

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Deferasirox/RAFARM 90 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Deferasirox/RAFARM 180 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Deferasirox/RAFARM 360 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 90 mg deferasirox.

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 1,16 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 180 mg deferasirox.

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Κάθε δισκίο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο περιέχει 1,54 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 360 mg deferasirox.

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 3,08 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Ανοιχτό μπλε, οβάλ, αμφίκυρτο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με διαστάσεις 10 mm μήκος και 6 mm πλάτος κατά προσέγγιση και με εντυπωμένα στοιχεία D7FX στη μία επιφάνεια και 90 στην άλλη.

Μπλε μέτριας απόχρωσης, οβάλ, αμφίκυρτο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με διαστάσεις 13 mm μήκος και 7 mm πλάτος κατά προσέγγιση και με εντυπωμένα στοιχεία D7FX στη μία επιφάνεια και 180 στην άλλη.

Μπλε, οβάλ, αμφίκυρτο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με διαστάσεις 15 mm μήκος και 9 mm πλάτος κατά προσέγγιση και με εντυπωμένα στοιχεία D7FX στη μία επιφάνεια και 360 στην άλλη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Deferasirox/RAFARM ενδείκνυται για τη θεραπεία της χρόνιας υπερφόρτωσης με σίδηρο λόγω των συχνών μεταγγίσεων αίματος (≥ 7 ml/kg/μήνα συμπτωκωμένων ερυθροκυττάρων) σε ασθενείς με μείζονα β-μεσογειακή αναιμία ηλικίας 6 ετών και άνω.

Το Deferasirox/RAFARM ενδείκνυται επίσης για τη θεραπεία της χρόνιας υπερφόρτωσης με σίδηρο λόγω των μεταγγίσεων αίματος εάν η θεραπεία με δεφεροξαμίνη αντενδείκνυται ή είναι ανεπαρκής στις παρακάτω ομάδες ασθενών:

- σε παιδιατρικούς ασθενείς με μείζονα β-μεσογειακή αναιμία με χρόνια υπερφόρτωση με σίδηρο λόγω των συχνών μεταγγίσεων αίματος (≥ 7 ml/kg/μήνα συμπτωκωμένων ερυθροκυττάρων) ηλικίας από 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 συμπτωκωμένων ερυθροκυττάρων) ηλικίας 2 ετών και άνω,
- σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς με άλλους τύπους αναιμίας ηλικίας 2 ετών και άνω.

Το Deferasirox/RAFARM ενδείκνυται επίσης για τη θεραπεία της χρόνιας υπερφόρτωσης με σίδηρο 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 Deferasirox/RAFARM 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) συμπτωκωμένων 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 προς το πλησιέστερο ολόκληρο 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.

Κατά τη διάρκεια της χηλικής θεραπείας θα πρέπει να δίνεται προσοχή ώστε να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος υπερηλιώσης σε όλους τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.4).

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία deferasirox επέδειξαν υψηλότερη βιοδιαθεσιμότητα σε σύγκριση με τη μορφή του διασπειρόμενου δισκίου deferasirox (βλ. παράγραφο 5.2). Σε περίπτωση αλλαγής από διασπειρόμενα δισκία σε επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, η δόση των επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων θα πρέπει να είναι 30% χαμηλότερη από τη δόση των διασπειρόμενων δισκίων, στρογγυλοποιημένη προς το πλησιέστερο ολόκληρο δισκίο.

Οι αντίστοιχες δόσεις για τις διαφορετικές μορφές παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 1: Συνιστώμενες δόσεις για υπερφόρτωση με σίδηρο 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	ή >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 ασθενείς καλά ελεγχόμενους υπό δεφεροξαμίνη	Ένα τρίτο της δόσης δεφεροξαμίνης	Μισή δόση δεφεροξαμίνης	για έναν ενήλικα)
Παρακολούθη ση			Μηνιαία
Εύρος στόχος			500-1.000 µg/l
Βήματα Προσαρμογής (Κάθε 3-6 μήνες)	Αύξηση		>2.500 µg/l
3,5 - 7 mg/kg/ημέρα Έως 28 mg/kg/ημέρα	5-10 mg/kg/ ημέρα Έως 40 mg/kg/ ημέρα		
	Μείωση		<2.500 µg/l
3,5 - 7 mg/kg/ημέρα Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με δόσεις >21 mg/kg/ ημέρα	5-10 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/ημέρα	40 mg/kg/ημέρα	
Εξετάστε το ενδεχόμενο διακοπής			<500 µg/l

Δόση έναρξης

Η συνιστώμενη αρχική ημερήσια δόση του Deferasirox/RAFARM επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι 14 mg/kg σωματικού βάρους.

Για τους ασθενείς που λαμβάνουν περισσότερα από 14 ml/kg/μήνα συμπυκνωμένων ερυθροκυττάρων (περίπου >4 μονάδες/μήνα για έναν ενήλικα) και στους οποίους απαιτείται ελάττωση των αυξημένων επιπέδων σιδήρου του οργανισμού, μία αρχική ημερήσια δόση της τάξης των 21 mg/kg μπορεί να ληφθεί υπόψη.

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

Για τους ασθενείς οι οποίοι ήδη ρυθμίζονται καλά με τη θεραπεία με δεφεροξαμίνη, μία αρχική δόση Deferasirox/RAFARM επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, η οποία αριθμητικά είναι το ένα τρίτο της δόσης της δεφεροξαμίνης, θα μπορούσε να ληφθεί υπόψη (π.χ. ένας ασθενής που λαμβάνει 40 mg/kg/ημέρα δεφεροξαμίνης για 5 ημέρες εβδομαδιαίως (ή ισοδύναμη) θα μπορούσε να μεταφερθεί σε μία αρχική ημερήσια δόση της τάξης των 14 mg/kg/ημέρα του Deferasirox/RAFARM

επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία). Όταν αυτό οδηγήσει σε ημερήσια δόση μικρότερη από 14 mg/kg σωματικού βάρους, η ανταπόκριση του ασθενούς πρέπει να παρακολουθείται και θα πρέπει να εξετάζεται τυχόν 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 Deferasirox/RAFARM, εάν απαιτείται, κάθε 3 έως 6 μήνες με βάση την τάση της φερριτίνης ορού. Προσαρμογές της δόσης της τάξης των 3,5 έως 7 mg/kg μπορεί να γίνουν σταδιακά και θα προσαρμόζονται αναλόγως της ανταπόκρισης του ασθενούς και των θεραπευτικών στόχων (διατήρηση ή μείωση του φορτίου σιδήρου). Σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται επαρκώς σε δόσεις των 21 mg/kg (π.χ. επίπεδα φερριτίνης ορού σταθερά άνω των 2.500 µg/l και χωρίς να υπάρχει τάση μείωσής τους με την πάροδο του χρόνου), θα πρέπει να ληφθούν υπόψη δόσεις μέχρι 28 mg/kg. Η διαθεσιμότητα στοιχείων μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας και ασφάλειας από κλινικές μελέτες που έχουν διεξαχθεί με διασπειρόμενα δισκία deferasirox χορηγούμενα 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 μέχρι 21 mg/kg, μια επιπλέον αύξηση (μέχρι το μέγιστο των 28 mg/kg) μπορεί να μην επιτύχει ικανοποιητικό έλεγχο και να χρειαστεί να ληφθεί υπόψη εναλλακτική θεραπευτική επιλογή όταν είναι δυνατή. Εάν δεν επιτευχθεί ικανοποιητικός έλεγχος σε δόσεις υψηλότερες των 21 mg/kg, η θεραπεία σε αυτές τις δοσολογίες δεν θα πρέπει να συνεχιστεί και εάν είναι δυνατόν να ληφθούν υπόψη εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές. Δόσεις άνω των 28 mg/kg δεν συνιστώνται λόγω της περιορισμένης εμπειρίας με δόσεις πάνω από αυτό το επίπεδο (βλ. παράγραφο 5.1).

Σε ασθενείς σε θεραπεία με δόσεις υψηλότερες των 21 mg/kg, όταν επιτυγχάνεται ο έλεγχος θα πρέπει να ληφθούν υπόψη μειώσεις της δοσολογίας κατά 3,5 έως 7 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 ληφθούν υπόψη μειώσεις δόσεων κατά 3,5 έως 7 mg/kg με στόχο τη διατήρηση των επιπέδων της φερριτίνης ορού στο επιθυμητό εύρος τιμών και την ελαχιστοποίηση του κινδύνου υπερχλιώσης. Αν η φερριτίνη ορού μειώνεται σταθερά κάτω από 500 µg/l, τότε θα πρέπει να ληφθεί υπόψη 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 η υπερφόρτωση με σίδηρο (συγκέντρωση σιδήρου στο ήπαρ [LIC] ≥ 5 mg Fe/g ξηρού βάρους [dw] ή φερριτίνη ορού συνεχώς >800 µg/l). Η συγκέντρωση σιδήρου στο ήπαρ (LIC) είναι η μέθοδος εκλογής του καθορισμού 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 υπερχλιώσης σε όλους τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.4).

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία deferasirox επέδειξαν υψηλότερη βιοδιαθεσιμότητα σε σύγκριση με τη μορφή του διασπειρόμενου δισκίου deferasirox (βλ. παράγραφο 5.2). Σε περίπτωση αλλαγής από διασπειρόμενα δισκία σε επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, η δόση των επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων θα πρέπει να είναι 30% χαμηλότερη από τη δόση των διασπειρόμενων δισκίων, στρογγυλοποιημένη προς το πλησιέστερο ολόκληρο δισκίο.

Οι αντίστοιχες δόσεις για τις διαφορετικές μορφές παρουσιάζονται 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)	3,5 - 7 mg/kg/ημέρα	Αύξηση	≥7 mg Fe/g dw	ή	>2.000 µg/l
			5-10 mg/kg/ημέρα		
		Μείωση	<7 mg Fe/g dw	ή	≤2.000 µg/l
	3,5 - 7 mg/kg/ημέρα				
Μέγιστη δόση	14 mg/kg/ημέρα	20 mg/kg/ημέρα			
	7 mg/kg/ημέρα	10 mg/kg/ημέρα			
		Για ενήλικες	Δεν αξιολογήθηκαν	και	≤2.000 µg/l
		Για παιδιατρικούς ασθενείς			
Διακοπή			<3 mg Fe/g dw	ή	<300 µg/l
Επανάναρξη θεραπείας			Δεν συνιστάται		

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

Δόση έναρξης

Η συνιστώμενη ημερήσια δόση έναρξης του Deferasirox/RAFARM επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε ασθενείς με μη εξαρτώμενα από μετάγγιση σύνδρομα μεσογειακής αναιμίας είναι 7 mg/kg σωματικού βάρους.

Προσαρμογή της δόσης

Συνιστάται η παρακολούθηση της φερριτίνης του ορού κάθε μήνα για να αξιολογηθεί η ανταπόκριση του ασθενούς στη θεραπεία και να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος υπερηλιώσης (βλ. παράγραφο 4.4). Μετά από κάθε 3 έως 6 μήνες θεραπείας θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη μια αύξηση της δόσης κατά 3,5 έως 7 mg/kg εάν η LIC είναι ≥ 7 mg Fe/g dw ή αν η φερριτίνη του ορού είναι συνεχώς >2.000 µg/l και δεν δείχνει τάση μείωσης και ο ασθενής ανέχεται καλά το φαρμακευτικό προϊόν. Δόσεις πάνω από 14 mg/kg δεν συνιστώνται, γιατί 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 ≤ 2.000 µg/l η δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 7 mg/kg.

Για ασθενείς στους οποίους η δόση αυξήθηκε σε >7 mg/kg, μείωση της δόσης στα 7 mg/kg ή λιγότερο συνιστάται όταν η LIC είναι <7 mg Fe/g dw ή η φερριτίνη του ορού είναι ≤ 2.000 µg/l.

Παύση της θεραπείας

Όταν έχει επιτευχθεί ένα ικανοποιητικό επίπεδο σιδήρου στο σώμα (LIC <3 mg Fe/g dw ή φερριτίνη ορού <300 µg/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 στο σώμα και για τον λόγο αυτό δεν μπορεί να συστηθεί η επανάληψη της θεραπείας.

Ειδικοί 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 από ό,τι οι νεότεροι ασθενείς (ιδιαίτερα, διάρροια) και θα πρέπει να ελέγχονται προσεκτικά 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 (βλ. παράγραφο 4.2). Συνιστάται η παρακολούθηση της φερριτίνης του ορού κάθε μήνα για να αξιολογηθεί η ανταπόκριση

του ασθενούς στη θεραπεία και να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος υπερχληλίωσης (βλ. παράγραφο 4.4). 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). Η συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα μπορεί επομένως να απαιτεί υψηλότερες δόσεις από αυτές που είναι απαραίτητες στους ενήλικες. Ωστόσο, η αρχική δόση πρέπει να είναι ίδια με αυτή των ενηλίκων και κατόπιν να ακολουθεί 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 7 mg/kg. Σε αυτούς τους ασθενείς, η στενότερη παρακολούθηση της LIC και της φερριτίνης του ορού είναι ουσιώδης για την αποφυγή υπερβολικής χήλισης (βλ. παράγραφο 4.4). Επιπλέον των μηνιαίων εκτιμήσεων 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 του deferasirox σε παιδιά από τη γέννηση ως την ηλικία των 23 μηνών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

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

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με λίγο νερό. Για τους ασθενείς που δεν μπορούν να καταπιούν ολόκληρα δισκία, τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία μπορούν να συνθλιβονται και να χορηγηθούν διασπείροντας την πλήρη δόση πάνω σε μαλακή τροφή, π.χ. γιαούρτι ή σάλτσα μήλου (πολτοποιημένα μήλα). Η δόση θα πρέπει να καταναλώνεται αμέσως και πλήρως, και δεν πρέπει να φυλάσσεται για μελλοντική χρήση.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία θα πρέπει να λαμβάνονται μία φορά την ημέρα κατά προτίμηση την ίδια ώρα κάθε μέρα και μπορεί να λαμβάνονται με άδειο στομάχι ή με ένα ελαφρύ γεύμα (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.2).

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

Το deferasirox 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 κατά >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 εμφανίστηκε αύξηση της κρεατινίνης του ορού, επανήλθε η τιμή κάτω από το επίπεδο του 33% χωρίς ρύθμιση της δόσης. Στο υπόλοιπο 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 του deferasirox μετά την κυκλοφορία του 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. Γι' αυτόν τον λόγο ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δίδεται στον έλεγχο της κρεατινίνης του ορού σε ασθενείς που λαμβάνουν συγχρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία καταστέλλουν τη νεφρική λειτουργία και σε ασθενείς που λαμβάνουν υψηλές δόσεις deferasirox ή/και χαμηλά κλάσματα μεταγγίσεων (<7 ml/kg/μήνα συμπτωμένων ερυθροκυττάρων ή <2 μονάδων/μήνα για έναν ενήλικα). Ενώ σε κλινικές μελέτες, δεν παρατηρείται αύξηση ανεπιθύμητων ενεργειών στους νεφρούς μετά από κλιμάκωση της δοσολογίας των διασπειρόμενων δισκίων deferasirox σε δόσεις άνω των 30 mg/kg, δεν μπορεί να αποκλειστεί μια αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών στους νεφρούς με χορήγηση των επικαλυμμένων με υμένιο δισκίων σε δόσεις ανώτερες των 21 mg/kg.

Συνιστάται ο διπλός προσδιορισμός 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) ή/και τα επίπεδα της κυστατίνης C στο πλάσμα **θα πρέπει να παρακολουθούνται πριν από τη θεραπεία κάθε εβδομάδα τον πρώτο μήνα μετά την έναρξη ή την τροποποίηση της θεραπείας με deferasirox (περιλαμβανομένης και της μετάβασης από τη μία μορφή στην άλλη) και κατόπιν μηνιαίως**. Οι ασθενείς με προϋπάρχουσες νεφρικές νόσους και οι ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα που καταστέλλουν τη νεφρική λειτουργία μπορεί να έχουν 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 deferasirox. Η πλειοψηφία 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 σύμφωνα με την κλινική πρακτική σε αυτούς τους πληθυσμούς. Η διακοπή της θεραπείας με Deferasirox/RAFARM 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 αλλαγές στη συνείδηση στα πλαίσια της υπεραμμωνιαμικής εγκεφαλοπάθειας, σε ασθενείς, κυρίως σε παιδιά, που έλαβαν deferasirox. Συνιστάται να λαμβάνεται υπόψη η υπεραμμωνιαμική εγκεφαλοπάθεια και να μετριοούνται τα επίπεδα αμμωνίας σε ασθενείς που εμφανίζουν ανεξήγητες μεταβολές της νοητικής κατάστασης ενώ βρίσκονται σε θεραπεία με Deferasirox/RAFARM.

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

	Κρεατινίνη ορού		Κάθαρση κρεατινίνης
Πριν την έναρξη της	Δις (2×)	και	Άπαξ (1×)

Θεραπείας			
Αντενδείκνυται			<60 ml/min
Παρακολούθηση - Τον πρώτο μήνα μετά την έναρξη της θεραπείας ή την τροποποίηση της δόσης (περιλαμβανομένης και της μετάβασης από τη μία μορφή στην άλλη). - Μετέπειτα	Εβδομαδιαία	και	Εβδομαδιαία
	Μηνιαία	και	Μηνιαία
Μείωση της ημερήσιας δόσης κατά 7 mg/kg/ ημέρα (η μορφή επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων), <i>αν οι ακόλουθες νεφρικές παράμετροι παρατηρηθούν σε δύο διαδοχικές επισκέψεις και δεν μπορούν να αποδοθούν σε άλλα αίτια</i>			
Ενήλικες ασθενείς	>33% πάνω από τη μέση τιμή προ θεραπείας	και	Μειώσεις <LLN* (<90 ml/min)
Παιδιατρικοί ασθενείς	> από την ορθή για την ηλικία τιμή ULN**	ή/και	Μειώσεις <LLN* (<90 ml/min)
Μετά τη μείωση της δόσης, διακόψτε τη θεραπεία, εάν			
Ενήλικες και παιδιατρικοί	Παραμένει >33% πάνω από τη μέση τιμή προ θεραπείας	ή/και	Μειώσεις <LLN* (<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 μπορεί επίσης να εξετασθεί αν παρουσιαστούν ανωμαλίες στους δείκτες της λειτουργίας των νεφρικών σωληναρίων ή/και όπως ενδείκνυται κλινικά:

- Πρωτεϊνουρία (ο έλεγχος πρέπει να γίνεται πριν από τη θεραπεία και μετέπειτα μηνιαία)
- Γλυκοζουρία σε μη διαβητικούς ασθενείς και χαμηλά επίπεδα καλίου, φωσφορικών, μαγνησίου ή ουρικών στον ορό, φωσφατουρία, αμινοξουρία (παρακολούθηση όπως απαιτείται)

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

Οι ασθενείς θα πρέπει να παραπέμπονται σε έναν νεφρολόγο και θα πρέπει να εξετάζεται η διενέργεια περαιτέρω εξειδικευμένων εξετάσεων εάν παρά τη μείωση της 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 deferasirox έχουν παρατηρηθεί αυξημένες τιμές σε δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας. Μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ηπατικής ανεπάρκειας, μερικές εκ των οποίων με μοιραία έκβαση. Σοβαρές μορφές ηπατικής ανεπάρκειας σχετιζόμενες με αλλαγές στη συνείδηση στα πλαίσια της υπεραμμονιαμικής εγκεφαλοπάθειας, μπορεί να εμφανιστούν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με deferasirox, ιδιαίτερα σε παιδιά. Συνιστάται να λαμβάνεται υπόψη η υπεραμμονιαμική εγκεφαλοπάθεια και να μετριοούνται τα επίπεδα αμμωνίας σε ασθενείς που εμφανίζουν ανεξήγητες μεταβολές της νοητικής κατάστασης ενώ

βρίσκονται σε θεραπεία με Deferasirox/RAFARM. 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 σε ασθενείς με σημαντική συννοσηρότητα συμπεριλαμβανομένων προϋπαρχουσών χρόνιων ηπατικών παθήσεων (συμπεριλαμβανομένης της κίρρωσης και της ηπατίτιδας C) και της πολυοργανικής ανεπάρκειας. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο ρόλος του deferasirox ως επιβαρυντικός παράγοντας ή παράγοντας συνεισφοράς (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 και στη συνέχεια κάθε μήνα. Εάν υπάρχει μία επίμονη και προοδευτική αύξηση των επιπέδων των τρανσαμινάσων ορού, η οποία δεν μπορεί να αποδοθεί σε άλλες αιτίες, το Deferasirox/RAFARM θα πρέπει να διακόπτεται. Μετά τον προσδιορισμό της αιτίας των μη φυσιολογικών τιμών των δοκιμασιών της ηπατικής λειτουργίας ή μετά την επιστροφή τους στα φυσιολογικά επίπεδα, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο επανέναρξης της θεραπείας με προσοχή, σε χαμηλότερη δόση με σταδιακή αύξηση της δόσης.

Το Deferasirox/RAFARM δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία Child-Pugh Class C) (βλ. παράγραφο 5.2).

Πίνακας 4: Σύνοψη συστάσεων για την παρακολούθηση της ασφάλειας

Εξέταση	Συχνότητα
Κρεατινίνη ορού	Εις διπλούν πριν από τη θεραπεία. Εβδομαδιαία κατά τον πρώτο μήνα της θεραπείας ή μετά την τροποποίηση της δόσης (περιλαμβανομένης και της μετάβασης από τη μία μορφή στην άλλη). Ακολουθώς μηνιαία.
Κάθαρση κρεατινίνης ή/και κυστατίνη C πλάσματος	Πριν τη θεραπεία. Εβδομαδιαία κατά τον πρώτο μήνα της θεραπείας ή μετά την τροποποίηση της δόσης (περιλαμβανομένης και της μετάβασης από τη μία μορφή στην άλλη). Ακολουθώς μηνιαία.
Πρωτεϊνουρία	Πριν τη θεραπεία. Ακολουθώς μηνιαία.
Άλλοι δείκτες λειτουργίας των νεφρικών σωληναρίων (όπως γλυκοζουρία σε μη διαβητικούς ασθενείς, και χαμηλά επίπεδα καλίου, φωσφόρου, μαγνησίου στον ορό, ή ουρικό οξύ, φωσφατουρία, αμινοξυουρία)	Όπως απαιτείται.
Τρανσαμινάσες ορού, χολερυθρίνη, αλκαλική φωσφατάση	Πριν τη θεραπεία. Κάθε 2 εβδομάδες κατά τον πρώτο μήνα θεραπείας. Ακολουθώς μηνιαία.
Ακουστικός και οφθαλμολογικός έλεγχος	Πριν τη θεραπεία. Ακολουθώς ετησίως.
Σωματικό βάρος, ύψος και σεξουαλική ανάπτυξη	Πριν τη θεραπεία. 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 για ανεπιθύμητες ενέργειες, το όφελος του Deferasirox/RAFARM μπορεί να είναι μικρό και πιθανόν υποδεέστερο των κινδύνων. Ως συνέπεια, η θεραπεία με το Deferasirox/RAFARM δεν συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς. Χρειάζεται 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). Συνεπώς η θεραπεία με το Deferasirox/RAFARM θα πρέπει να παρακολουθείται στενά για να ανιχνεύονται ανεπιθύμητες ενέργειες και να παρακολουθείται το φορτίο σιδήρου στον παιδιατρικό πληθυσμό. Επιπρόσθετα, πριν τη θεραπεία με το Deferasirox/RAFARM σε παιδιά με μη εξαρτώμενη από μετάγγιση μεσογειακή αναιμία που έχουν έντονη υπερφόρτωση σιδήρου ο ιατρός 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 deferasirox. Πολλαπλά έλκη παρατηρήθηκαν σε πολλούς ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.8). Υπάρχουν αναφορές ελκών που παρουσίασαν επιπλοκές όπως διάτρηση του πεπτικού σωλήνα. Επίσης υπάρχουν αναφορές γαστρεντερικών αιμορραγιών με μοιραία έκβαση, ειδικά σε ηλικιωμένους ασθενείς που είχαν κακοήθεια ή/και χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων. Οι ιατροί και οι ασθενείς θα πρέπει να παραμένουν σε εγρήγορση για σημεία και συμπτώματα γαστρεντερικής εξέλκωσης και αιμορραγίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Deferasirox/RAFARM. Σε περίπτωση γαστρεντερικής εξέλκωσης ή αιμορραγίας, το Deferasirox/RAFARM πρέπει να διακόπτεται και να αρχίζει εγκαίρως επιπρόσθετη αξιολόγηση και θεραπεία. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν το Deferasirox/RAFARM 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/mm³ ($50 \times 10^9/l$) (βλ. παράγραφο 4.5).

Διαταραχές του δέρματος

Κατά τη θεραπεία με το Deferasirox/RAFARM 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 για μία σύντομη περίοδο, από του στόματος στεροειδών. Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (SCARs), περιλαμβανομένων του συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS), της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN) και της αντίδρασης στο φάρμακο με ηωσηνοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS), οι οποίες θα μπορούσαν να είναι απειλητικές για τη ζωή ή θανατηφόρες, έχουν αναφερθεί. Εάν υπάρχει υποψία για εμφάνιση SCAR, το Deferasirox/RAFARM πρέπει να διακόπτεται αμέσως και να μην επαναχορηγείται.

Τη χρονική στιγμή της συνταγογράφησης, οι ασθενείς 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 deferasirox, με την έναρξη των αντιδράσεων να εμφανίζεται στη πλειονότητα των περιπτώσεων κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνα της αγωγής (βλ. παράγραφο 4.8). Εάν παρουσιασθούν τέτοιες αντιδράσεις, το Deferasirox/RAFARM θα πρέπει να διακόπτεται και να αρχίζει η κατάλληλη ιατρική παρέμβαση. Το deferasirox 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 έπειτα

σε τακτικά διαστήματα (κάθε 12 μήνες). Αν παρατηρηθούν διαταραχές κατά τη διάρκεια της θεραπείας, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη μείωση ή διακοπή της δόσης.

Αιματολογικές διαταραχές

Κατά την κυκλοφορία του φαρμάκου έχουν υπάρξει αναφορές λευκοπενίας, θρομβοκυτοπενίας ή πανκυτταροπενίας (ή επιδείνωση αυτών των ειδών κυτοπενίας) και επιδεινωθείσας αναιμίας σε ασθενείς που έπαιρναν deferasirox. 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 του. 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 και για την αποφυγή υπερχλιώσης (βλ. παράγραφο 4.2). Συνιστάται μείωση της δόσης ή συχνότερος έλεγχος της νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας, και των επιπέδων φερριτίνης ορού κατά τη διάρκεια περιόδων θεραπείας με υψηλές δόσεις και όταν τα επίπεδα φερριτίνης ορού πλησιάζουν το επιθυμητό εύρος τιμών. 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 ληφθεί υπόψη διακοπή της θεραπείας.

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

Σε δυο κλινικές μελέτες, δεν επηρεάστηκε η ανάπτυξη, σεξουαλική και μη, των παιδιατρικών ασθενών που λάμβαναν deferasirox έως 5 χρόνια (βλ. παράγραφο 4.8). Ωστόσο, ως ένα γενικό προληπτικό μέτρο στα πλαίσια της αντιμετώπισης των παιδιατρικών ασθενών με υπερφόρτωση σιδήρου λόγω μεταγγίσεων, το σωματικό βάρος, το ύψος και η σεξουαλική ανάπτυξη πρέπει να παρακολουθούνται πριν από τη θεραπεία και σε τακτικά 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 το Deferasirox/RAFARM.

Έκδοχα

Το Deferasirox/RAFARM περιέχει λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολικής ανεπάρκειας λακτάσης ή δυσαπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η ασφάλεια του deferasirox σε συνδυασμό με άλλους χηλικούς παράγοντες σιδήρου δεν έχει εδραιωθεί. Συνεπώς, δεν θα πρέπει να συνδυάζεται με άλλες χηλικές θεραπείες σιδήρου (βλ. παράγραφο 4.3).

Αλληλεπίδραση με τροφή

Η C_{max} των επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων deferasirox αυξήθηκε (κατά 29%), όταν ελήφθησαν μαζί με ένα γεύμα υψηλών λιπαρών. Για τον λόγο αυτό τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Deferasirox/RAFARM θα πρέπει να λαμβάνεται είτε με άδειο στομάχι ή με ένα ελαφρύ γεύμα κατά προτίμηση την ίδια ώρα κάθε μέρα (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Παράγοντες που μπορεί να μειώσουν τη συστηματική έκθεση στο Deferasirox/RAFARM

Ο μεταβολισμός του deferasirox εξαρτάται από τα ένζυμα UGT. Σε μελέτη σε υγιείς εθελοντές, η ταυτόχρονη χορήγηση του deferasirox (μια δόση των 30 mg/kg, σε μορφή διασπειρόμενων δισκίων) και του ισχυρού επαγωγέα UGT, ριφαμπικίνη, (επαναλαμβανόμενη δόση των 600 mg/ημέρα) είχε ως αποτέλεσμα μείωση της έκθεσης του deferasirox μέχρι 44% (90% CI: 37% - 51%). Επομένως, η

ταυτόχρονη χρήση του Deferasirox/RAFARM με ισχυρούς επαγωγείς της UGT (π.χ. ριφαμπικίνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοτοΐνη, φαινοβαρβιτόλη, ριτοναβίρη) μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της δραστηριότητας του Deferasirox/RAFARM. Η φερριτίνη ορού του ασθενούς πρέπει να παρακολουθείται κατά τη διάρκεια και μετά τον συνδυασμό και, αν είναι απαραίτητο, πρέπει να αναπροσαρμόζεται η δόση του Deferasirox/RAFARM.

Σε μια μηχανιστική μελέτη για τον καθορισμό του βαθμού εντεροηπατικής επανακυκλοφορίας η χολεστυραμίνη μείωσε σημαντικά την έκθεση στο deferasirox (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 deferasirox και μιδαζολάμης (ενός επισημασμένου υποστρώματος CYP3A4) είχε ως αποτέλεσμα μείωση της έκθεσης της μιδαζολάμης κατά 17% (90% CI: 8% - 26%). Σε κλινικό επίπεδο, αυτό το αποτέλεσμα μπορεί να είναι πιο έντονο. Επομένως, λόγω μιας πιθανής μείωσης στην αποτελεσματικότητα, θα πρέπει να δίδεται προσοχή όταν το deferasirox συνδυάζεται με ουσίες που μεταβολίζονται μέσω του CYP3A4 (π.χ. κυκλοσπορίνη, σιμβαστατίνη, ορμονικούς αντισυλληπτικούς παράγοντες, μπεπριδίλη, εργοταμίνη).

Αλληλεπίδραση με ρεπαγλινίδη και άλλους παράγοντες που μεταβολίζονται από το CYP2C8

Σε μια μελέτη σε υγιείς εθελοντές, η ταυτόχρονη χορήγηση deferasirox ως μέτριου αναστολέα του CYP2C8 (30 mg/kg ημερησίως σε μορφή διασπειρόμενων δισκίων) με ρεπαγλινίδη, ένα υπόστρωμα του CYP2C8, χορηγούμενη ως εφάπαξ δόση των 0,5 mg, αύξησε την περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) και τη μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}) της ρεπαγλινίδης περίπου κατά 2,3 φορές (90% CI [2,03-2,63]) και 1,6 φορές (90% CI [1,42-1,84]), αντίστοιχα. Εφόσον η αλληλεπίδραση δεν έχει αποδειχθεί με δόσεις υψηλότερες από 0,5 mg για τη ρεπαγλινίδη, η ταυτόχρονη χρήση του deferasirox με ρεπαγλινίδη θα πρέπει να αποφεύγεται. Αν ο συνδυασμός είναι απαραίτητος, η κλινική εικόνα και η γλυκόζη του αίματος θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά (βλ. παράγραφο 4.4).

Αλληλεπίδραση του deferasirox και άλλων υποστρωμάτων CYP2C8 όπως η πακλιταξέλη δεν μπορεί να αποκλεισθεί.

Αλληλεπίδραση με θεοφυλλίνη και άλλους παράγοντες που μεταβολίζονται από το CYP1A2

Σε μια μελέτη σε υγιείς εθελοντές, η ταυτόχρονη χορήγηση deferasirox ως αναστολέα του CYP1A2 (επαναλαμβανόμενη δόση των 30 mg/kg/ημέρα, σε μορφή διασπειρόμενων δισκίων) και του υποστρώματος του CYP1A2 θεοφυλλίνη (εφάπαξ δόση 120 mg) είχε ως αποτέλεσμα μια αύξηση της περιοχής κάτω από την καμπύλη (AUC) της θεοφυλλίνης κατά 84% (90% CI: 73% - 95%). Η C_{max} της εφάπαξ δόσης δεν επηρεάστηκε, αλλά αναμένεται να υπάρξει μια αύξηση στη C_{max} της θεοφυλλίνης με χρόνια χορήγηση. Για τον λόγο αυτό η ταυτόχρονη χρήση του deferasirox με θεοφυλλίνη δεν συνιστάται. Αν το deferasirox και η θεοφυλλίνη χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα, η παρακολούθηση της συγκέντρωσης της θεοφυλλίνης και η μείωση της δόσης της θεοφυλλίνης πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψη. Μια αλληλεπίδραση μεταξύ deferasirox και άλλων υποστρωμάτων του CYP1A2 δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Για ουσίες που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP1A2 και έχουν στενό θεραπευτικό δείκτη (π.χ. κλοζαπίνη, τιζανιδίνη) ισχύουν οι ίδιες συστάσεις όπως για τη θεοφυλλίνη.

Άλλες πληροφορίες

Η ταυτόχρονη χορήγηση του deferasirox με αντιόξινα σκευάσματα που περιέχουν αργίλιο δεν έχει μελετηθεί επίσημα. Αν και το deferasirox έχει χαμηλότερη συγγένεια για το αργίλιο από ό,τι για τον σίδηρο, συνιστάται να μην λαμβάνεται το deferasirox μαζί με αντιόξινα σκευάσματα που περιέχουν αργίλιο.

Η ταυτόχρονη χορήγηση του deferasirox 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 του deferasirox με αντιπηκτικά μπορεί επίσης να αυξήσει τον κίνδυνο γαστρεντερικής αιμορραγίας. Απαιτείται στενή κλινική παρακολούθηση όταν το deferasirox συνδυάζεται με αυτές τις ουσίες.

Η ταυτόχρονη χορήγηση του deferasirox και της βουσουλφάνης οδήγησε σε αύξηση της έκθεσης σε βουσουλφάνη (AUC), αλλά ο μηχανισμός της αλληλεπίδρασης παραμένει ασαφής. Εάν είναι δυνατόν, θα πρέπει να γίνει αξιολόγηση της φαρμακοκινητικής (AUC, κάθαρση) μιας δόσης ελέγχου της 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 στο deferasirox. 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 μέσο συνιστάται το Deferasirox/RAFARM να μην χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

Το Deferasirox/RAFARM 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 Deferasirox/RAFARM.

Θηλασμός

Σε μελέτες σε ζώα, το deferasirox βρέθηκε να απεκκρίνεται γρήγορα και εκτεταμένα στο μητρικό γάλα. Δεν παρατηρήθηκε επίδραση στο βρέφος. Δεν είναι γνωστό εάν το deferasirox εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Δεν συνιστάται ο θηλασμός κατά τη λήψη του Deferasirox/RAFARM.

Γονιμότητα

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

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Deferasirox/RAFARM 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 τον χειρισμό μηχανημάτων (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Οι πιο συχνές αντιδράσεις που αναφέρονται κατά τη χρόνια θεραπεία σε κλινικές μελέτες που έχουν διεξαχθεί με διασπειρόμενα δισκία deferasirox 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 δοσοεξαρτώμενες 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. Αυξήσεις των ηπατικών τρανσαμινασών έχουν αναφερθεί. Συνιστώνται προγράμματα παρακολούθησης ασφάλειας για τις νεφρικές και ηπατικές παραμέτρους. Ακουστικές (μείωση της ακοής) και οφθαλμικές (θολρότητες του φακού) διαταραχές είναι όχι συχνές και ετήσιες εξετάσεις συνιστώνται επίσης (βλ. παράγραφο 4.4).

Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (SCARS), περιλαμβανομένων του συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS), της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN) και αντίδρασης στο φάρμακο με ηωσηνοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS) έχουν αναφερθεί με το deferasirox (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 γνωστής συχνότητας (δεν μπορεί να εκτιμηθεί 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

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Μη γνωστής συχνότητας:	Πανκυτταροπενία ¹ , θρομβοκυτοπενία ¹ , επιδεινωθείσα αναιμία ¹ , ουδετεροπενία ¹
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Μη γνωστής συχνότητας:	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας (περιλαμβανομένης της αναφυλακτικής αντίδρασης και του αγγειοοιδήματος) ¹
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Μη γνωστής συχνότητας:	Μεταβολική οξέωση ¹
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Όχι συχνές:	Άγχος, διαταραχή ύπνου
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Συχνές:	Κεφαλαλγία
Όχι συχνές:	Ζάλη
Οφθαλμικές διαταραχές	
Όχι συχνές:	Καταρράκτης, ωχροπάθεια
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 γνωστής συχνότητας:	Διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα ¹ , οξεία παγκρεατίτιδα ¹
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Συχνές:	Αυξημένες τρανσαμινάσες
Όχι συχνές:	Ηπατίτιδα, χολολιθίαση
Μη γνωστής συχνότητας:	Ηπατική ανεπάρκεια ^{1,2}
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Συχνές:	Εξάνθημα, κνησμός
Όχι συχνές:	Διαταραχή μελάγχρωσης
Σπάνιες:	Αντίδραση στο φάρμακο με ηωσηνοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS)
Μη γνωστής συχνότητας:	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),

Μη γνωστής συχνότητας:	γλυκοζουρία 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, αναφέρθηκε ηπατική ανεπάρκεια με deferasirox, μερικές φορές με μοιραία έκβαση (βλ. παράγραφο 4.4). Μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου υπήρξαν αναφορές εμφάνισης μεταβολικής οξέωσης. Η πλειοψηφία 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 θολρότητες του φακού (πρώιμος καταρράκτης) έχουν παρατηρηθεί όχι συχνά σε ασθενείς που λαμβάνουν deferasirox (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 διασπειρόμενα δισκία deferasirox 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 έως πέντε χρόνια, δεν παρατηρήθηκε περαιτέρω μείωση στα μέσα επίπεδα της κάθαρσης της 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 συχνότερα σχετιζόμενες με το φάρμακο ανεπιθύμητες ενέργειες. Μη φυσιολογικές τιμές κρεατινίνης του ορού και κάθαρση κρεατινίνης αναφέρθηκαν στο 5,5% και το 1,8% των ασθενών. 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 deferasirox έως 5 χρόνια (βλ. παράγραφο 4.4).

Η διάρροια αναφέρεται συχνότερα σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 έως 5 ετών από ό,τι σε μεγαλύτερους ασθενείς.

Νεφρική σωληναριοπάθεια έχει αναφερθεί κυρίως σε παιδιά και εφήβους με β-μεσογειακή αναιμία σε θεραπεία με deferasirox. Σε μετεγκριτικές αναφορές, εμφανίστηκε υψηλό ποσοστό περιστατικών μεταβολικής οξέωσης 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 οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται παρακάτω:

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

4.9 Υπερδοσολογία

Πρώιμα συμπτώματα οξείας υπερδοσολογίας είναι επιπτώσεις στο πεπτικό όπως κοιλιακό άλγος, διάρροια, ναυτία και έμετος. Έχουν αναφερθεί ηπατικές και νεφρικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων αυξημένων ηπατικών ενζύμων και κρεατινίνης με επαναφορά σε φυσιολογικές τιμές μετά τη διακοπή της θεραπείας. Μία λανθασμένα χορηγούμενη εφάπαξ δόση των 90 mg/kg οδήγησε σε σύνδρομο Fanconi, που υποχώρησε μετά τη θεραπεία.

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για το deferasirox. Μπορούν να συσταθούν τυπικές διαδικασίες διαχείρισης της υπερδοσολογίας καθώς και συμπτωματική θεραπεία, όπως ορίζεται ιατρικώς.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Χηλικοί παράγοντες, κωδικός ATC: V03AC03

Μηχανισμός δράσης

Το deferasirox είναι ένας από του στόματος ενεργός χηλικός παράγοντας που είναι ισχυρά εκλεκτικός για τον σίδηρο (III). Πρόκειται για ένα τρισχιδές προσδεδεμένο μόριο που δεσμεύει τον σίδηρο με υψηλή συγγένεια σε μία αναλογία 2:1. Το deferasirox προωθεί την απέκκριση σιδήρου, κυρίως μέσω των κοπράνων. Το deferasirox έχει χαμηλή συγγένεια για τον ψευδάργυρο και τον 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, το deferasirox, 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/ημέρα, αντίστοιχα.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Οι μελέτες κλινικής αποτελεσματικότητας διεξήχθησαν με διασπειρόμενα δισκία deferasirox.

Το deferasirox 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 υποκειμένες καταστάσεις που απαιτούν μετάγγιση περιλαμβάνουν τη β-μεσογειακή αναιμία, τη δρεπανοκυτταρική αναιμία και άλλες συγγενείς και επίκτητες αναιμίες (μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα [MDS], σύνδρομο Diamond-Blackfan, απλαστική αναιμία και άλλες πολύ σπάνιες αναιμίες).

Η ημερήσια θεραπεία με deferasirox σε μορφή διασπειρόμενων δισκίων σε δόσεις των 20 και 30 mg/kg για ένα έτος σε συχνά μεταγγιζόμενους ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς με

β-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 (dw)) κατά μέσο όρο, αντίστοιχα και η φερριτίνη ορού μειώθηκε περίπου κατά -36 και -926 μg/l κατά μέσο όρο, αντίστοιχα. Στις ίδιες αυτές δόσεις, οι αναλογίες απέκκριση σιδήρου : πρόσληψη σιδήρου ήταν 1,02 (που υποδεικνύει το καθαρό ισοζύγιο σιδήρου) και 1,67 (που υποδεικνύει την καθαρή απομάκρυνση σιδήρου), αντίστοιχα. Το deferasirox προκάλεσε παρόμοιες απαντήσεις σε ασθενείς με υπερφόρτωση σιδήρου με άλλες αναιμίες. Ημερήσιες δόσεις της τάξης των 10 mg/kg (σε μορφή διασπειρόμενων δισκίων) για έναν 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 deferasirox 10-30 mg/kg/ημέρα (σε μορφή διασπειρόμενων δισκίων) για έναν 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 deferasirox 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 deferasirox (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 deferasirox (5 και 10 mg/kg) ή δεφεροξαμίνη (20 έως 35 mg/kg), η μη κατωτερότητα δεν αποδείχτηκε εξαιτίας της μη ισοποίησης 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 deferasirox.

Από προκλινικές και κλινικές μελέτες φάνηκε ότι το deferasirox διασπειρόμενα δισκία θα μπορούσε να είναι το ίδιο δραστικό με τη δεφεροξαμίνη χρησιμοποιούμενο σε αναλογία δόσης 2:1 (δηλαδή, μια δόση του deferasirox διασπειρόμενα δισκία που αντιστοιχεί αριθμητικά στη μισή δόση δεφεροξαμίνης). Για τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία deferasirox, μία αναλογία δόσης 3:1 μπορεί να λαμβάνεται υπόψη (δηλ. μία δόση deferasirox επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία η οποία αριθμητικά είναι το ένα τρίτο της δόσης της 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, το deferasirox διασπειρόμενα δισκία σε δόσεις έως 20 και 30 mg/kg οδήγησε 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.

Μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο τυχαιοποιημένη μελέτη διεξήχθη σε 225 ασθενείς με MDS (Χαμηλός/Ενδο-1 κίνδυνος) και υπερφόρτωση σιδήρου λόγω μεταγγίσεων. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης υποδεικνύουν ότι υπάρχει θετική επίδραση του deferasirox στην επιβίωση χωρίς συμπτώματα (EFS, ένα σύνθετο τελικό σημείο που περιλαμβάνει μη θανατηφόρα καρδιακά ή ηπατικά συμβάντα) και τα επίπεδα φερριτίνης ορού. Το προφίλ ασφάλειας ήταν σύμφωνο με προηγούμενες μελέτες σε ενήλικες ασθενείς με MDS.

Σε μία μελέτη παρατήρησης διάρκειας 5 ετών στην οποία 267 παιδιά ηλικίας 2 έως < 6 ετών (κατά την έναρξη) με αιμοσιδήρωση οφειλόμενη σε μεταγγίσεις έλαβαν deferasirox, δεν υπήρχαν κλινικά σημαντικές διαφορές στο προφίλ ασφάλειας και ανεκτικότητας του deferasirox σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 έως < 6 ετών σε σχέση με το σύνολο των ενηλίκων ασθενών και παιδιατρικών ασθενών μεγαλύτερης ηλικίας, συμπεριλαμβανομένης αύξησης της κρεατινίνης ορού $> 33\%$ και άνω

του ανώτατου φυσιολογικού ορίου σε ≥ 2 διαδοχικές περιπτώσεις (3,1%) και αύξηση της alanine aminotransferase (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 deferasirox, 173 ενήλικες και παιδιατρικοί ασθενείς με εξαρτώμενη από μετάγγιση μεσογειακή αναιμία 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 deferasirox 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 deferasirox (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 deferasirox οδήγησαν σε μειώσεις σε δείκτες του συνολικού σιδήρου του σώματος. Κατά μέσο όρο ο σίδηρος του ήπατος μειώθηκε κατά 3,80 mg Fe/g dw σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με διασπειρόμενα δισκία deferasirox (με δόση έναρξης 10 mg/kg/ημέρα) και αυξήθηκε κατά 0,38 mg Fe/g dw σε ασθενείς που έλαβαν που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο ($p < 0,001$). Κατά μέσο όρο η φερριτίνη του ορού μειώθηκε κατά 222,0 $\mu\text{g/l}$ σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με διασπειρόμενα δισκία deferasirox (με δόση έναρξης 10 mg/kg/ημέρα) και αυξήθηκε κατά 115 $\mu\text{g/l}$ σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο ($p < 0,001$).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία deferasirox επέδειξαν υψηλότερη βιοδιαθεσιμότητα σε σύγκριση με τη μορφή του διασπειρόμενου δισκίου deferasirox. Μετά την προσαρμογή της περιεκτικότητας η μορφή των επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων (περιεκτικότητα 360 mg) ήταν ισοδύναμη με τα διασπειρόμενα δισκία deferasirox (περιεκτικότητα 500 mg) ως προς τη μέση περιοχή κάτω από τη χρονική καμπύλη των συγκεντρώσεων στο πλάσμα (AUC) σε συνθήκες νηστείας. Η C_{max} αυξήθηκε κατά 30% (90% CI: 20,3%-40,0%). Ωστόσο, η ανάλυση της κλινικής έκθεσης/απόκρισης δεν αποκάλυψε ενδείξεις κλινικά σημαντικών επιδράσεων από την αύξηση αυτή.

Απορρόφηση

Το deferasirox (σε μορφή διασπειρόμενων δισκίων) μετά την από του στόματος χορήγηση απορροφάται και ο διάμεσος χρόνος έως τη μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος (t_{max}) είναι περίπου 1,5 έως 4 ώρες. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα (AUC) του deferasirox (σε μορφή διασπειρόμενων δισκίων) είναι περίπου 70% σε σχέση με την ενδοφλέβια δόση. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της μορφής των επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων, δεν έχει καθοριστεί. Η βιοδιαθεσιμότητα των επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων deferasirox ήταν 36% μεγαλύτερη από ό,τι των διασπειρόμενων δισκίων.

Μια μελέτη επίδρασης τροφής σχετικά με τη χορήγηση των επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε υγιείς εθελοντές σε συνθήκες νηστείας και με γεύμα χαμηλών λιπαρών (περιεχόμενο λίπος <10% των θερμίδων) ή με γεύμα υψηλών λιπαρών (περιεχόμενο λίπος >50% των θερμίδων) έδειξε ότι η AUC και η C_{max} μειώθηκαν ελαφρά μετά από γεύμα χαμηλών λιπαρών (κατά 11% και 16%, αντίστοιχα). Μετά από ένα γεύμα υψηλών λιπαρών, η AUC και η C_{max} αυξήθηκαν κατά 18% και 29% αντίστοιχα). Η αύξηση της C_{max} που οφείλεται στην αλλαγή της μορφής και αυτή που οφείλεται σε γεύμα υψηλών λιπαρών μπορεί να είναι προστιθέμενη και γι' αυτόν τον λόγο συνιστάται η λήψη των επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων είτε με άδειο στομάχι ή με ένα ελαφρύ γεύμα.

Κατανομή

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

Βιομετασχηματισμός

Η γλυκουρονιδίωση είναι η κύρια μεταβολική οδός για το deferasirox με επακόλουθη χολική απέκκριση. Είναι πιθανό να συμβεί αποσύζευξη των γλυκουρονιδίων στο έντερο και επακόλουθη επαναπορρόφηση (εντεροηπατικός κύκλος): σε μια μελέτη υγιών εθελοντών, η χορήγηση χολεστυραμίνης μετά από μια εφάπαξ δόση deferasirox είχε ως αποτέλεσμα μείωση κατά 45% στην έκθεση του deferasirox (AUC).

Το deferasirox υφίσταται γλυκουρονιδίωση κυρίως από το UGT1A1 και σε μικρότερη έκταση από το UGT1A3. Ο μεταβολισμός (οξειδωτικός) του deferasirox που καταλύεται μέσω του CYP450 φαίνεται ότι είναι ελάχιστος σημασίας (περίπου 8%) στους ανθρώπους. Δεν έχει παρατηρηθεί αναστολή του μεταβολισμού του deferasirox από την υδροξυουρία in vitro.

Αποβολή

Το deferasirox και οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται κυρίως στα κόπρανα (84% της δόσης). Η νεφρική απέκκριση του deferasirox και των μεταβολιτών του είναι ελάχιστη (8% της δόσης). Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής της απέκκρισης (t1/2) κυμάνθηκε από 8 έως 16 ώρες. Οι μεταφορείς MRP2 και MXR (BCRP) συμμετέχουν στη χολική απέκκριση του deferasirox.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Σε συνθήκες σταθερής κατάστασης, η C_{max} και η AUC_{0-24h} του deferasirox, 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) στο deferasirox 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 ό,τι στους ενήλικες. Εφόσον η δοσολογία εξατομικεύεται ανάλογα με την ανταπόκριση, δεν αναμένεται να υπάρξουν κλινικές επιπτώσεις.

Φύλο

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

Ηλικιωμένοι ασθενείς

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

Νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική του deferasirox δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Η φαρμακοκινητική του deferasirox 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 deferasirox 20 mg/kg, η μέση έκθεση ήταν αυξημένη κατά 16% σε άτομα με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία Child-Pugh Class A) και κατά 76% σε άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία Child-Pugh Class B) σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Η μέση C_{max} του deferasirox 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 Child-Pugh Class C) (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 νεογέννητα και νεαρά ζώα. Η νεφρική τοξικότητα αποδίδεται κυρίως στη 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 το deferasirox 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. Το deferasirox δεν ήταν καρκινογόνο όταν χορηγήθηκε σε μία διετή 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. Το deferasirox δεν ήταν τερατογόνο, αλλά σε υψηλές δόσεις που ήταν σε μεγάλο βαθμό τοξικές για τη μη υπερφορτωμένη με σίδηρο μητέρα, αύξησε τη συχνότητα σκελετικών μεταβολών και γένεσης νεκρών νεογέννητων επίμυων. Το deferasirox δεν προκάλεσε την εμφάνιση άλλων επιδράσεων στη γονιμότητα ή την αναπαραγωγή.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου:

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (Τύπου 101 και 102)

Ποβιδόνη K-30

Κροσποβιδόνη (Τύπου A και B)

Πολυαιθυλενογλυκόλη-b-πολυπροπυλενογλυκόλη-b-πολυαιθυλενογλυκόλη (Poloxamer 188)

Ανυδρο κολλοειδές πυρίτιο

Στεατικό μαγνήσιο

Υλικό επικάλυψης:

Υπρομελλόζη (E464)

Μονοϋδρική λακτόζη

Διοξειδίο του τιτανίου (E171)

Τριακετίνη

Λάκα αργιλίου του ινδικοκαρμινίου (E132)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες (blisters) PVC/PVDC/Αλουμινίου και κυψέλες (blisters) Αλουμινίου/Αλουμινίου.

Μονές συσκευασίες που περιέχουν 30 ή 90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Οι κυψέλες μπορεί να είναι διάτρητες ή μη διάτρητες.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

RAFARM A.E.B.E.

Κορίνθου 12, Νέο Ψυχικό,
154 51, Αθήνα, Ελλάδα
Τηλ: +30 210 6776550-1
Fax: +30 210 6776552

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

<Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: {HH μήνας EEEE}>

<Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: {HH μήνας EEEE}>

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ