

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

FER-OUT 125 mg διασπειρόμενα δισκία

FER-OUT 250 mg διασπειρόμενα δισκία

FER-OUT 500 mg διασπειρόμενα δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε διασπειρόμενο δισκίο FER-OUT 125 mg περιέχει 125 mg δεφερασιρόξης.

Κάθε διασπειρόμενο δισκίο FER-OUT 250 mg περιέχει 250 mg δεφερασιρόξης.

Κάθε διασπειρόμενο δισκίο FER-OUT 500 mg περιέχει 500 mg δεφερασιρόξης.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:

Κάθε διασπειρόμενο δισκίο 125 mg περιέχει 109,82 mg λακτόζη (ως λακτόζη μονοϋδρική)

Κάθε διασπειρόμενο δισκίο 250 mg περιέχει 219,63 mg λακτόζη (ως λακτόζη μονοϋδρική)

Κάθε διασπειρόμενο δισκίο 500 mg περιέχει 439,25 mg λακτόζη (ως λακτόζη μονοϋδρική)

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων βλ. παράγραφο 6.1

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διασπειρόμενα δισκία

Υπόλευκα, στρογγυλά, με λοξοτομημένη ακμή, επίπεδα δισκία περίπου 12 mm x 3,7 mm, εγχαραγμένα με το «D» στο άνω τμήμα και το «125» στο κάτω τμήμα της μίας πλευράς, ενώ η άλλη πλευρά είναι κενή.

Υπόλευκα, στρογγυλά, με λοξοτομημένη ακμή, επίπεδα δισκία περίπου 15 mm x 4,7 mm, εγχαραγμένα με το «D» στο άνω τμήμα και το «250» στο κάτω τμήμα της μίας πλευράς ενώ η άλλη πλευρά είναι κενή.

Υπόλευκα, στρογγυλά, με λοξοτομημένη ακμή, επίπεδα δισκία περίπου 20 mm x 5,4 mm, εγχαραγμένα με το «D» στο άνω τμήμα και το «500» στο κάτω τμήμα της μίας πλευράς ενώ η άλλη πλευρά είναι κενή.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το FER-OUT ενδείκνυται για τη θεραπεία της χρόνιας υπερφόρτωσης σιδήρου, λόγω συχνών μεταγγίσεων αίματος (≥ 7 ml/kg/μήνα συμπτωμένων ερυθροκυττάρων) σε ασθενείς με μείζονα β- μεσογειακή αναιμία, ηλικίας 6 ετών και άνω.

Το FER-OUT ενδείκνυται επίσης για τη θεραπεία της χρόνιας υπερφόρτωσης σιδήρου λόγω μεταγγίσεων αίματος, όταν η θεραπεία με δεφεροξαμίνη αντενδείκνυται ή είναι ανεπαρκής στις ακόλουθες ομάδες ασθενών:

- σε παιδιατρικούς ασθενείς με μείζονα β-μεσογειακή αναιμία, με χρόνια υπερφόρτωση σιδήρου λόγω συχνών μεταγγίσεων αίματος (≥ 7 ml/kg/μήνα συμπτωμένων ερυθροκυττάρων) ηλικίας 2 έως 5 ετών,
- σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς με μείζονα β-μεσογειακή αναιμία, με υπερφόρτωση σιδήρου λόγω μη συχνών μεταγγίσεων αίματος (< 7 ml/kg/μήνα συμπτωμένων ερυθροκυττάρων), ηλικίας 2 ετών και άνω,
- σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς με άλλους τύπους αναιμίας ηλικίας 2 ετών και άνω.

Το FER-OUT ενδείκνυται επίσης για τη θεραπεία της χρόνιας υπερφόρτωσης σιδήρου που απαιτεί θεραπεία με χηλικό παράγοντα, όταν η θεραπεία με δεφεροξαμίνη αντενδείκνυται ή είναι ανεπαρκής σε ασθενείς με μη-εξαρτώμενα από μετάγγιση σύνδρομα μεσογειακής αναιμίας, ηλικίας 10 ετών και άνω.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με το FER-OUT θα πρέπει να ξεκινά και να παρακολουθείται από ιατρούς με εμπειρία στη

θεραπεία της χρόνιας υπερφόρτωσης με σίδηρο.

Δοσολογία

Υπερφόρτωση με σίδηρο λόγω μεταγγίσεων

Συνιστάται η θεραπεία να ξεκινά μετά τη μετάγγιση περίπου 20 μονάδων (περίπου 100 ml/kg) συμπυκνωμένων ερυθροκυττάρων (PRBC) ή όποτε υπάρχει ένδειξη από την κλινική παρακολούθηση ότι υπάρχει χρόνια υπερφόρτωση σιδήρου (π.χ. φερριτίνη ορού >1.000 µg/l). Οι δόσεις (σε mg/kg) θα πρέπει να υπολογίζονται και να στρογγυλοποιούνται στο αμέσως επόμενο πλήρες δισκίο.

Οι στόχοι της χηλικής θεραπείας σιδήρου είναι η απομάκρυνση της ποσότητας του χορηγούμενου σιδήρου με τις μεταγγίσεις και, εάν είναι απαραίτητο, η μείωση του ήδη υπάρχοντος φορτίου σιδήρου.

Σε περίπτωση αλλαγής από επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία/κοκκία σε διασπειρόμενα δισκία, η δόση των διασπειρόμενων δισκίων θα πρέπει να είναι 40% υψηλότερη από τη δόση των επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων/κοκκίων, στρογγυλοποιημένη προς το πλησιέστερο ολόκληρο δισκίο.

Η αντιστοιχία δόσεων για τις διαφορετικές φαρμακοτεχνικές μορφές παρουσιάζεται στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 1: Συνιστώμενες δόσεις σε υπερφόρτωση σιδήρου λόγω μεταγγίσεων

	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία/κοκκία	Διασπειρόμενα δισκία	Μεταγγίσεις	Φερριτίνη Ορού
Δόση έναρξης	14 mg/kg/ημέρα	20 mg/kg/ημέρα	Μετά από 20 μονάδες (περίπου 100 ml/kg) PRBC	>1.000 µg/l
Εναλλακτικές δόσεις έναρξης	21 mg/kg/ημέρα	30 mg/kg/ημέρα	>14 ml/kg/μήνα PRBC (περίπου >4 μονάδες/μήνα για έναν ενήλικα)	
	7 mg/kg/ημέρα	10 mg/kg/ημέρα	<7 ml/kg/μήνα PRBC (περίπου <2 μονάδες/μήνα για έναν ενήλικα)	
Για ασθενείς καλά ελεγχόμενους υπό δεφεροξαμίνη	Ένα τρίτο της δόσης της δεφεροξαμίνης	Μισή δόση της δεφεροξαμίνης		
Παρακολούθηση				Μηνιαία
Εύρος-στόχος				500-1.000 µg/l
Βήματα Προσαρμογής (Κάθε 3-6 μήνες)	Αύξηση			
	3,5 - 7 mg/kg/ ημέρα	5-10 mg/kg/ ημέρα		>2,500 µg/l
	Έως 28 mg/kg/ ημέρα	Έως 40 mg/kg/ ημέρα		

Μείωση			
	3,5 - 7 mg/kg/ ημέρα	5-10 mg/kg/ ημέρα	<2.500 µg/l
	Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με δόσεις >21 mg/kg/ ημέρα	Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με δόσεις >30 mg/kg/ ημέρα	
	- Όταν επιτευχθεί ο στόχος		500-1.000 µg/l
Μέγιστη δόση	28 mg/kg/day	40 mg/kg/day	
Εξετάστε το ενδεχόμενο διακοπής			<500 µg/l

Δόση έναρξης

Η συνιστώμενη αρχική ημερήσια δόση του FER-OUT διασπειρόμενα δισκία είναι 20 mg/kg σωματικού βάρους.

Για τους ασθενείς που λαμβάνουν περισσότερα από 14 ml/kg/μηνιαίως συμπυκνωμένων ερυθροκυττάρων (περίπου >4 μονάδες /μηνιαίως για έναν ενήλικα) και στους οποίους απαιτείται ελάττωση των αυξημένων επιπέδων σιδήρου στον οργανισμό, μία αρχική ημερήσια δόση της τάξης των 30 mg/kg μπορεί να εξετασθεί.

Για τους ασθενείς που λαμβάνουν λιγότερα από 7 ml/kg/μηνιαίως συμπυκνωμένων ερυθροκυττάρων (περίπου <2 μονάδες /μηνιαίως για έναν ενήλικα) και στους οποίους δεν απαιτείται ελάττωση των επιπέδων σιδήρου στον οργανισμό, μία αρχική ημερήσια δόση της τάξης των 10 mg/kg μπορεί να εξετασθεί. Η ανταπόκριση του ασθενούς πρέπει να παρακολουθείται και θα πρέπει να εξετάζεται ενδεχόμενη αύξηση της δόσης εάν δεν επιτευχθεί επαρκής αποτελεσματικότητα (βλ. παράγραφο 5.1).

Για τους ασθενείς οι οποίοι ήδη ρυθμίζονται καλά με τη θεραπεία υπό δεφεροξαμίνη, μία δόση έναρξης διασπειρόμενων δισκίων FER-OUT, η οποία αριθμητικά είναι η μισή δόση της δεφεροξαμίνης, θα μπορούσε να εξετασθεί (π.χ. ένας ασθενής που λαμβάνει 40 mg/kg/ημερησίως δεφεροξαμίνης για 5 ημέρες εβδομαδιαίως (ή ισοδύναμη) θα μπορούσε να μετατεθεί προς μία αρχική ημερήσια δόση της τάξης των 20 mg/kg/ημερησίως διασπειρόμενων δισκίων FER-OUT). Όταν αυτό οδηγήσει σε ημερήσια δόση μικρότερη των 20 mg/kg σωματικού βάρους, η ανταπόκριση του ασθενούς πρέπει να παρακολουθείται και θα πρέπει να εξετάζεται ενδεχόμενη αύξηση της δόσης εάν δεν επιτευχθεί επαρκής αποτελεσματικότητα (βλ. παράγραφο 5.1).

Προσαρμογή της δόσης

Συνιστάται παρακολούθηση της φερριτίνης ορού κάθε μήνα και προσαρμογή της δόσης του FER-OUT, εάν απαιτείται, κάθε 3 έως 6 μήνες με βάση την τάση που ακολουθεί η φερριτίνη ορού. Προσαρμογές της δόσης, της τάξης των 5 έως 10 mg/kg μπορεί να γίνουν σταδιακά και θα προσαρμόζονται αναλόγως της ατομικής

απόκρισης του ασθενούς και των θεραπευτικών στόχων (διατήρηση ή μείωση του φορτίου σιδήρου). Σε ασθενείς που δεν ρυθμίζονται επαρκώς με δόσεις των 30 mg/kg (π.χ. επίπεδα φερριτίνης ορού σταθερά άνω των 2.500 µg/l και χωρίς να παρουσιάζεται τάση μείωσής τους με την πάροδο του χρόνου), θα πρέπει να εξεταστούν δόσεις μέχρι 40 mg/kg. Η διαθεσιμότητα μακροχρόνιων στοιχείων αποτελεσματικότητας και ασφάλειας με διασπειρόμενα δισκία δεφερασιρόξης χορηγούμενης σε δόσεις υψηλότερες των 30 mg/kg είναι προς το παρόν περιορισμένη (παρακολούθηση 264 ασθενών για περίπου 1 χρόνο μετά από κλιμάκωση της δοσολογίας). Εάν επιτυγχάνεται μόνο πολύ φτωχός έλεγχος αιμοσιδήρωσης σε δόσεις έως 30 mg/kg, μια περαιτέρω αύξηση (έως το μέγιστο των 40 mg/kg) μπορεί να μην επιτύχει ικανοποιητικό έλεγχο και να χρειαστεί να εξετασθούν εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές. Εάν δεν επιτευχθεί ικανοποιητικός έλεγχος σε δόσεις υψηλότερες των 30 mg/kg, η θεραπεία σε αυτές τις δοσολογίες δεν θα πρέπει να συνεχιστεί και εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές θα πρέπει να εξετάζονται, εάν είναι δυνατόν. Δόσεις άνω των 40 mg/kg δεν συνιστώνται λόγω της περιορισμένης εμπειρίας με δόσεις πάνω από αυτό το επίπεδο.

Σε ασθενείς υπό θεραπεία με δόσεις υψηλότερες των 30 mg/kg, όταν επιτυγχάνεται ο έλεγχος θα πρέπει να εξετάζονται μειώσεις της δοσολογίας κατά 5 έως 10 mg/kg (π.χ. επίπεδα φερριτίνης ορού επίμονα χαμηλότερα των 2.500 µg/l με τάση μείωσης με τον χρόνο). Σε ασθενείς των οποίων το επίπεδο φερριτίνης ορού έχει επιτύχει τον στόχο (συνήθως μεταξύ 500 και 1.000 µg/l), θα πρέπει να εξετασθούν μειώσεις δόσεων κατά 5 έως 10 mg/kg, με στόχο τη διατήρηση των επιπέδων της φερριτίνης ορού στο επιθυμητό εύρος τιμών. Αν η φερριτίνη ορού μειώνεται σταθερά κάτω από 500 µg/l, τότε θα πρέπει να εξεταστεί διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Μη-εξαρτώμενα από μετάγγιση σύνδρομα μεσογειακής αναιμίας

Η θεραπεία με χηλικό παράγοντα θα πρέπει να ξεκινά μόνο εφόσον στοιχειοθετείται υπερφόρτωση με σίδηρο (συγκέντρωση σιδήρου στο ήπαρ [LIC] ≥ 5 mg Fe/g ξηρού βάρους [dw] ή φερριτίνη ορού διαρκώς >800 µg/l). Η συγκέντρωση σιδήρου στο ήπαρ (LIC) είναι η μέθοδος εκλογής για τον καθορισμό της υπερφόρτωσης με σίδηρο και θα πρέπει να χρησιμοποιείται κάθε φορά που είναι διαθέσιμη. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με χηλικό παράγοντα θα πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις ώστε να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος υπερβολικής χήλισης (over-chelation) σε όλους τους ασθενείς.

Σε περίπτωση αλλαγής από επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία/κοκκία προς διασπειρόμενα δισκία, η δόση των διασπειρόμενων δισκίων θα πρέπει να είναι 40% υψηλότερη από τη δόση των επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων/κοκκίων, στρογγυλοποιημένη προς το πλησιέστερο ολόκληρο δισκίο.

Η αντιστοιχία δόσεων για τις διαφορετικές φαρμακοτεχνικές μορφές παρουσιάζεται στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 2: Συνιστώμενες δόσεις για μη-εξαρτώμενα από μετάγγιση σύνδρομα μεσογειακής αναιμίας

	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία/κοκκία	Διασπειρόμενα δισκία	Συγκέντρωση σιδήρου στο ήπαρ(LIC)*	Φερριτίνη ορού
Δόση έναρξης	7 mg/kg/ημέρα	10 mg/kg/ ημέρα	≥ 5 mg Fe/g dw	ή >800 µg/l
Παρακολούθηση				Μηνιαία
Βήματα προσαρμογής (κάθε 3-6 μήνες)	Αύξηση		≥ 7 mg Fe/g dw	ή $>2,000$ µg/l
	3.5 - 7 mg/kg/ ημέρα	5-10 mg/kg/ ημέρα		
	Μείωση		<7 mg Fe/g dw	ή $\leq 2,000$ µg/l
	3.5 - 7 mg/kg/ ημέρα	5-10 mg/kg/ ημέρα		
Μέγιστη δόση	14 mg/kg/ ημέρα 7 mg/kg/ ημέρα	20 mg/kg/ ημέρα 10 mg/kg/ ημέρα		
	Για ενήλικες Για παιδιατρικούς ασθενείς		δεν αξιολογήθηκε	και $\leq 2,000$ µg/l
Διακοπή			<3 mg Fe/g dw	ή <300 µg/l

Η LIC* είναι η μέθοδος εκλογής προσδιορισμού της υπερφόρτωσης σιδήρου.

Δόση έναρξης

Η συνιστώμενη ημερήσια δόση έναρξης διασπειρόμενων δισκίων FER-OUT σε ασθενείς με μη εξαρτώμενα από μετάγγιση σύνδρομα μεσογειακής αναιμίας είναι 10 mg/kg σωματικού βάρους.

Προσαρμογή της δόσης

Συνιστάται η παρακολούθηση της φερριτίνης του ορού κάθε μήνα. Μετά από κάθε 3 έως 6 μήνες θεραπείας, θα πρέπει να εξετάζεται αύξηση της δόσης κατά 5 έως 10 mg/kg εάν η LIC του ασθενούς είναι ≥ 7 mg Fe/g dw, ή εάν η φερριτίνη του ορού είναι διαρκώς >2.000 $\mu\text{g/l}$ και δεν δείχνει τάση μείωσης, και ο ασθενής ανέχεται καλά το φαρμακευτικό προϊόν. Δόσεις άνω των 20 mg/kg δεν συνιστώνται καθώς δεν υπάρχει εμπειρία με δόσεις πάνω από αυτό το επίπεδο σε ασθενείς με μη εξαρτώμενα από μετάγγιση σύνδρομα μεσογειακής αναιμίας.

Σε ασθενείς των οποίων η LIC δεν αξιολογήθηκε και η φερριτίνη του ορού είναι ≤ 2000 $\mu\text{g/l}$, η δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 10 mg/kg.

Για ασθενείς στους οποίους η δόση αυξήθηκε σε >10 mg/kg, συνιστάται μείωση της δόσης σε 10 mg/kg ή λιγότερο, όταν η LIC είναι <7 mg Fe/g dw ή η φερριτίνη του ορού είναι ≤ 2000 $\mu\text{g/l}$.

Παύση της θεραπείας

Όταν έχει επιτευχθεί ένα ικανοποιητικό επίπεδο σιδήρου στον οργανισμό (LIC <3 mg Fe/g dw ή φερριτίνη ορού <300 $\mu\text{g/l}$), η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την επανάληψη της θεραπείας σε ασθενείς που επανασυσσωρεύουν σίδηρο, αφού έχουν επιτύχει ικανοποιητικό επίπεδο σιδήρου στον οργανισμό, και για το λόγο αυτό δεν μπορεί να συστηθεί η επανάληψη της θεραπείας.

Ειδικόί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς (ηλικίας ≥ 65 ετών)

Οι συνιστώμενες δοσολογίες για τους ηλικιωμένους ασθενείς είναι οι ίδιες με αυτές που περιγράφονται παραπάνω. Σε κλινικές μελέτες, οι ηλικιωμένοι ασθενείς εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες σε υψηλότερη συχνότητα απ' ό,τι οι νεώτεροι ασθενείς (ιδιαίτερα, διάρροια) και θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ανεπιθύμητες αντιδράσεις οι οποίες μπορεί να απαιτούν προσαρμογή της δοσολογίας.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Υπερφόρτωση σιδήρου λόγω μεταγγίσεων:

Οι συνιστώμενες δοσολογίες για τους παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 έως 17 ετών με υπερφόρτωση σιδήρου λόγω μεταγγίσεων, είναι οι ίδιες, όπως και για τους ενήλικες ασθενείς. Αλλαγές στο βάρος των παιδιατρικών ασθενών με την πάροδο του χρόνου θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά τον υπολογισμό της δόσης.

Σε παιδιά με υπερφόρτωση σιδήρου λόγω των μεταγγίσεων αίματος, ηλικίας 2 έως 5 ετών, η έκθεση είναι μικρότερη από αυτή των ενηλίκων (βλ. παράγραφο 5.2). Επομένως, η συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα μπορεί να απαιτεί υψηλότερες δόσεις από αυτές που είναι απαραίτητες στους ενήλικες. Ωστόσο, η αρχική δόση πρέπει να είναι ίδια με αυτή των ενηλίκων, ακολουθούμενη από εξατομικευμένη τιτλοποίηση.

Μη-εξαρτώμενα από μετάγγιση σύνδρομα μεσογειακής αναιμίας:

Σε παιδιατρικούς ασθενείς με μη εξαρτώμενα από μετάγγιση σύνδρομα μεσογειακής αναιμίας, η δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 10 mg/kg. Σε αυτούς τους ασθενείς, η στενότερη παρακολούθηση της LIC και της φερριτίνης του ορού είναι ουσιώδης για την αποφυγή υπερβολικής χήλισης: επιπλέον των μηνιαίων αξιολογήσεων της φερριτίνης του ορού, η LIC πρέπει να παρακολουθείται κάθε τρεις μήνες όταν η φερριτίνη του ορού είναι ≤ 800 $\mu\text{g/l}$.

Παιδιά από τη γέννηση ως την ηλικία των 23 μηνών:

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της δεφερασιρόξης σε παιδιά από τη γέννηση ως την ηλικία των 23 μηνών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Η δεφερασιρόξη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία και αντενδείκνυται σε ασθενείς με εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης <60 ml/min (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Το FER-OUT δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία C κατά Child-Pugh). Σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία B κατά Child-Pugh), η δόση θα πρέπει να μειώνεται σημαντικά, και ακολούθως να αυξάνεται προοδευτικά έως ένα όριο του 50% (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2), ενώ το FER-OUT θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς. Η ηπατική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται σε όλους τους ασθενείς πριν την έναρξη της αγωγής, κάθε 2 εβδομάδες τον πρώτο μήνα (θεραπείας) και μετά κάθε μήνα (βλ. παράγραφο 4.4).

Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χρήση.

Τα διασπειρόμενα δισκία FER-OUT θα πρέπει να λαμβάνεται μία φορά ημερησίως, με άδειο στομάχι, τουλάχιστον 30 λεπτά πριν το φαγητό, κατά προτίμηση την ίδια ώρα κάθε ημέρα (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.2).

Τα διασπειρόμενα δισκία διαλύονται με ανάδευση σε ποτήρι με νερό ή χυμό πορτοκαλιού ή χυμό μήλου (100 έως 200 ml) μέχρι να σχηματιστεί ένα ποιοτικό εναιώρημα. Μετά την κατάποση του εναιωρήματος, οποιοδήποτε υπόλειμμα θα πρέπει να επαναιωρηθεί σε λίγο νερό ή χυμό και να καταποθεί. Τα δισκία δεν θα πρέπει να μασώνονται ή να καταπίνονται ολόκληρα (βλ. επίσης παράγραφο 6.2).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Συνδυασμός με άλλες χηλικές θεραπείες σιδήρου, καθώς δεν έχει καθοριστεί η ασφάλεια τέτοιων συνδυασμών (βλ. παράγραφο 4.5).

Ασθενείς με εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης <60 ml/min.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Νεφρική λειτουργία

Η δεφερασιρόξη έχει μελετηθεί μόνο σε ασθενείς με αρχικά επίπεδα κρεατινίνης ορού εντός του ενδεικνυόμενου για την ηλικία φυσιολογικού εύρους.

Κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών, στο 36% περίπου των ασθενών σημειώθηκαν αυξήσεις της κρεατινίνης ορού της τάξεως >33% σε ≥ 2 διαδοχικές περιπτώσεις, που μερικές φορές ήταν υψηλότερες του ανώτερου ορίου του φυσιολογικού εύρους. Αυτές οι αυξήσεις ήταν δοσοεξαρτώμενες. Σε περίπου δύο τρίτα των ασθενών, στους οποίους εμφανίσθηκε αύξηση της κρεατινίνης ορού, επανήλθε η τιμή κάτω από το επίπεδο του 33% χωρίς ρύθμιση της δόσης. Στο εναπομείναν ένα τρίτο των ασθενών η αύξηση της κρεατινίνης του ορού δεν ανταποκρίθηκε, πάντα, σε μείωση της δόσης ή σε διακοπή της δόσης. Σε ορισμένες περιπτώσεις μόνο μια σταθεροποίηση των τιμών της κρεατινίνης του ορού παρατηρήθηκε μετά τη μείωση της δόσης. Έχουν αναφερθεί περιστατικά οξείας νεφρικής ανεπάρκειας με τη χρήση της δεφερασιρόξης μετά την κυκλοφορία της στην αγορά (βλ. παράγραφο 4.8). Σε ορισμένες περιπτώσεις μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, η επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας οδήγησε σε νεφρική ανεπάρκεια, απαιτώντας προσωρινή ή μόνιμη αιμοδιύλιση.

Οι αιτίες των αυξήσεων της κρεατινίνης ορού δεν έχουν διευκρινισθεί. Ως εκ τούτου, θα πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή στην παρακολούθηση της κρεατινίνης ορού σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία καταστέλλουν τη νεφρική λειτουργία, και σε ασθενείς που λαμβάνουν υψηλές δόσεις δεφερασιρόξης και/ή χαμηλούς ρυθμούς μεταγγίσης (<7 ml/kg/μήνα συμπτωκωμένων ερυθροκυττάρων ή <2 μονάδων/μήνα για έναν ενήλικα). Ενώ σε κλινικές μελέτες, δεν παρατηρείται αύξηση

ανεπιθύμητων ενεργειών από τους νεφρούς, μετά από κλιμάκωση της δοσολογίας των διασπειρόμενων δισκίων δεφερασιρόξης, σε δόσεις άνω των 30 mg/kg, δεν μπορεί να αποκλειστεί μια αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών από τους νεφρούς, σε χορήγηση διασπειρόμενων δισκίων δεφερασιρόξης σε δόσεις ανώτερες των 30 mg/kg.

Συνιστάται διπλός προσδιορισμός/αξιολόγηση της κρεατινίνης ορού πριν την έναρξη της θεραπείας. **Η κρεατινίνη ορού, η κάθαρση κρεατινίνης** (εκτιμώμενη με τον τύπο Cockcroft-Gault ή MDRD σε ενήλικες, και με τον τύπο Schwartz σε παιδιά) και/ή τα επίπεδα της κυστατίνης C στο πλάσμα **θα πρέπει να παρακολουθούνται πριν την έναρξη της θεραπείας, κάθε εβδομάδα τον πρώτο μήνα μετά την έναρξη ή την τροποποίηση της θεραπείας με FER-OUT (περιλαμβανομένης και της αλλαγής φαρμακοτεχνικής μορφής), και κατόπιν μηνιαίως.** Ασθενείς με προϋπάρχουσες νεφρικές παθήσεις και ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα που καταστέλλουν τη νεφρική λειτουργία, μπορεί να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο επιπλοκών. Συνιστάται προσοχή ώστε να διατηρείται ικανοποιητική ενυδάτωση σε ασθενείς που αναπτύσσουν διάρροια ή έμετο.

Μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου υπήρξαν αναφορές εμφάνισης μεταβολικής οξέωσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με δεφερασιρόξη. Η πλειονότητα αυτών των ασθενών παρουσίαζε νεφρική δυσλειτουργία και νεφρική σωληναριοπάθεια (σύνδρομο Fanconi) ή διάρροια, ή παθήσεις όπου η διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας είναι γνωστή επιπλοκή. Η οξεοβασική ισορροπία πρέπει να παρακολουθείται σε αυτούς τους πληθυσμούς, σύμφωνα με την κλινική πρακτική. Η διακοπή της θεραπείας με FER-OUT θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς που αναπτύσσουν μεταβολική οξέωση.

Μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου έχουν αναφερθεί περιστατικά σοβαρής μορφής νεφρικής σωληναριοπάθειας (όπως το σύνδρομο Fanconi) και νεφρικής ανεπάρκειας σχετιζόμενης με μεταβολές στη συνείδηση, στα πλαίσια της υπεραμμωναιμικής εγκεφαλοπάθειας, σε ασθενείς, κυρίως σε παιδιά, που λαμβάναν δεφερασιρόξη. Συνιστάται να λαμβάνεται υπόψη η υπεραμμωναιμική εγκεφαλοπάθεια και να μετρούνται τα επίπεδα αμμωνίας σε ασθενείς που εμφανίζουν ανεξήγητες μεταβολές της νοητικής κατάστασης ενώ βρίσκονται σε θεραπεία με δεφερασιρόξη.

Πίνακας 3: Προσαρμογή της δόσης και διακοπή της θεραπείας για νεφρική παρακολούθηση

	Κρεατινίνη ορού		Κάθαρση κρεατινίνης
Πριν την έναρξη της θεραπείας	Δις ημερησίως (2x)	και	Μια φορά (1x)
Αντενδείκνυται			< 60ml/min
Παρακολούθηση			
-Τον πρώτο μήνα μετά την έναρξη της θεραπείας ή την τροποποίηση της δόσης (περιλαμβανομένης και της αλλαγής φαρμακοτεχνικής μορφής) -Μετάπειτα	Εβδομαδιαία Μηνιαία	και και	Εβδομαδιαία Μηνιαία
Μείωση της ημερήσιας δόσης κατά 10 mg/kg/ ημέρα (μορφή των διασπειρόμενων δισκίων), αν οι ακόλουθες νεφρικές παράμετροι παρατηρηθούν σε δύο διαδοχικές επισκέψεις και δεν μπορούν να αποδοθούν σε άλλα αίτια			
Ενήλικες ασθενείς	>33% πάνω από την μέση τιμή προ θεραπείας	και	Μειώσεις <LLN* (<90 ml/min)
Παιδιατρικοί ασθενείς	> από την ορθή για την ηλικία τιμή ULN**	και/ή	Μειώσεις <LLN* (<90 ml/min)
Μετά τη μείωση της δόσης, διακόψτε τη θεραπεία, εάν			
Ενήλικες και παιδιατρικοί	Παραμένει >33% πάνω από	και/ή	Μειώσεις <LLN*

	την μέση τιμή προ θεραπείας		(<90 ml/min)
*LLN: κατώτερο όριο του φυσιολογικού εύρους			
**ULN: ανώτερο όριο του φυσιολογικού εύρους			

Η θεραπεία μπορεί να αρχίσει ξανά, ανάλογα με τις εξατομικευμένες κλινικές συνθήκες.

Μείωση της δόσης ή διακοπή αυτής μπορεί επίσης να εξετασθούν αν παρουσιαστούν ανωμαλίες στους δείκτες λειτουργίας των νεφρικών σωληναρίων και/ή όπως ενδείκνυται κλινικά:

- Πρωτεϊνουρία (πρέπει να γίνεται έλεγχος πριν από την έναρξη της θεραπείας και, μετέπειτα, μηνιαία)
- Γλυκοζουρία σε μη διαβητικούς ασθενείς και χαμηλά επίπεδα καλίου, φωσφόρου, μαγνησίου ή ουρικών στον ορό, φωσφατουρία, αμινόξουρία (παρακολούθηση όπως απαιτείται)

Νεφρική σωληναριοπάθεια έχει κυρίως αναφερθεί σε παιδιά και εφήβους με β- μεσογειακή αναιμία, οι οποίοι υποβάλλονται σε θεραπεία με δεφερασιρόξη.

Οι ασθενείς θα πρέπει να παραπέμπονται σε έναν νεφρολόγο, και θα πρέπει να εξετάζεται διενέργεια περαιτέρω εξειδικευμένων εξετάσεων (όπως βιοψία νεφρού) εάν, παρά τη μείωση δόσης και τη διακοπή, παρουσιασθούν τα ακόλουθα:

- Η κρεατινίνη του ορού παραμένει σημαντικά αυξημένη και
- Επίμονη ανωμαλία σε έναν άλλο δείκτη νεφρικής λειτουργίας (π.χ. πρωτεϊνουρία, σύνδρομο Fanconi)

Ηπατική λειτουργία

Σε ασθενείς που λαμβάνουν δεφερασιρόξη έχουν παρατηρηθεί αυξημένες τιμές σε δοκιμασίες της ηπατικής λειτουργίας. Μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ηπατικής ανεπάρκειας, μερικές εκ των οποίων είχαν μοιραία έκβαση. Σοβαρές μορφές ηπατικής ανεπάρκειας σχετιζόμενες με αλλαγές στη συνείδηση, στα πλαίσια της υπεραμμωνιαϊκής εγκεφαλοπάθειας, μπορεί να εμφανιστούν σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με δεφερασιρόξη, ιδιαίτερα σε παιδιά. Συνιστάται να λαμβάνεται υπόψη η υπεραμμωνιαϊκή εγκεφαλοπάθεια και να μετρούνται τα επίπεδα αμμωνίας σε ασθενείς που εμφανίζουν ανεξήγητες μεταβολές της νοητικής κατάστασης ενώ βρίσκονται σε θεραπεία με δεφερασιρόξη. Συνιστάται προσοχή ώστε να διατηρείται ικανοποιητική ενυδάτωση σε ασθενείς που παρουσιάζουν περιστατικά μείωσης όγκου (όπως διάρροια ή έμετο), ιδιαίτερα σε παιδιά με οξεία νόσο. Οι περισσότερες αναφορές ηπατικής ανεπάρκειας αφορούσαν ασθενείς με σημαντική νοσηρότητα, περιλαμβανομένης προϋπάρχουσας κίρρωσης ήπατος. Ωστόσο, ο ρόλος της δεφερασιρόξης ως επιβαρυντικού παράγοντα ή παράγοντα συνεισφοράς δεν μπορεί να αποκλειστεί (βλ. παράγραφο 4.8).

Συνιστάται οι τρανσαμινάσες ορού, η χολερυθρίνη και η αλκαλική φωσφατάση να ελέγχονται πριν την έναρξη της θεραπείας, κάθε 2 εβδομάδες κατά τον πρώτο μήνα (θεραπείας) και εν συνεχεία κάθε μήνα. Εάν υπάρχει εμμένουσα και προοδευτική αύξηση των επιπέδων των τρανσαμινασών ορού, η οποία δεν μπορεί να αποδοθεί σε άλλες αιτίες, το FER-OUT θα πρέπει να διακόπτεται. Μετά τον προσδιορισμό της αιτίας των μη φυσιολογικών τιμών των δοκιμασιών της ηπατικής λειτουργίας ή μετά την επαναφορά τους σε φυσιολογικά επίπεδα, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο επανέναρξης της θεραπείας με προσοχή, σε χαμηλότερη δόση, ακολουθούμενη από σταδιακή αύξηση της δόσης.

Το FER-OUT δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία C κατά Child-Pugh) (βλ. παράγραφο 5.2).

Πίνακας 4: Σύνοψη συστάσεων για την παρακολούθηση της ασφάλειας

Εξέταση	Συχνότητα
Κρεατινίνη ορού	Εις διπλούν πριν από την έναρξη της θεραπείας. Εβδομαδιαία κατά τον πρώτο μήνα της θεραπείας ή μετά από τροποποίηση της δόσης (περιλαμβανομένης και της αλλαγής φαρμακοτεχνικής μορφής). Ακολούθως μηνιαία.
Κάθαρση κρεατινίνης και/ή κυστατίνη C	Πριν από την έναρξη της θεραπείας.

πλάσματος	Εβδομαδιαία κατά τον πρώτο μήνα της θεραπείας ή μετά από τροποποίηση της δόσης (περιλαμβανομένης και της αλλαγής φαρμακοτεχνικής μορφής). Ακολουθως μηνιαία.
Πρωτεϊνουρία	Πριν από την έναρξη της θεραπείας Ακολουθως μηνιαία.
Άλλοι δείκτες λειτουργίας των νεφρικών σωληναρίων (όπως γλυκοζουρία σε μη διαβητικούς ασθενείς, και χαμηλά επίπεδα καλίου, φωσφόρου, μαγνησίου στον ορό, ή ουρικών, φωσφατουρία, αμινοζουρία)	Όπως απαιτείται.
Τρανσαμινάσες ορού, χολερυθρίνη, αλκαλική φωσφατάση	Πριν από την έναρξη της θεραπείας. Κάθε 2 εβδομάδες κατά το πρώτο μήνα θεραπείας. Ακολουθως μηνιαία.
Ακουστικός και οφθαλμολογικός έλεγχος	Πριν από την έναρξη της θεραπείας. Ακολουθως ετησίως.
Σωματικό βάρος, ύψος και σεξουαλική ανάπτυξη	Πριν από την έναρξη της θεραπείας Ετησίως σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Σε ασθενείς με μικρό προσδόκιμο επιβίωσης (π.χ. υψηλού κινδύνου μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα), ιδιαίτερα όταν συνυπάρχουσες νόσοι μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών, το όφελος του FER-OUT μπορεί να είναι μικρό και πιθανόν υποδεέστερο των κινδύνων. Ως συνέπεια, η θεραπεία με FER-OUT δεν συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς.

Απαιτείται προσοχή σε ηλικιωμένους ασθενείς λόγω της υψηλότερης συχνότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών (ιδιαίτερα, διάρροια).

Δεδομένα από παιδιά με μη εξαρτώμενη από μετάγγιση μεσογειακή αναιμία είναι πολύ περιορισμένα (βλ. παράγραφο 5.1) Ως εκ τούτου, η θεραπεία με FER-OUT θα πρέπει να παρακολουθείται στενά για να ανιχνεύονται ανεπιθύμητες ενέργειες και να παρακολουθείται το φορτίο σιδήρου στον παιδιατρικό πληθυσμό. Επιπρόσθετα, πριν τη θεραπεία με FER-OUT σε παιδιά με μη εξαρτώμενη από μετάγγιση μεσογειακή αναιμία που έχουν έντονη υπερφόρτωση σιδήρου, ο γιατρός θα πρέπει να γνωρίζει ότι οι συνέπειες της μακροχρόνιας έκθεσης σε αυτούς τους ασθενείς δεν είναι επί του παρόντος γνωστές.

Γαστρεντερικές διαταραχές

Εξέλκωση του ανώτερου γαστρεντερικού και αιμορραγία έχουν αναφερθεί σε ασθενείς, περιλαμβανομένων παιδιών και εφήβων που ελάμβαναν δεφερασιρόξη. Πολλαπλά έλκη παρατηρήθηκαν σε ορισμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.8). Υπάρχουν αναφορές ελκών επιπλεγμένων με διάτρηση του πεπτικού σωλήνα. Επίσης υπάρχουν αναφορές γαστρεντερικών αιμορραγιών με μοιραία έκβαση, ειδικά σε ηλικιωμένους ασθενείς που είχαν αιματολογική κακοήθεια ή/και χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων. Οι γιατροί και οι ασθενείς θα πρέπει να παραμένουν σε εγρήγορση για σημεία και συμπτώματα γαστρεντερικής εξέλκωσης και αιμορραγίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με FER-OUT και να αρχίζουν εγκαίρως επιπρόσθετη αξιολόγηση και θεραπεία, αν υπάρχει υποψία σοβαρής ανεπιθύμητης αντίδρασης από το γαστρεντερικό σύστημα. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν FER-OUT σε συνδυασμό με ουσίες οι οποίες έχουν γνωστό δυναμικό πρόκλησης εξελκώσεων, όπως ΜΣΑΦ, κορτικοστεροειδή ή από του στόματος διφωσφονικά, σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτικά και σε ασθενείς με αριθμό αιμοπεταλίων χαμηλότερο των $50.000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^9/l$) (βλ. παράγραφο 4.5).

Διαταραχές του δέρματος

Κατά τη θεραπεία με δεφερασιρόξη μπορεί να εμφανιστούν δερματικά εξανθήματα. Τα εξανθήματα υποχωρούν αυτόματα στις περισσότερες περιπτώσεις. Όταν ενδέχεται να απαιτηθεί διακοπή της θεραπείας, επαναχορήγηση της θεραπείας μπορεί να γίνει μετά την υποχώρηση του εξανθήματος, σε χαμηλότερη δόση, ακολουθούμενη από σταδιακή αύξηση της δόσης. Σε σοβαρές περιπτώσεις, η επαναχορήγηση θα μπορούσε

να πραγματοποιηθεί σε συνδυασμό με τη χορήγηση από του στόματος στεροειδών, για μία σύντομη περίοδο. Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (SCARs) περιλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS), της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN) και της αντίδρασης στο φάρμακο χαρακτηριζόμενης από ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), οι οποίες θα μπορούσαν να είναι απειλητικές για τη ζωή ή θανατηφόρες, έχουν αναφερθεί. Εάν υπάρχει υποψία για εμφάνιση SCAR το FER-OUT πρέπει να διακόπτεται αμέσως και να μην επαναχορηγείται. Τη χρονική στιγμή της συνταγογράφησης, οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τα σημεία και τα συμπτώματα των σοβαρών δερματικών αντιδράσεων και να παρακολουθούνται στενά.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Περιστατικά σοβαρών αντιδράσεων υπερευαισθησίας (όπως αναφυλαξία και αγγειοοίδημα) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν δεφερασιρόξη, με την έναρξη της αντίδρασης (υπερευαισθησίας) να εμφανίζεται, στη πλειονότητα των περιπτώσεων, κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνα της αγωγής (βλ. παράγραφο 4.8). Εάν παρουσιασθούν τέτοιες αντιδράσεις, το FER-OUT θα πρέπει να διακόπτεται και να αρχίζει η κατάλληλη ιατρική παρέμβαση. Η δεφερασιρόξη δεν πρέπει να επαναχορηγείται σε ασθενείς που έχουν παρουσιάσει αντίδραση υπερευαισθησίας εξαιτίας του κινδύνου αναφυλακτικής καταπληξίας (βλ. παράγραφο 4.3).

Όραση και ακοή

Έχουν αναφερθεί ακουστικές (μείωση της ικανότητας ακοής) και οφθαλμικές (θολερότητες του φακού) διαταραχές (βλ. παράγραφο 4.8). Ακουστικός και οφθαλμολογικός έλεγχος (συμπεριλαμβανομένης της βυθοσκόπησης) συνιστάται πριν την έναρξη της θεραπείας, και στη συνέχεια ανά τακτά χρονικά διαστήματα (κάθε 12 μήνες). Αν παρατηρηθούν διαταραχές κατά τη διάρκεια της θεραπείας, θα πρέπει να εξετασθεί μείωση ή διακοπή της δόσης.

Αιματολογικές διαταραχές

Μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, έχουν υπάρξει αναφορές λευκοπενίας, θρομβοκυτοπενίας ή πανκυτταροπενίας (ή επιδείνωση αυτών των ειδών κυτοπενίας) και επιδεινωθείσας αναιμίας σε ασθενείς που λάμβαναν δεφερασιρόξη. Οι περισσότεροι από αυτούς τους ασθενείς είχαν προϋπάρχουσες αιματολογικές διαταραχές οι οποίες, συχνά, συσχετιζόνταν με ανεπάρκεια του μυελού των οστών. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί ο συνεισφέρων ή επιβαρυντικός ρόλος της. Θα πρέπει να εξεταστεί η διακοπή της θεραπείας σε ασθενείς που αναπτύσσουν αδικαιολόγητη κυτταροπενία.

Άλλα ζητήματα

Συνιστάται η μηνιαία παρακολούθηση της φερριτίνης ορού με σκοπό την εκτίμηση της ανταπόκρισης του ασθενούς στη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.2). Αν η φερριτίνη ορού μειώνεται σταθερά κάτω από 500 μg/l (σε υπερφόρτωση με σίδηρο που οφείλεται σε μετάγγιση) ή κάτω από 300 μg/l (σε μη εξαρτώμενα από μετάγγιση σύνδρομα μεσογειακής αναιμίας), τότε θα πρέπει να εξετάζεται διακοπή της θεραπείας.

Τα αποτελέσματα των εξετάσεων της κρεατινίνης ορού, της φερριτίνης ορού και των τρανσαμινασών ορού πρέπει να καταγράφονται και να εξετάζονται/αξιολογούνται τακτικά για τυχόν παρουσία τάσεων.

Σε δύο κλινικές μελέτες, δεν επηρεάστηκε η ανάπτυξη, σεξουαλική και μη, των παιδιατρικών ασθενών που λάμβαναν δεφερασιρόξη για έως και 5 χρόνια (βλ. παράγραφο 4.8). Ωστόσο, ως ένα γενικό προληπτικό μέτρο στα πλαίσια της αντιμετώπισης παιδιατρικών ασθενών με υπερφόρτωση σιδήρου λόγω μεταγγίσεων, το σωματικό βάρος, το ύψος και η σεξουαλική ανάπτυξη πρέπει να παρακολουθούνται πριν την έναρξη της θεραπείας και ανά τακτά χρονικά διαστήματα (κάθε 12 μήνες).

Η καρδιακή δυσλειτουργία αποτελεί γνωστή επιπλοκή της σοβαρής υπερφόρτωσης σιδήρου. Η καρδιακή λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται σε ασθενείς με σοβαρή υπερφόρτωση σιδήρου κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας θεραπείας με δεφερασιρόξη.

Περιεχόμενο σε λακτόζη

Τα διασπειρόμενα δισκία περιέχουν λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, έλλειψη Lapp λακτάσης, ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η ασφάλεια της δεφερασιρόξης σε συνδυασμό με άλλους χηλικούς παράγοντες σιδήρου δεν έχει τεκμηριωθεί. Συνεπώς, δεν θα πρέπει να συνδυάζεται με άλλες χηλικές θεραπείες σιδήρου (βλ. Παράγραφο 4.3).

Αλληλεπίδραση με τροφή

Η βιοδιαθεσιμότητα της δεφερασιρόξης αυξήθηκε σε ποικίλο βαθμό, όταν ελήφθη μαζί με φαγητό. Για το λόγο αυτό τα διασπειρόμενα δισκία FER-OUT θα πρέπει να λαμβάνονται με άδειο στομάχι, τουλάχιστον 30 λεπτά πριν το φαγητό, κατά προτίμηση την ίδια ώρα κάθε μέρα (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Παράγοντες που μπορεί να μειώσουν τη συστηματική έκθεση στη δεφερασιρόξη

Ο μεταβολισμός της δεφερασιρόξης εξαρτάται από τα ένζυμα UGT. Σε μελέτη σε υγιείς εθελοντές, η ταυτόχρονη χορήγηση της δεφερασιρόξης (εφάπαξ δόση των 30 mg/kg, σε μορφή διασπειρόμενων δισκίων) και του ισχυρού επαγωγέα UGT, ριφαμπικίνη, (επαναλαμβανόμενη δόση των 600 mg/ημερησίως) είχε ως αποτέλεσμα μείωση της έκθεσης στη δεφερασιρόξη κατά 44% (90% CI: 37% - 51%). Επομένως, η ταυτόχρονη χρήση της δεφερασιρόξης με ισχυρούς επαγωγείς της UGT (π.χ. ριφαμπικίνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοτοΐνη, φαινοβαρβιτόλη, ριτοναβίρη) μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της δραστηριότητας της δεφερασιρόξης. Η φερριτίνη ορού του ασθενούς πρέπει να παρακολουθείται κατά τη διάρκεια και μετά το συνδυασμό και, αν είναι απαραίτητο, πρέπει να αναπροσαρμόζεται η δόση της δεφερασιρόξης.

Σε μια μηχανιστική μελέτη για τον καθορισμό του βαθμού εντεροηπατικής (επανα-) κυκλοφορίας η χολεστυραμίνη μείωσε σημαντικά την έκθεση στη δεφερασιρόξη (βλ. παράγραφο 5.2).

Αλληλεπίδραση με μιδαζολάμη και άλλους παράγοντες που μεταβολίζονται από το CYP3A4

Σε μια μελέτη σε υγιείς εθελοντές, η ταυτόχρονη χορήγηση διασπειρόμενων δισκίων δεφερασιρόξης και μιδαζολάμης (ενός επισημασμένου υποστρώματος CYP3A4) είχε σαν αποτέλεσμα μείωση της έκθεσης στη μιδαζολάμη κατά 17% (90% CI: 8% - 26%). Σε κλινικό επίπεδο, αυτό το αποτέλεσμα μπορεί να είναι πιο έντονο. Ως εκ τούτου, λόγω μιας πιθανής μείωσης στην αποτελεσματικότητα, θα πρέπει να δίδεται προσοχή όταν η δεφερασιρόξη συνδυάζεται με ουσίες που μεταβολίζονται μέσω του CYP3A4 (π.χ. κυκλοσπορίνη, σιμβαστατίνη, ορμονικούς αντισυλληπτικούς παράγοντες, μπεπριδΐλη, εργοταμίνη).

Αλληλεπίδραση με ρεπαγλινΐδη και άλλους παράγοντες που μεταβολίζονται από το CYP2C8

Σε μια μελέτη σε υγιείς εθελοντές, η ταυτόχρονη χορήγηση δεφερασιρόξης ως μέτριας ισχύος αναστολέα του CYP2C8 (30 mg/kg ημερησίως, σε μορφή διασπειρόμενων δισκίων), με ρεπαγλινΐδη, υπόστρωμα του CYP2C8, χορηγούμενη ως εφάπαξ δόση των 0,5 mg, αύξησε την επιφάνεια κάτω από την καμπύλη (AUC) και τη μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}) της ρεπαγλινΐδης, περίπου, κατά 2,3 φορές (90% CI [2,03-2,63]) και 1,6 φορές (90% CI [1,42-1,84]) αντίστοιχα. Καθώς η αλληλεπίδραση δεν έχει τεκμηριωθεί με δόσεις υψηλότερες από 0,5 mg για τη ρεπαγλινΐδη, η ταυτόχρονη χρήση της δεφερασιρόξης με ρεπαγλινΐδη θα πρέπει να αποφεύγεται. Αν ο συνδυασμός είναι απαραίτητος, θα πρέπει να διενεργείται προσεκτική παρακολούθηση της κλινικής εικόνας και της γλυκόζης του αίματος (βλ. παράγραφο 4.4). Αλληλεπίδραση της δεφερασιρόξης και άλλων υποστρωμάτων του CYP2C8, όπως η πακλιταξέλη, δεν μπορεί να αποκλεισθεί.

Αλληλεπίδραση με θεοφυλλΐνη και άλλους παράγοντες που μεταβολίζονται από το CYP1A2

Σε μια μελέτη σε υγιείς εθελοντές, η ταυτόχρονη χορήγηση δεφερασιρόξης ως αναστολέα του CYP1A2 (επαναλαμβανόμενη δόση των 30 mg/kg/ημέρα, σε μορφή διασπειρόμενων δισκίων) και της θεοφυλλΐνης, υποστρώματος του CYP1A2, (εφάπαξ δόση 120 mg), είχε ως αποτέλεσμα αύξηση της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη (AUC) της θεοφυλλΐνης κατά 84% (90% CI: 73% - 95%). Η C_{max} της εφάπαξ δόσης δεν επηρεάστηκε, αλλά αναμένεται να υπάρξει μια αύξηση στη C_{max} της θεοφυλλΐνης με χρόνια χορήγηση. Ως εκ τούτου, η ταυτόχρονη χρήση της δεφερασιρόξης με θεοφυλλΐνη δεν συνιστάται. Αν η δεφερασιρόξη και η θεοφυλλΐνη χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα, θα πρέπει να εξετάζεται η παρακολούθηση της συγκέντρωσης της θεοφυλλΐνης και η μείωση της δόσης της θεοφυλλΐνης. Αλληλεπίδραση μεταξύ δεφερασιρόξης και άλλων υποστρωμάτων του CYP1A2 δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Για ουσίες που μεταβολίζονται κυρίως στο CYP1A2 και έχουν στενό θεραπευτικό δείκτη (π.χ. κλοζαπΐνη, τιζανιδΐνη) ισχύουν οι ίδιες συστάσεις όπως

και για τη θεοφυλλίνη.

Άλλες πληροφορίες

Η ταυτόχρονη χορήγηση δεφερασιρόξης με αντιόξινα σκευάσματα που περιέχουν αργίλιο δεν έχει μελετηθεί επίσημα. Αν και η δεφερασιρόξη έχει χαμηλότερη συγγένεια με το αργίλιο από ότι με το σίδηρο, συνιστάται να μην λαμβάνονται τα δισκία δεφερασιρόξης μαζί με αντιόξινα σκευάσματα που περιέχουν αργίλιο.

Η ταυτόχρονη χορήγηση δεφερασιρόξης με ουσίες που έχουν γνωστό δυναμικό πρόκλησης εξελκώσεων, όπως τα ΜΣΑΦ (συμπεριλαμβανομένου του ακετυλοσαλικυλικού οξέος σε υψηλή δοσολογία), τα κορτικοστεροειδή ή τα από του στόματος διφωσφονικά μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο γαστρεντερικής τοξικότητας (βλ. παράγραφο 4.4). Η ταυτόχρονη χρήση της δεφερασιρόξης με αντιπηκτικά μπορεί επίσης να αυξήσει τον κίνδυνο γαστρεντερικής αιμορραγίας. Απαιτείται στενή κλινική παρακολούθηση όταν η δεφερασιρόξη συνδυάζεται με αυτές τις ουσίες.

Η ταυτόχρονη χορήγηση της δεφερασιρόξης και της βουσουλφάνης οδήγησε σε αύξηση της έκθεσης στη βουσουλφάνη (AUC), αλλά ο μηχανισμός της αλληλεπίδρασης παραμένει ασαφής. Εάν είναι δυνατόν, θα πρέπει να γίνει αξιολόγηση της φαρμακοκινητικής (AUC, κάθαρση) μιας δοκιμαστικής δόσης βουσουλφάνης για να επιτραπεί η προσαρμογή της δόσης.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα σχετικά με έκθεση κατά την εγκυμοσύνη στη δεφερασιρόξη. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα σε μητρικές τοξικές δόσεις (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Ως προληπτικό μέτρο συνιστάται το FER-OUT να μην χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

Η δεφερασιρόξη μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα των ορμονικών αντισυλληπτικών (βλ. παράγραφο 4.5). Σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας συνιστάται η χρήση επιπρόσθετων ή εναλλακτικών μη ορμονικών μεθόδων αντισύλληψης όσο χρησιμοποιούν FER-OUT.

Θηλασμός

Σε μελέτες σε ζώα, η δεφερασιρόξη βρέθηκε να απεκκρίνεται γρήγορα και εκτεταμένα στο μητρικό γάλα. Δεν παρατηρήθηκε επίδραση στο βρέφος. Δεν είναι γνωστό εάν η δεφερασιρόξη εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Δεν συνιστάται ο θηλασμός κατά τη λήψη του FER-OUT.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα γονιμότητας για τους ανθρώπους. Σε ζώα, δεν βρέθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στην γονιμότητα των αρσενικών ή των θηλυκών (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το FER-OUT έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν την όχι συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια της ζάλης θα πρέπει να είναι πολύ προσεκτικοί κατά την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανημάτων (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Οι πιο συχνές αντιδράσεις που αναφέρονται κατά τη χρόνια θεραπεία με διασπειρόμενα δισκία δεφερασιρόξης, σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς, περιλαμβάνουν γαστρεντερικές διαταραχές (κυρίως ναυτία, έμετος, διάρροια ή κοιλιακό άλγος) και δερματικό εξάνθημα. Η διάρροια αναφέρεται συχνότερα σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 έως 5 ετών και στους ηλικιωμένους. Αυτές οι αντιδράσεις είναι δοσοεξαρτώμενες, κυρίως ήπιας έως μέτριας βαρύτητας, γενικά παροδικές και οι περισσότερες υποχωρούν ακόμα και με τη συνέχιση της θεραπείας.

Κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών, σημειώθηκαν δόσοεξαρτώμενες αυξήσεις της κρεατινίνης ορού στο 36% περίπου των ασθενών, παρόλο που οι περισσότερες παρέμειναν εντός του φυσιολογικού εύρους. Μειώσεις στη μέση κάθαρση της κρεατινίνης έχουν παρατηρηθεί τόσο σε παιδιατρικούς όσο και σε ενήλικες ασθενείς με μεσογειακή αναιμία και υπερφόρτωση σιδήρου, κατά τον πρώτο χρόνο της θεραπείας, αλλά υπάρχουν στοιχεία που δείχνουν ότι δεν μειώνεται περαιτέρω τα επόμενα χρόνια θεραπείας. Έχουν αναφερθεί αυξήσεις των ηπατικών τρανσαμινασών. Συνιστώνται προγράμματα παρακολούθησης ασφάλειας για τις νεφρικές και ηπατικές παραμέτρους. Ακουστικές (μείωση της ακοής) και οφθαλμικές (θολερότητες του φακού) διαταραχές είναι όχι συχνές και ετήσιες εξετάσεις συνιστώνται επίσης (βλ. Παράγραφο 4.4). Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (SCARs), περιλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens- Johnson (SJS), της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN) και της αντίδρασης στο φάρμακο χαρακτηριζόμενη από ηωσηνοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS) έχουν αναφερθεί με τη χρήση δεφερασιρόξης (βλ. παράγραφο 4.4).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται παρακάτω με τη χρήση της ακόλουθης σύμβασης: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 5

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Μη γνωστές:	Πανκυτταροπενία ¹ , θρομβοκυτοπενία ¹ , επιδεινωθείσα αναιμία ¹ , ουδετεροπενία ¹
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Μη γνωστές:	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας (περιλαμβανομένης της αναφυλακτικής αντίδρασης και του αγγειοοιδήματος) ¹
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Μη γνωστές:	Μεταβολική οξέωση ¹
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Όχι συχνές:	Άγχος, διαταραχή ύπνου
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Συχνές:	Κεφαλαλγία
Όχι συχνές:	Ζάλη
Οφθαλμικές διαταραχές	
Όχι συχνές:	Καταρράκτης, αχροπάθεια
Σπάνιες:	Οπτική νευρίτιδα
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	
Όχι συχνές:	Κώφωση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	
Όχι συχνές:	Λαρυγγικό άλγος
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Συχνές:	Διάρροια, δυσκοιλιότητα, έμετος, ναυτία, κοιλιακό άλγος, διάταση της κοιλίας, δυσπεψία
Όχι συχνές:	Γαστρεντερική αιμορραγία, γαστρικό έλκος (περιλαμβανομένων πολλαπλών ελκών), δωδεκαδακτυλικό έλκος, γαστρίτιδα
Σπάνιες:	Οισοφαγίτιδα
Μη γνωστές:	Διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα ¹ , οξεία παγκρεατίτιδα ¹
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Συχνές:	Αυξημένες τρανσαμινάσες
Όχι συχνές:	Ηπατίτιδα, χολολιθίαση

Μη γνωστές:	Ηπατική ανεπάρκεια ^{1,2}
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Συχνές:	Εξάνθημα, κνησμός
Όχι συχνές:	Διαταραχή μελάγχρωσης
Σπάνιες:	Αντίδραση στο φάρμακο εκδηλούμενη με ηωσηνοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS)
Μη γνωστές:	Σύνδρομο Stevens-Johnson ¹ , αγγειίτιδα υπερευαισθησίας ¹ , κνίδωση ¹ , πολύμορφο ερύθημα ¹ , αλωπεκία ¹ , τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN) ¹
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Πολύ συχνές:	Αυξημένη κρεατινίνη αίματος
Συχνές:	Πρωτεϊνουρία
Όχι συχνές:	Διαταραχή νεφρικών σωληναρίων ² (επίκτητο σύνδρομο Fanconi), γλυκοζουρία
Μη γνωστές:	Οξεία νεφρική ανεπάρκεια ^{1,2} , διάμεση νεφρίτιδα των ουροφόρων σωληναρίων ¹ , νεφρολιθίαση ¹ , νέκρωση των νεφρικών σωληναρίων ¹
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Όχι συχνές:	Πυρεξία, οίδημα, κόπωση

¹ Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία. Αυτές εξήχθησαν από αυθόρμητες αναφορές για τις οποίες δεν είναι πάντα δυνατόν να εδραιωθεί αξιόπιστη συχνότητα ή αιτιατή συσχέτιση έναντι της έκθεσης στο φαρμακευτικό προϊόν.

² Έχουν αναφερθεί σοβαρές μορφές σχετιζόμενες με αλλαγές στη συνείδηση στο πλαίσιο της υπεραμμωνιαμικής εγκεφαλοπάθειας.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Χολόλιθοι και σχετικές διαταραχές των χοληφόρων αναφέρθηκαν στο 2% περίπου των ασθενών. Αυξήσεις των ηπατικών τρανσαμινασών αναφέρθηκαν ως ανεπιθύμητη ενέργεια στο 2% των ασθενών. Αυξήσεις των τρανσαμινασών, μεγαλύτερες από 10 φορές του ανώτερου ορίου του φυσιολογικού εύρους, ενδεικτικές ηπατίτιδας, ήταν όχι συχνές (0,3%). Κατά τη διάρκεια της κυκλοφορίας, αναφέρθηκαν με τη δεφερασιρόξη σε μορφή διασπειρόμενων δισκίων, ηπατική ανεπάρκεια, μερικές φορές με μοιραία έκβαση, ιδιαίτερα σε ασθενείς με προϋπάρχουσα κίρρωση ήπατος (βλ. παράγραφο 4.4). Μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου υπήρξαν αναφορές εμφάνισης μεταβολικής οξέωσης. Η πλειονότητα αυτών των ασθενών παρουσίαζε νεφρική δυσλειτουργία και νεφρική σωληναριοπάθεια (σύνδρομο Fanconi) ή διάρροια, ή παθήσεις όπου η διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας είναι γνωστή επιπλοκή (βλ. παράγραφο 4.4). Περιστατικά σοβαρής οξείας παγκρεατίτιδας παρατηρήθηκαν χωρίς καταγεγραμμένη υποβόσκουσα διαταραχή των χοληφόρων. Όπως και με τις άλλες χηλικές θεραπείες σιδήρου, απώλεια ακοής στις υψηλές συχνότητες και θολερότητες του φακού (πρώιμος καταρράκτης), έχουν παρατηρηθεί όχι συχνά σε ασθενείς που λαμβάνουν δεφερασιρόξη (βλ. παράγραφο 4.4).

Κάθαρση κρεατινίνης σε υπερφόρτωση σιδήρου οφειλόμενη σε μεταγγίσεις

Σε μία αναδρομική μετα-ανάλυση 2.102 ενηλίκων και παιδιατρικών ασθενών με β-μεσογειακή αναιμία με υπερφόρτωση σιδήρου οφειλόμενη σε μεταγγίσεις που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με δεφερασιρόξη διασπειρόμενα δισκία σε δύο τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες και τέσσερις μελέτες ανοικτής επισήμανσης, έως πέντε ετών, παρατηρήθηκε μια μέση μείωση της κάθαρσης της κρεατινίνης κατά 13,2% σε ενήλικες ασθενείς (95% CI: -14,4% έως -12,1%. n=935) και 9,9% (95% CI: -11,1% έως -8,6%. n=1,142) σε παιδιατρικούς ασθενείς κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους θεραπείας. Σε 250 ασθενείς που παρακολούθηθηκαν για έως πέντε χρόνια, δεν παρατηρήθηκε περαιτέρω μείωση στα μέσα επίπεδα της κάθαρσης κρεατινίνης.

Κλινική μελέτη σε ασθενείς με μη εξαρτώμενα από μετάγγιση σύνδρομα μεσογειακής αναιμίας

Σε μία μελέτη διάρκειας 1 έτους σε ασθενείς με μη εξαρτώμενα από μετάγγιση σύνδρομα μεσογειακής αναιμίας και υπερφόρτωση σιδήρου (διασπειρόμενα δισκία σε δόση 10 mg/kg/ημέρα), η διάρροια (9,1%), το εξάνθημα (9,1%) και η ναυτία (7,3%) ήταν οι συχνότερες σχετιζόμενες με το φάρμακο ανεπιθύμητες ενέργειες. Μη φυσιολογικές τιμές κρεατινίνης του ορού και κάθαρσης κρεατινίνης αναφέρθηκαν στο 5,5%

και το 1,8% των ασθενών, αντίστοιχα. Αυξήσεις των ηπατικών τρανσαμινασών μεγαλύτερες από 2 φορές τα αρχικά επίπεδα και 5 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο αναφέρθηκαν στο 1,8% των ασθενών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε δύο κλινικές μελέτες, δεν επηρεάστηκε η ανάπτυξη, σεξουαλική και μη, των παιδιατρικών ασθενών που λάμβαναν δεφερασιρόξη για έως 5 χρόνια (βλ. παράγραφο 4.4).

Η διάρροια αναφέρεται συχνότερα σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 έως 5 ετών απ' ότι σε μεγαλύτερους ασθενείς.

Νεφρική σωληναριοπάθεια έχει αναφερθεί κυρίως σε παιδιά και εφήβους με βήτα-θαλασσαιμία υπό θεραπεία με δεφερασιρόξη. Σε μετεγκριτικές αναφορές, εμφανίστηκε υψηλό ποσοστό περιστατικών μεταβολικής οξέωσης σε παιδιά στα πλαίσια του συνδρόμου Fanconi.

Αναφέρθηκε οξεία παγκρεατίτιδα, ειδικά σε παιδιά και εφήβους.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Για την Ελλάδα:

μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Για την Κύπρο:

στις Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Φαξ: + 357 22608649
Ιστότοπος: www.moh.phs.gov.cy/phs.

4.9 Υπερδοσολογία

Έχουν αναφερθεί περιστατικά υπερδοσολογίας (2-3 φορές την συνταγογραφούμενη δόση για αρκετές εβδομάδες). Σε μια περίπτωση το γεγονός αυτό οδήγησε σε υποκλινική ηπατίτιδα που υποχώρησε μετά από διακοπή της δόσης. Εφάπαξ δόσεις των 80 mg/kg δεφερασιρόξης υπό μορφή διασπειρόμενων δισκίων σε πάσχοντες από μεσογειακή αναιμία με υπερφόρτωση σιδήρου, προκάλεσαν ήπια ναυτία και διάρροια.

Οξεία σημεία υπερδοσολογίας μπορεί να περιλαμβάνουν ναυτία, έμετο, κεφαλαλγία και διάρροια. Η υπερδοσολογία μπορεί να αντιμετωπιστεί με πρόκληση εμέτου ή με πλύση στομάχου και με συμπτωματική αγωγή.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: χηλικοί παράγοντες, κωδικός ATC: V03AC03

Μηχανισμός δράσης

Η δεφερασιρόξη είναι ένας από του στόματος ενεργός χηλικός παράγοντας που είναι ισχυρά εκλεκτικός για το σίδηρο (III). Πρόκειται για ένα τρισχιδές προσδενόμενο μόριο που δεσμεύει το σίδηρο με υψηλή συγγένεια σε μία αναλογία 2:1. Η δεφερασιρόξη προωθεί την απέκκριση σιδήρου, κυρίως μέσω των κοπράνων. Η δεφερασιρόξη έχει χαμηλή συγγένεια για τον ψευδάργυρο και το χαλκό και δεν προκαλεί σταθερά χαμηλά επίπεδα ορού αυτών των μετάλλων.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Σε μία μεταβολική μελέτη ισοζυγίου του σιδήρου σε ενήλικες πάσχοντες από μεσογειακή αναιμία με υπερφόρτωση σιδήρου, η δεφερασιρόξη, σε ημερήσιες δόσεις των 10, 20 και 40 mg/kg (σε μορφή διασπειρόμενων δισκίων) προκάλεσε μέση καθαρή απέκκριση της τάξης των 0,119, 0,329 και 0,445 mg Fe/kg

σωματικού βάρους/ ημερησίως, αντίστοιχα.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Οι μελέτες κλινικής αποτελεσματικότητας διεξήχθησαν με διασπειρόμενα δισκία deferasirox. Η δεφερασιρόξη έχει ερευνηθεί σε 411 ενήλικες (ηλικίας ≥ 16 ετών) και σε 292 παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 2 έως < 16 ετών) με χρόνια υπερφόρτωση σιδήρου λόγω μεταγγίσεων αίματος. Από τους παιδιατρικούς ασθενείς οι 52 ήταν ηλικίας 2 έως 5 ετών. Οι υποκείμενες καταστάσεις που απαιτούν μετάγγιση περιλαμβάνουν τη βήτα μεσογειακή αναιμία, τη δρεπανοκυτταρική αναιμία και άλλες συγγενείς και επίκτητες αναιμίες (μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα, σύνδρομο Diamond-Blackfan, απλαστική αναιμία και άλλες πολύ σπάνιες αναιμίες).

Η ημερήσια θεραπεία με τη μορφή διασπειρόμενων δισκίων δεφερασιρόξης σε δόσεις των 20 και 30 mg/kg για ένα έτος σε συχνά μεταγγιζόμενους ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς με βήτα μεσογειακή αναιμία, οδήγησε σε μειώσεις των δεικτών του ολικού σιδήρου σώματος. Η συγκέντρωση του ηπατικού σιδήρου μειώθηκε περίπου κατά -0,4 και -8,9 mg Fe/g ήπατος (βιοψία ξηρού βάρους (d/w)) κατά μέσο όρο, αντίστοιχα και η φερριτίνη ορού μειώθηκε περίπου κατά -36 και -926 $\mu\text{g/l}$ κατά μέσο όρο, αντίστοιχα. Στις ίδιες αυτές δόσεις, οι αναλογίες της απέκκρισης σιδήρου : πρόσληψης σιδήρου ήταν 1,02 (που υποδεικνύει το καθαρό ισοζύγιο σιδήρου) και 1,67 (που υποδεικνύει την καθαρή απομάκρυνση σιδήρου), αντίστοιχα. Η δεφερασιρόξη προκάλεσε παρόμοιες απαντήσεις σε ασθενείς με υπερφόρτωση σιδήρου με άλλες αναιμίες. Ημερήσιες δόσεις δεφερασιρόξης της τάξης των 10 mg/kg (σε μορφή διασπειρόμενων δισκίων) για ένα χρόνο, θα μπορούσαν να διατηρήσουν τον ηπατικό σίδηρο και τα επίπεδα φερριτίνης ορού και να επάγουν το καθαρό ισοζύγιο σιδήρου σε ασθενείς που δεν μεταγγίζονται τακτικά ή υφίστανται αφαιμαξομεταγγίσεις. Η φερριτίνη ορού που προσδιορίστηκε με μηνιαία παρακολούθηση, αντιπροσώπευε τις μεταβολές της συγκέντρωσης του σιδήρου στο ήπαρ, υποδεικνύοντας ότι οι τάσεις της φερριτίνης ορού μπορεί να χρησιμοποιηθούν για την παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία. Περιορισμένα κλινικά δεδομένα (29 ασθενείς με φυσιολογική καρδιακή λειτουργία στην τιμή αναφοράς) με τη χρήση μαγνητικής τομογραφίας (MRI) υποδεικνύουν ότι θεραπεία με δεφερασιρόξη 10-30 mg/kg/ημερησίως (σε μορφή διασπειρόμενων δισκίων) για ένα χρόνο, μπορεί επίσης να μειώσει τα επίπεδα σιδήρου στην καρδιά (κατά μέσο όρο, η MRI T2* αυξήθηκε από 18,3 στα 23,0 χιλιοστά του δευτερολέπτου).

Η βασική ανάλυση της κύριας συγκριτικής μελέτης που περιλάμβανε 586 ασθενείς με β μεσογειακή αναιμία και υπερφόρτωση σιδήρου οφειλόμενη σε μεταγγίσεις δεν έδειξε μη κατωτερότητα των διασπειρόμενων δισκίων δεφερασιρόξης έναντι της δεφεροξαμίνης στην ανάλυση του συνολικού πληθυσμού των ασθενών. Από μια post-hoc ανάλυση της συγκεκριμένης μελέτης φάνηκε ότι, σε μια υποομάδα ασθενών με συγκέντρωση σιδήρου ήπατος ≥ 7 mg Fe/g dw που λάμβαναν διασπειρόμενα δισκία δεφερασιρόξης (20 και 30 mg/kg) ή δεφεροξαμίνη (35 έως ≥ 50 mg/kg), ικανοποιήθηκαν τα κριτήρια μη κατωτερότητας. Ωστόσο, σε ασθενείς με συγκέντρωση σιδήρου ήπατος < 7 mg Fe/g dw που λάμβαναν διασπειρόμενα δισκία δεφερασιρόξης (5 και 10 mg/kg) ή δεφεροξαμίνης (20 έως 35 mg/kg), η μη κατωτερότητα δεν αποδείχτηκε εξαιτίας της μη ισόποσης δόσης των δύο χηλικών παραγόντων. Αυτό συνέβη γιατί επιτράπη στους ασθενείς που έλαβαν δεφεροξαμίνη να παραμείνουν στη δόση προ της έναρξης της μελέτης ακόμα και αν ήταν υψηλότερη από την οριζόμενη στο πρωτόκολλο δόση. Σε αυτή την κύρια μελέτη συμμετείχαν 56 ασθενείς ηλικίας κάτω των 6 ετών, εκ των οποίων οι 28 έλαβαν διασπειρόμενα δισκία δεφερασιρόξης.

Από προκλινικές και κλινικές μελέτες φάνηκε ότι τα διασπειρόμενα δισκία δεφερασιρόξης θα μπορούσαν να είναι το ίδιο δραστικά με τη δεφεροξαμίνη χρησιμοποιούμενα σε αναλογία δόσης 2:1 (δηλαδή, μια δόση διασπειρόμενων δισκίων δεφερασιρόξης που αντιστοιχεί αριθμητικά στη μισή δόση δεφεροξαμίνης). Ωστόσο, αυτή η δοσολογική σύσταση δεν αξιολογήθηκε προοπτικά στις κλινικές μελέτες.

Επιπλέον, σε ασθενείς με συγκέντρωση σιδήρου ήπατος ≥ 7 mg Fe/g dw και διάφορες σπάνιες αναιμίες ή δρεπανοκυτταρική νόσο, τα διασπειρόμενα δισκία δεφερασιρόξης σε δόσεις έως 20 και 30 mg/kg οδήγησαν σε μείωση της συγκέντρωσης του σιδήρου στο ήπαρ και της φερριτίνης ορού, που ήταν συγκρίσιμη με αυτή που πέτυχαν οι ασθενείς με β μεσογειακή αναιμία.

Σε μία μελέτη παρατήρησης διάρκειας 5 ετών στην οποία 267 παιδιά ηλικίας 2 έως < 6 ετών (κατά την ένταξη) με αιμοσιδήρωση οφειλόμενη σε μεταγγίσεις έλαβαν δεφερασιρόξη, δεν υπήρχαν κλινικά σημαντικές διαφορές στο προφίλ ασφάλειας και ανεκτικότητας της δεφερασιρόξης σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 έως < 6 ετών σε σχέση με το σύνολο των ενηλίκων ασθενών και παιδιατρικών ασθενών μεγαλύτερης ηλικίας, συμπεριλαμβανομένων αυξήσεων της κρεατινίνης ορού $> 33\%$ και άνω του ανώτατου φυσιολογικού ορίου σε ≥ 2 διαδοχικές περιπτώσεις (3,1%) και αύξηση της αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) μεγαλύτερη από 5

φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο (4,3%). Μεμονωμένα περιστατικά αύξησης ALT και ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης αναφέρθηκαν στο 20,0% και 8,3%, αντίστοιχα, στους 145 ασθενείς οι οποίοι ολοκλήρωσαν τη μελέτη.

Σε μια μελέτη για την αξιολόγηση της ασφάλειας των επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο και διασπειρόμενων δισκίων δεφερασιρόξης, 173 ενήλικες και παιδιατρικοί ασθενείς με εξαρτώμενη από μετάγγιση θαλασσαιμία ή μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο έλαβαν θεραπεία για 24 εβδομάδες. Παρατηρήθηκε ένα συγκρίσιμο προφίλ ασφαλείας για επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο και διασπειρόμενα δισκία.

Σε ασθενείς με μη-εξαρτώμενα από μετάγγιση σύνδρομα μεσογειακής αναιμίας και υπερφόρτωση με σίδηρο η θεραπεία με διασπειρόμενα δισκία δεφερασιρόξης αξιολογήθηκε σε μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διάρκειας 1-έτους. Η μελέτη συνέκρινε την αποτελεσματικότητα δύο διαφορετικών θεραπευτικών σχημάτων διασπειρόμενων δισκίων δεφερασιρόξης (δόση έναρξης 5 και 10 mg/kg/ημέρα, 55 ασθενείς σε κάθε κλάδο) και πανομοιότυπο εικονικό φάρμακο (56 ασθενείς). Στη μελέτη στρατολογήθηκαν 145 ενήλικες και 21 παιδιατρικοί ασθενείς. Η κύρια παράμετρος για την αποτελεσματικότητα ήταν η αλλαγή στη συγκέντρωση σιδήρου στο ήπαρ (LIC) από τα αρχικά επίπεδα μετά από θεραπεία 12 μηνών. Μια από τις δευτερεύουσες παραμέτρους για την αποτελεσματικότητα, ήταν η μεταβολή στη φερριτίνη ορού μεταξύ των αρχικών επιπέδων και του τέταρτου τριμήνου. Με δόση έναρξης 10 mg/kg/ημέρα, τα διασπειρόμενα δισκία δεφερασιρόξης οδήγησαν σε μειώσεις των δεικτών του συνολικού σιδήρου του σώματος. Κατά μέσο όρο η συγκέντρωση του σιδήρου του ήπατος μειώθηκε κατά 3,80 mg Fe/g dw σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με διασπειρόμενα δισκία δεφερασιρόξης (με δόση έναρξης 10 mg/kg/ημέρα) και αυξήθηκε κατά 0,38 mg Fe/g dw σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο ($p < 0,001$). Κατά μέσο όρο η φερριτίνη του ορού μειώθηκε κατά 222,0 μg/l σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με διασπειρόμενα δισκία δεφερασιρόξης (με δόση έναρξης 10 mg/kg/ημέρα) και αυξήθηκε κατά 115 μg/l σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο ($p < 0,001$).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η δεφερασιρόξη (σε μορφή διασπειρόμενων δισκίων) μετά την από του στόματος χορήγηση απορροφάται και ο διάμεσος χρόνος έως την μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος (t_{max}) είναι περίπου 1,5 έως 4 ώρες. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα (AUC) της δεφερασιρόξης (σε μορφή διασπειρόμενων δισκίων) είναι περίπου 70% σε σχέση με την ενδοφλέβια δόση. Η ολική έκθεση (AUC) ήταν περίπου διπλάσια όταν λαμβανόταν μαζί με ένα πλούσιο σε λιπαρά πρόγευμα (περιεκτικότητα σε λίπος >50% των θερμίδων) και περίπου κατά 50% όταν λαμβανόταν μαζί με ένα σύνθηες πρόγευμα. Η βιοδιαθεσιμότητα (AUC) της δεφερασιρόξης ήταν μέτρια αυξημένη (περίπου 13-25%), όταν λαμβανόταν 30 λεπτά πριν από γεύματα με φυσιολογική ή υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά.

Κατανομή

Η δεφερασιρόξη παρουσιάζει υψηλή πρόσδεση (99%) με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, σχεδόν αποκλειστικά με την λευκωματίνη ορού και στους ενήλικες έχει μικρό όγκο κατανομής της τάξης περίπου των 14 λίτρων.

Βιομετασχηματισμός

Η γλυκουρονιδίωση είναι η κύρια μεταβολική οδός για τη δεφερασιρόξη με επακόλουθη χολική απέκκριση. Είναι πιθανό να συμβεί από-σύζευξη των γλυκουρονιδίων στο έντερο και επακόλουθη επαναπορρόφηση (εντεροηπατικός κύκλος): σε μια μελέτη υγιών εθελοντών, η χορήγηση χολεστυραμίνης μετά από μια εφ' άπαξ δόση δεφερασιρόξης είχε ως αποτέλεσμα μείωση κατά 45% στην έκθεση της δεφερασιρόξης (AUC). Η δεφερασιρόξη υφίσταται γλυκουρονιδίωση κυρίως από το UGT1A1 και σε μικρότερη έκταση από το UGT1A3. Ο μεταβολισμός (οξειδωτικός) της δεφερασιρόξης που καταλύεται μέσω του CYP450 φαίνεται ότι είναι ελάχιστος σημασίας (περίπου 8%) στους ανθρώπους. Δεν έχει παρατηρηθεί αναστολή του μεταβολισμού της δεφερασιρόξης από την υδροξουρία *in vitro*.

Αποβολή

Η δεφερασιρόξη και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται κυρίως στα κόπρανα (84% της δόσης). Η νεφρική απέκκριση της δεφερασιρόξης και των μεταβολιτών της είναι ελάχιστη (8% της δόσης). Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής της απέκκρισης ($t_{1/2}$) κυμάνθηκε από 8 έως 16 ώρες. Οι μεταφορείς MRP2 και MXR (BCRP) συμμετέχουν στη χολική απέκκριση της δεφερασιρόξης.

Γραμμικότητα/ μη γραμμικότητα

Σε συνθήκες σταθερής κατάστασης, η C_{max} και η AUC_{0-24h} της δεφερασιρόξης, αυξάνονται περίπου γραμμικά με τη δόση. Μετά από πολλαπλή δοσολογία η έκθεση αυξήθηκε κατά έναν παράγοντα συσσώρευσης της τάξης του 1,3 έως 2,3.

Χαρακτηριστικά σε ασθενείς

Παιδιατρικοί ασθενείς

Η συνολική έκθεση των εφήβων (12 έως ≤ 17 ετών) και των παιδιών (2 έως < 12 ετών) στη δεφερασιρόξη μετά από εφάπαξ και πολλαπλές δόσεις, ήταν χαμηλότερη από αυτή στους ενήλικες ασθενείς. Σε παιδιά μικρότερα των 6 ετών η έκθεση ήταν περίπου 50% χαμηλότερη από ότι στους ενήλικες. Εφόσον η δοσολογία εξαστομικεύεται ανάλογα με την ανταπόκριση, δεν αναμένεται να υπάρξουν κλινικές επιπτώσεις.

Φύλο

Οι γυναίκες εμφανίζουν μία ελαφρά χαμηλότερη εμφανή κάθαρση (κατά 17,5%) για τη δεφερασιρόξη σε σχέση με τους άνδρες. Εφόσον η δοσολογία εξαστομικεύεται ανάλογα με την ανταπόκριση, δεν αναμένεται να υπάρξουν κλινικές επιπτώσεις.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Η φαρμακοκινητική της δεφερασιρόξης δεν έχει μελετηθεί στους ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας 65 ετών και άνω).

Νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της δεφερασιρόξης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Η φαρμακοκινητική της δεφερασιρόξης δεν επηρεάστηκε από επίπεδα ηπατικών τρανσαμινασών έως και 5 φορές υψηλότερα του ανώτερου ορίου του φυσιολογικού εύρους. Σε μια κλινική μελέτη όπου χρησιμοποιήθηκαν εφάπαξ δόσεις διασπειρόμενων δισκίων δεφερασιρόξης 20 mg/kg, η μέση έκθεση ήταν αυξημένη κατά 16% σε άτομα με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία A κατά Child-Pugh) και κατά 76% σε άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία B κατά Child-Pugh) σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Η μέση C_{max} της δεφερασιρόξης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία αυξήθηκε κατά 22%. Η έκθεση αυξήθηκε κατά 2,8 φορές σε ένα άτομο με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία C κατά Child-Pugh) (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας ή ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης. Τα κύρια ευρήματα ήταν νεφρική τοξικότητα και θολερότητα των φακών (καταρράκτης). Παρόμοια ευρήματα παρατηρήθηκαν σε νεογνίδια και νεαρά ζώα. Η νεφρική τοξικότητα αποδίδεται κυρίως στην στέρηση σιδήρου σε ζώα τα οποία δεν είχαν προηγουμένως υπερφορτωθεί με σίδηρο.

Οι έλεγχοι γονοτοξικότητας *in vitro* ήταν αρνητικοί (εξέταση Ames, εξέταση χρωμοσωμικής παρέκκλισης) ενώ η δεφερασιρόξη σε μη υπερφορτωμένους με σίδηρο επίμυες σε θανατηφόρες δόσεις, προκάλεσε το σχηματισμό μικροπυρήνων *in vivo* στον μυελό των οστών, αλλά όχι στο ήπαρ. Δεν παρατηρήθηκαν τέτοιες επιδράσεις σε προηγούμενα υπερφορτωμένους με σίδηρο επίμυες. Η δεφερασιρόξη δεν ήταν καρκινογόνο όταν χορηγήθηκε σε μία διατη μελέτη σε επίμυες, και σε διαγονιδιακά p53+/- ετεροζυγωτικά ποντίκια σε μία μελέτη 6 μηνών.

Η πιθανότητα τοξικότητας της αναπαραγωγικής ικανότητας εκτιμήθηκε σε επίμυες και κονίκλους. Η δεφερασιρόξη δεν ήταν τερατογόνα, αλλά σε υψηλές δόσεις που ήταν σε μεγάλο βαθμό τοξικές για την μη-υπερφορτωμένη με σίδηρο μητέρα, αύξησε την συχνότητα σκελετικών μεταβολών και γένεσης νεκρών νεογνίτων επίμυων. Η δεφερασιρόξη δεν προκάλεσε την εμφάνιση άλλων επιδράσεων στην γονιμότητα ή την αναπαραγωγή.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κροσποβιδόνη (τύπου Α),
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη ΡΗ102,
Ποβιδόνη Κ30,
Νάτριο λαουρυλοθειϊκό,
Άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο,
Λακτόζη μονοϋδρική,
Μαγνήσιο στεατικό.

6.2 Ασυμβατότητες

Η διάλυση σε αεριούχα ποτά ή γάλα δεν συνιστάται λόγω της δημιουργίας αφρού και της επιβράδυνσης της διάλυσης, αντίστοιχα.

6.3 Διάρκεια ζωής

30 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για τη φύλαξή του. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες (blister) από PVC/PCTFE/Aluminium.

FER-OUT 125 mg διασπειρόμενα δισκία

Συσκευασίες που περιέχουν 28, 84 ή 252 διασπειρόμενα δισκία.

FER-OUT 250 mg διασπειρόμενα δισκία

Συσκευασίες που περιέχουν 28, 84 ή 252 διασπειρόμενα δισκία.

FER-OUT 500 mg διασπειρόμενα δισκία

Μονές συσκευασίες που περιέχουν 28, 84 ή 252 διασπειρόμενα δισκία

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

DEMO ABEE ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

21° χλμ. Εθν. Οδού Αθηνών-Λαμίας,

14568 Κρυονέρι, Αττικής, Ελλάδα

T: +30 210 8161802, F: +30 210 8161587

Τοπικός αντιπρόσωπος στην Κύπρο:

The Star Medicines Importers Co. Ltd.,

Λουκή Ακρίτα 10, 3030 Λεμεσός, Τηλ.: 25371056

- 8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- 9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**
- 10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**