentrației plasmatică în funcție de timp (ASC), în condiții de repaus alimentar. C_{max} a crescut cu 30% (ÎI 90%: 20,3% - 40,0%); cu toate acestea, o analiză clinică a expunerii/răspunsului nu a evidențiat niciun efect clinic relevant al unei astfel de creșteri.

Absorbție

Deferasirox (forma farmaceutică de comprimate pentru dispersie orală) este absorbit după administrare orală, cu o valoare a mediană 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 obținută după doza administrată intravenos. Biodisponibilitatea absolută a formei farmaceutice de comprimate filmate nu a fost determinată. Biodisponibilitatea deferasirox sub forma farmaceutică de comprimate filmate a fost cu 36% mai mare decât cea a deferasirox sub forma farmaceutică de comprimate pentru dispersie orală.

Un studiu privind efectul alimentelor, care a implicat administrarea comprimatelor filmate unor voluntari sănătoși în condiții de repaus alimentar și cu o masă cu conținut scăzut de lipide (conținut de lipide $< 10\%$ din calorii) sau cu conținut ridicat de lipide (conținut de lipide $> 50\%$ din calorii), ASC și C_{max} au scăzut ușor după o masă cu conținut scăzut de lipide (cu 11% și, respectiv, 16%). După o masă bogată în lipide, ASC și C_{max} au crescut (cu 18% și, respectiv, 29%). Creșterile C_{max} determinate de modificarea formei farmaceutice și induse de o masă bogată în lipide pot fi aditive și, prin urmare, se recomandă ca deferasirox sub forma farmaceutică de comprimate filmate să fie administrat fie pe stomacul gol, 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

Glucuronoconjugarea este principala cale de metabolizare a deferasirox, urmată de excreția biliară. Este probabil să aibă loc deconjugarea glucuronoconjugatilor 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).

Deferasirox este, în principal, glucuronoconjugat pe calea UGT1A1 și, într-o mai mică măsură, pe

calea UGT1A3. Metabolizarea (oxidativă) catalizată de CYP450 a deferasirox-ului pare să aibă importanță minoră la om (aproximativ 8%). *In vitro*, nu s-a observat inhibarea metabolizării deferasirox de către hidroxiuree.

Eliminare

Deferasirox și metaboliții săi sunt excretați, în principal, în materiile fecale (84% din doză). Excreția renală a deferasirox 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 deferasirox.

Liniaritate/Non-liniaritate

La starea de echilibru, valorile C_{max} și $ASC_{0-24 h}$ ale deferasirox 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 deferasirox 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 deferasirox la vârstnici (cu vârsta de 65 ani sau mai mult).

Insuficiența renală sau hepatică

Nu s-a studiat profilul farmacocinetic al deferasirox la pacienții cu insuficiență renală. Profilul farmacocinetic al deferasirox 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 subiecți cu insuficiență hepatică ușoară (Child- Pugh clasa A) și cu 76% la subiecți cu insuficiență hepatică moderată (Child- Pugh clasa B), comparativ cu pacienții cu funcție hepatică normală. C_{max} medie a deferasirox 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 șobolanii fără supraîncărcare cu fier. Nu s-au observat asemenea efecte la șobolanii cu supraîncărcare anterioară cu

fer. Deferasirox nu a fost carcinogen atunci când a fost administrat la șobolani în cadrul unui studiu cu durată de 2 ani și la șoareci heterozigoți transgenici p53+/- în cadrul unui studiu cu durată de 6 luni.

Potențialul de toxicitate asupra funcției de reproducere a fost evaluat la șobolan și iepure. Deferasirox nu a fost teratogen, dar a determinat la șobolan 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 fer. Deferasirox nu a determinat alte efecte asupra fertilității sau funcției de reproducere.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Polisorbat 80
Povidonă K 30
Crospovidonă (tip A)
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Talc
Stearat de magneziu
Celuloză microcristalină
Stearil fumarat de sodiu

Film:

Hipromeloză
Dioxid de titan (E 171),
Polidextroză
Talc
Maltodextrină
Trigliceride cu lanț mediu
FD&C blue#2/ 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 transparente din PVC-PVDC/Al

Mărimi de ambalaj: cutii cu 30 și 90 de comprimate filmate.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu cerințele locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

J.J.Bishop Health a.s.
Rybná 682/14
110 00 Prague 1
Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16766/2026/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări – Iulie 2026

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2026.