

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Defloxol 90 mg comprimate filmate
Defloxol 180 mg comprimate filmate
Defloxol 360 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Defloxol 90 mg comprimate filmate
Fiecare comprimat filmat conține deferasirox 90 mg.

Defloxol 180 mg comprimate filmate
Fiecare comprimat filmat conține deferasirox 180 mg.

Defloxol 360 mg comprimate filmate
Fiecare comprimat filmat conține deferasirox 360 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Defloxol 90 mg comprimate filmate
Comprimate filmate ovale, biconvexe, cu margini rotunjite, de culoare albastru deschis, gravate cu „90” pe o față, cu următoarele dimensiuni: lungime 11,0±0,1 mm, lățime 4,4±0,1 mm și grosime 3,5±0,2 mm.

Defloxol 180 mg comprimate filmate
Comprimate filmate ovale, biconvexe, cu margini rotunjite, de culoare albastru, gravate cu „180” pe o față, cu următoarele dimensiuni: lungime 14,2±0,2 mm, lățime 5,6±0,2 mm și grosime 4,2±0,3 mm.

Defloxol 360 mg comprimate filmate
Comprimate filmate ovale, biconvexe, cu margini rotunjite, de culoare albastru închis, gravate cu „360” pe o față, cu următoarele dimensiuni: lungime 17,3±0,2 mm, lățime 6,9±0,2 mm și grosime 5,4±0,3 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

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

- la pacienții copii și adolescenți cu beta-talasemie majoră, cu supraîncărcare cronică cu fer, 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 fer, secundară transfuziilor de sânge ocazionale (< 7 ml masă eritocitară/kg și lună), cu vârsta de 2 ani sau mai mult,
- la pacienții adulți, adolescenți și copii cu alte tipuri de anemie, cu vârsta de 2 ani sau mai mult.

De asemenea, Defloxol este indicat pentru tratamentul supraîncărcării cronice cu fer 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 această vârstă.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Defloxol trebuie inițiat și continuat de medici cu experiență în tratamentul supraîncărcării cronice cu fer.

Doze

Supraîncărcarea cronică cu fer 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 fer (de exemplu concentrația serică de feritină > 1000 $\mu\text{g/l}$). Dozele (exprimate în mg/kg) trebuie calculate și rotunjite la cea mai apropiată valoare a unui comprimat întreg.

Obiectivele tratamentului de chelare a ferului sunt eliminarea cantității de fer administrate în transfuzii și, dacă este cazul, reducerea încărcării cu fer existente.

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).

Deferasirox sub formă de comprimate filmate demonstrează o biodisponibilitate mai mare, comparativ cu cea a deferasirox sub formă de comprimate pentru dispersie orală (vezi pct. 5.2). În cazul trecerii de la comprimate pentru dispersie orală la comprimate filmate, doza de comprimate filmate trebuie să fie cu 30% mai mică decât doza de comprimate pentru dispersie orală, rotunjită la un comprimat întreg.

Dozele corespondente pentru formele farmaceutice diferite sunt prezentate în tabelul de mai jos.

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

	Comprimate filmate	Transfuzii	Feritină plasmatică
Doza inițială	14 mg/kg și zi	După 20 unități (aproximativ 100 ml/kg) de ME	sau $> 1\ 000$ $\mu\text{g/l}$

Doze inițiale	21 mg/kg și zi	>14 ml/kg/lună de	
alternative		ME (aproximativ >4 unități/lună pentru un adult)	
	7 mg/kg și 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			500-1 000 μg/l
Treaptă de ajustare (la interval de 3-6 luni)	Creștere		>2 500 μg/l
	3,5-7 mg/kg și zi Până la 28 mg/kg și zi		
	Scădere		<2 500 μg/l
	3,5-7 mg/kg și zi La pacienții tratați cu doze >21 mg/kg și zi		
	-Când se atinge valoarea-țintă		500-1 000 μg/l
Doza maximă	28 mg/kg și zi		
Se va avea în vedere întreruperea tratamentului			<500 μg/l

Doza inițială

Doza zilnică inițială recomandată de deferasirox comprimate filmate este 14 mg/kg.

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

Poate fi avută în vedere administrarea unei doze zilnice inițiale de 7 mg/kg la pacienții care nu necesită reducerea concentrațiilor de fer din organism și cărora li se administrează, de asemenea, mai puțin de 7 ml masă eritocitară/kg și 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 deferoxamină, controlați adecvat, trebuie avută în vedere administrarea unei doze inițiale de deferasirox sub formă de comprimate filmate care reprezintă, numeric, o treime din doza de deferoxamină (de exemplu un pacient cărui i se administrează 40 mg deferoxamină/kg și zi timp de 5 zile pe săptămână (sau o cantitate echivalentă) poate fi trecut la o doză zilnică inițială de 14 mg deferasirox comprimate filmate/kg și 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 plasmatică a feritinei în fiecare lună și ajustarea dozei de deferasirox, dacă este necesar, la interval de 3 până la 6 luni, pe baza tendinței de evoluție a concentrației plasmatică a feritinei. Ajustările dozei pot fi efectuate în trepte de 3,5 până la 7 mg/kg și vor fi adaptate răspunsului terapeutic individual al fiecărui pacient și obiectivelor terapeutice (menținerea sau reducerea încărcării cu fer). La pacienții care nu sunt controlați în mod adecvat cu doza 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 din studii clinice efectuate cu deferasirox sub formă de comprimate pentru dispersie orală utilizat la doze de peste 30 mg/kg este limitată în prezent (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, 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 de 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 de 3,5 până la 7 mg/kg, pentru menținerea nivelurilor 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 avută în vedere întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Sindroame de talasemie independentă de transfuziile de sânge

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

Deferasirox sub formă de comprimate filmate demonstrează o biodisponibilitate mai mare, comparativ cu cea a deferasirox sub formă de comprimate pentru dispersie orală (vezi pct. 5.2). În cazul trecerii de la comprimate pentru dispersie orală la comprimate filmate, doza de comprimate filmate trebuie să fie cu 30% mai mică decât doza de comprimate pentru dispersie orală, rotunjită la un comprimat întreg.

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 și zi	\geq 5 mg Fe/g ms	sau $>$ 800 μg/l
Monitorizare			Lunar
Trepte de ajustare (la interval de 3-6 luni)	Creștere 3,5-7 mg/kg și zi	\geq 7 mg Fe/g ms	$>$ 2 000 μg/l
	Scădere 3,5-7 mg/kg și zi	$<$ 7 mg Fe/g ms	\leq 2 000 μg/l

Doza maximă	14 mg/kg și zi		
	7 mg/kg și zi		
	La adulți La pacienți copii și adolescenți	neevaluat	și ≤2 000 μg/l
Întreruperea tratamentului		<3 mg Fe/g ms	sau <300 μg/l
Readministrarea tratamentului		Nerecomandată	

*CHF este metoda preferată de determinare a supraîncărcării cu fer

Doza inițială

Doza zilnică inițială recomandată de deferasirox 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 mu 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 peste 14 mg/kg nu sunt recomandate, deoarece nu există experiență cu doze peste acest nivel la pacienți cu sindroame de talasemie independentă de transfuzii.

La pacienții cărora nu li s-a evaluat CHF, iar feritina plasmatică este $\leq 2000 \mu\text{g/l}$, doza 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 mu sau feritina plasmatică este $\leq 2000 \mu\text{g/l}$.

Încetarea tratamentului

Odată atinsă o concentrație satisfăcătoare de fer în organism (CHF < 3 mg Fe/g mu 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 fer, după atingerea unei concentrații satisfăcătoare de fer în organism și, prin urmare, reluarea tratamentului nu poate fi recomandată.

Grupe speciale de 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 fer secundară transfuziilor de sânge:

Recomandările privind dozele pentru copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și 17 ani, cu supraîncărcare de fer, 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 greutateii corporale a pacienților copii și adolescenți atunci când se calculează doza. La copii cu supraîncărcare de fer, 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 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 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 utilizarea este contraindicată la pacienții cu o valoare estimată a clearance-ului creatininei < 60 ml/minut (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Insuficiență hepatică

Deferasirox 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 % (vezi pct. 4.4 și 5.2), iar deferasirox 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 puțină 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 în condiții de repaus alimentar 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 ferului, 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 și lună sau <2 unități/lună pentru un adult). Deși nu s-a observat o creștere a incidenței reacțiilor adverse renale după creșterea dozei de deferasirox sub formă de 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 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 (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 acidoza metabolică, 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 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 acidoza 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 3 Ajustarea dozelor și întreruperea tratamentului pentru monitorizare renală

	Creatinină serică		Clearance-ul creatininei
Înainte începerii tratamentului	De două ori (2x)	și	O dată (1x)
Contraindicat			<60 ml/min
Monitorizare		și	
- Prima lună după începerea tratamentului sau modificarea dozei (inclusiv trecerea de la formă la alta)	Săptămânal		Săptămânal
- Ulterior	Lunar	și	Lunar
Scăderea dozei zilnice cu 7 mg/kg și zi (forma de 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	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 și copii și adolescenți	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 valori anormale ale marker-ilor funcției renale tubulare și/sau conform indicațiilor clinice:

- Proteinurie (trebuie efectuat un test înaintea tratamentului și, ulterior, lunar)
- Glicozurie la pacienți nediabeteici 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 copiii și adolescenții 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
- 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. 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 afecțiuni coexistente grave, care includ afecțiuni hepatice cronice preexistente (incluzând ciroză hepatică și hepatită C) și insuficiență multiplă de organ. 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 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 la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C) (vezi pct. 5.2).

Tabelul 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 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 markeri ai funcției renale (cum sunt glicozuria la pacienții fără diabet zaharat și concentrațiile plasmatic reduse ale potasiului, fosfatului, magneziului sau uraților, fosfaturia, aminoaciduria)	La nevoie.
Transaminaze plasmatic, 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 reacțiilor adverse, efectul benefic al deferasirox poate fi limitat și inferior riscurilor. În consecință, tratamentul cu deferasirox 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 trebuie monitorizat atent pentru a se identifica reacțiile adverse și a se urmări încărcarea cu fer la copii și adolescenții. În plus, înainte de a trata cu deferasirox copiii cu supraîncărcare cu fer 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 ulcerări 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 raportări privind apariția ulcerelor, complicate de perforație la nivel digestiv. De asemenea, au fost raportate hemoragii gastrointestinale letale, în special la pacienți vârstnici cu afecțiuni hematologice maligne și/sau număr redus de trombocite. Medicii și pacienții trebuie să fie permanent atenți la apariția semnelor și simptomelor de ulcerare și hemoragie

gastrointestinală în timpul terapiei cu deferasirox. În caz de ulcer gastrointestinal sau hemoragie, tratamentul cu deferasirox trebuie întrerupt și trebuie să înceapă cu promptitudine evaluarea suplimentară și tratamentul. Este necesară precauție la pacienții care utilizează deferasirox 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/mm³ (50 x 10⁹/l) (vezi pct. 4.5).

Afecțiuni cutanate

Pot să apară erupții cutanate în timpul tratamentului cu deferasirox. 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 deferasirox 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 deferasirox trebuie întrerupt și trebuie instituit tratament medical adecvat. Din cauza riscului de apariție a șocului anafilactic, administrarea deferasirox 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 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 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 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 motive

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 de feritină sunt aproape de intervalul țintă. În cazul în care concentrația plasmatică a feritinei scade constant sub 500 μg/l (în supraîncărcarea cu fer 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 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 fer, 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 cu fer severe.

Trebuie monitorizată funcția cardiacă în timpul tratamentului de lungă durată cu deferasirox la pacienții cu supraîncărcare cu fer severă.

Excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, 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 fer. Prin urmare, acesta nu trebuie administrat în asociere cu alți chelatori de fer (vezi pct. 4.3).

Interacțiuni cu alimente

C_{max} a deferasirox sub formă de comprimate filmate a crescut (cu 29%) atunci când a fost administrat împreună cu alimente cu conținut ridicat de grăsimi. Prin urmare, deferasirox sub formă de 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 deferasirox depinde de enzimele UGT. În cadrul unui studiu la voluntari sănătoși, administrarea concomitentă de deferasirox (doză unică de 30 mg/kg, forma 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 cu inducitori UGT puternici (de exemplu rifampicină, carbamazepină, fenitoină, fenobarbital, ritonavir) poate determina o scădere a eficacității deferasirox. Trebuie monitorizată concentrația plasmatică a feritinei pacientului în timpul și după administrarea concomitentă, iar doza de deferasirox trebuie ajustată dacă este necesar.

Colestiramina a redus semnificativ expunerea la deferasirox în cadrul unui studiu farmacologic pentru stabilirea gradului 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 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%). În clinică, acest efect ar putea fi mai pronunțat. Ca urmare, din cauza unei posibile scăderi a eficacității, este necesară precauție atunci când deferasirox este administrat 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, deferasirox sub formă 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 în cazul dozelor 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 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 și zi, forma 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} în cazul administrării 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 deferasiroxul 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 sub formă de 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), corticosteroizii sau bifosfonații 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) în cazul utilizării unei doze test de 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 nu este cunoscut.

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

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

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 Defloxol.

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

Defloxol are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții care prezintă amețeală, reacție adversă mai puțin frecventă, 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, adolescenți și copii 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 fer, 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 parametri 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).

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 reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse sunt prezentate 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: Reacții adverse

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 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:	Perforație gastrointestinală ¹ , pancreatită acută ¹
Hepatobiliary disorders	
Frecvente:	Valori serice 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 preexistente. Similar tratamentului cu alți chelatori ai ferului, 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 fer, secundară transfuziilor de sânge

În cadrul unei metaanalize retrospective la 2102 pacienți adulți, adolescenți și copii cu betatalasemie, cu supraîncărcare cu fer 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 de 13,2% la pacienții adulți (ÎÎ 95%: -14,4% la -12,1%; n=935) și de 9,9% (ÎÎ 95%: -11,1% la -8,6%; n=1142) la pacienții 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 fer (deferasirox sub formă de 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 peste limita superioară a valorilor normale 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 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 tratată 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 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 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 oprirea 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

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

Efecte farmacodinamice

Într-un studiu privind echilibrul metabolic al ferului la pacienții adulți cu talasemie cu supraîncărcare cu fer, administrarea deferasirox, în doze zilnice de 10, 20 și 40 mg/kg (forma 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 deferasirox sub formă de comprimate pentru dispersie orală.

S-a studiat administrarea deferasirox 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 fer, 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, sindrom Diamond-Blackfan, anemie aplastică și alte anemii foarte rare).

Tratamentul zilnic 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 s-au efectuat frecvent transfuzii a determinat reduceri ale parametrilor concentrației totale de fer din organism; concentrația hepatică de fer 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 fer excretată: aport de fer au fost de 1,02 (indicând echilibrul net al ferului) și, respectiv de 1,67 (indicând eliminarea netă a ferului). Deferasirox a indus răspunsuri similare la pacienții cu supraîncărcare cu fer, cu alte tipuri de anemie. Administrarea de doze zilnice de 10 mg/kg (forma de comprimate pentru dispersie orală) timp de un an a menținut valorile concentrației hepatice de fer și concentrației plasmaticice a feritinei și a indus un echilibru net al ferului 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 fer, indicând faptul că tendința de evoluție a concentrației plasmaticice 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 de comprimate pentru dispersie orală) timp de 1

an poate reduce, de asemenea, cantitatea de fer depozitată la nivelul cordului (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 fer, secundară transfuziilor nu a demonstrat non-inferioritatea deferasirox sub formă de 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 ferului ≥ 7 mg Fe/g mu 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 obținut criteriile de noninferioritate. Cu toate acestea, la pacienții cu concentrații hepatice ale ferului < 7 mg Fe/g mu 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 vârsta 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 al dozelor de 3:1 (și anume, 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 ferului ≥ 7 mg Fe/g mu, 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 ferului și a concentrației plasmatică a feritinei comparabile cu cele obținute la pacienții cu beta-talasemie.

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 deferasirox 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 serice ale alanin aminotransferazei (ALT) de peste 5 ori limita superioară a valorilor normale (4,3%). Au fost raportate evenimente unice de creștere a valorilor serice ale 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, 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.

La pacienții cu sindroame de talasemie independentă de transfuziile de sânge și supraîncărcare cu fer, 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 braț 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 fer (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 fer din organism. În medie, concentrația hepatică de fer a scăzut cu 3,80 mg Fe/g mu 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 mu 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 sub formă de comprimate pentru dispersie orală (doza inițială 10 mg/kg și 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, 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 medie (ASC) 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 ale unei astfel de creșteri.

Absorbție

Deferasirox (forma 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 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 de comprimate filmate. Biodisponibilitatea deferasirox sub formă de comprimate filmate a fost cu 36% mai mare decât cea a deferasirox sub formă de comprimate pentru dispersie orală.

Un studiu privind efectul alimentelor, care a implicat administrarea comprimatelor 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 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 administrate și de efectul mesei cu conținut crescut 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

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 reducerea 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 deferasiroxului 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 $ASC_{0-24ore}$ 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

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.

Vârșnici

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 plasmatiche 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 subiecți cu funcție hepatică normală. C_{max} medie a deferasirox la subiecți 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 cristalinelor (cataractă). Rezultate similare s-au constatat la animalele nou-născute și foarte tinere. Se consideră că toxicitatea renală apare, în principal, ca urmare a curenței de fer la animalele care nu au avut anterior supraîncărcare cu fer.

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 fer. 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 șobolani și iepuri. Deferasirox 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 fer. Deferasirox nu a determinat alte efecte asupra fertilității sau funcției de reproducere.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Polisorbat 80

Povidonă

Crospovidonă

Celuloză microcristalină (E460)

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Talc

Stearil fumarat de sodiu

Stearat de magneziu

Film

Hipromeloză

Dioxid de titan

Polidextroză

Talc

Maltodextrină

Trigliceride cu lanț mediu

Lac de aluminiu indigo carmin (E132)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

36 de luni.

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.

Cutii cu blistere conținând 30 sau 90 comprimate filmate sau ambalaj multiplu conținând 300 (10 cutii a câte 30) 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 reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Egis Pharmaceuticals PLC
Keresztúri út 30-38, 1106 Budapesta,
Ungaria

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14307/2022/01-03
14308/2022/01-03
14309/2022/01-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Februarie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2022