CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Deferasirox MSN, 90 mg, tabletki powlekane
Deferasirox MSN, 180 mg, tabletki powlekane
Deferasirox MSN, 360 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Deferasirox MSN, 90 mg, tabletki powlekane
Jedna tabletka powlekana zawiera 90 mg deferazyroksu.

Deferasirox MSN, 180 mg, tabletki powlekane
Jedna tabletka powlekana zawiera 180 mg deferazyroksu.

Deferasirox MSN, 360 mg, tabletki powlekane
Jedna tabletka powlekana zawiera 360 mg deferazyroksu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

90 mg	27 mg laktozy jednowodnej
180 mg	54 mg laktozy jednowodnej
360 mg	108 mg laktozy jednowodnej

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Deferasirox MSN, 90 mg, tabletki powlekane:
Żółte, owalne (około 11 mm x 4 mm), obustronnie wypukłe tabletki powlekane ze ściętymi krawędziami, z wytłoczonym oznakowaniem „D” po jednej stronie i „90” po drugiej stronie tabletki.

Deferasirox MSN, 180 mg, tabletki powlekane:
Żółte, owalne (około 14 mm x 5,5 mm), obustronnie wypukłe tabletki powlekane ze ściętymi krawędziami, z wytłoczonym oznakowaniem „D” po jednej stronie i „180” po drugiej stronie tabletki.

Deferasirox MSN, 360 mg, tabletki powlekane:
Żółte, owalne (około 17 mm x 7 mm), obustronnie wypukłe tabletki powlekane ze ściętymi krawędziami, z wytłoczonym oznakowaniem „D” po jednej stronie i „360” po drugiej stronie tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Deferasirox MSN jest wskazany w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem w wyniku częstych transfuzji krwi (≥ 7 ml/kg mc. koncentratu krwinek czerwonych na miesiąc) u pacjentów z ciężką postacią talasemii beta w wieku 6 lat i starszych.

Produkt leczniczy Deferasirox MSN jest także wskazany w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem spowodowanego transfuzjami krwi, gdy leczenie deferoksaminą jest przeciwwskazane lub nieodpowiednie, w następujących grupach pacjentów:
- u dzieci z ciężką postacią talasemii beta z obciążeniem żelazem w wyniku częstych transfuzji krwi (≥ 7 ml/kg mc. koncentratu krwinek czerwonych na miesiąc) w wieku od 2 do 5 lat;
- u dorosłych, dzieci i młodzieży z ciężką postacią talasemii beta z obciążeniem żelazem w wyniku nieczęstych transfuzji krwi (< 7 ml/kg mc. koncentratu krwinek czerwonych na miesiąc) w wieku 2 lat i starszych;
- u dorosłych, dzieci i młodzieży z innymi rodzajami niedokrwistości w wieku 2 lat i starszych.

Produkt leczniczy Deferasirox MSN jest również wskazany w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem wymagającego terapii chelatującej, gdy leczenie deferoksaminą jest przeciwwskazane lub niewystarczające u pacjentów z zespołami talasemii niezależnymi od transfuzji krwi, w wieku 10 lat i starszych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Deferasirox MSN powinno być rozpoczynane i prowadzone przez lekarzy doświadczonych w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem.

Dawkowanie
Obciążenie żelazem spowodowane transfuzjami i zespoły talasemii niezależne od transfuzji krwi wymagają różnego dawkowania. Wszyscy lekarze zamierzający przepisywać produkt leczniczy Deferasirox MSN muszą upewnić się, że otrzymali i zapoznali się z materiałami edukacyjnymi dla lekarzy (Przewodnik dla osób z fachowego personelu medycznego, który zawiera także listę kontrolną dla lekarzy).

Obciążenie żelazem spowodowane transfuzjami krwi
Dawki (w mg/kg masy ciała) należy obliczyć, a następnie zaokrąglić do najbliższej wartości takiej, którą można podać w całych tabletkach.

U wszystkich pacjentów należy zachować ostrożność podczas terapii chelatującej, aby zminimalizować ryzyko nadmiernej chelatacji (patrz punkt 4.4).

Leki zawierające deferazyroks dostępne są w UE w postaci tabletek powlekanych i tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej pod różnymi nazwami handlowymi jako generyczne odpowiedniki dla produktu leczniczego Deferasirox MSN. Ze względu na odmienne profile farmakokinetyczne, potrzebna jest o 30% mniejsza dawka tabletek powlekanych produktu leczniczego Deferasirox MSN w porównaniu z zalecaną dawką tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej produktu leczniczego Deferasirox MSN (patrz punkt 5.1).

Dawka początkowa
Zaleca się, aby leczenie rozpoczynać po przetoczeniu około 20 jednostek (około 100 ml/kg mc.) koncentratu krwinek czerwonych (KKCz) lub gdy istnieją dowody z obserwacji klinicznej potwierdzające występowanie przewlekłego obciążenia żelazem (np. stężenie ferrytyny w surowicy > 1000 µg/l) (patrz Tabela 1).

Tabela 1 Zalecane dawki początkowe w leczeniu obciążenia żelazem spowodowanego transfuzjami krwi

Zalecana dawka początkowa			
Stężenie ferrytyny w surowicy		**Populacja pacjentów**	**Zalecana dawka początkowa**

> 1000 µg/l	lub	Pacjenci, którzy już otrzymali około 20 jednostek (około 100 ml/kg mc.) KKCz.	**14 mg/kg na dobę**
Alternatywne dawki początkowe			
Populacja pacjentów			**Alternatywna dawka początkowa**
Pacjenci niewymagający zmniejszenia stężenia żelaza w organizmie i otrzymujący również < 7 ml/kg mc. na miesiąc KKCz (w przybliżeniu < 2 jednostki na miesiąc dla osoby dorosłej). Odpowiedź pacjentów musi być kontrolowana, a jeśli leczenie nie jest wystarczająco skuteczne, powinno być rozważone zwiększenie dawki.			7 mg/kg na dobę
Pacjenci wymagający zmniejszenia zwiększonego stężenia żelaza w organizmie i otrzymujący również > 14 ml/kg mc. na miesiąc KKCz (w przybliżeniu > 4 jednostki na miesiąc dla osoby dorosłej).			21 mg/kg na dobę
Pacjenci skutecznie leczeni deferoksaminą.			Jedna trzecia dawki deferoksaminy*
* Dawka początkowa stanowi liczbowo jedną trzecią dawki deferoksaminy (np. u pacjenta otrzymującego deferoksaminę w dawce 40 mg/kg mc. na dobę przez 5 dni w tygodniu [lub dawkę równoważną] można zmienić dawkę początkową produktu leczniczego Deferasirox MSN, tabletki powlekane na 14 mg/kg mc. na dobę). Jeśli to spowoduje, że dawka dobowa będzie < 14 mg/kg mc., odpowiedź pacjentów musi być monitorowana, a jeśli nie uzyskano wystarczającej skuteczności leczenia powinno być rozważone zwiększenie dawki (patrz punkt 5.1).			

Dostosowanie dawki
Zaleca się comiesięczną kontrolę stężenia ferrytyny w surowicy, a w razie konieczności dostosowanie dawki deferazyroksu w postaci tabletek powlekanych co 3 do 6 miesięcy, w zależności od tendencji w stężeniu ferrytyny w surowicy (patrz Tabela 2). Dostosowanie dawki należy przeprowadzać stopniowo, zmieniając ją jednorazowo o 3,5 do 7 mg/kg mc. na dobę, w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta i celów terapeutycznych (utrzymanie lub zmniejszenie obciążenia żelazem).

Tabela 2 Zalecane dostosowanie dawki w leczeniu obciążenia żelazem spowodowanego transfuzjami krwi

Stężenie ferrytyny w surowicy (monitorowanie raz na miesiąc)	**Zalecane dostosowanie dawki**
Utrzymujące się na poziomie > 2500 µg/l i niewykazujące tendencji spadkowej w miarę upływu czasu	Stopniowo zwiększać dawkę co 3 do 6 miesięcy o 3,5 do 7 mg/kg mc. na dobę. **Maksymalna dozwolona dawka wynosi 28 mg/kg mc. na dobę.** W przypadku osiągnięcia jedynie niewielkiej kontroli hemosyderozy po podaniu dawek wynoszących do 21 mg/kg mc. na dobę, dalsze zwiększanie dawki (maksymalnie do 28 mg/kg mc. na dobę) może nie zapewnić zadowalającej kontroli i można rozważyć alternatywne metody leczenia. W przypadku braku zadowalającej kontroli po zastosowaniu dawek większych niż 21 mg/kg mc. na dobę nie należy kontynuować leczenia takimi dawkami, tylko w miarę możliwości rozważyć alternatywne metody leczenia.

> 1000 µg/l, ale utrzymujące się na poziomie ≤ 2500 µg/l z tendencją spadkową w miarę upływu czasu	Stopniowo zmniejszać dawkę co 3 do 6 miesięcy o 3,5 do 7 mg/kg mc. na dobę u pacjentów leczonych dawkami > 21 mg/kg mc. na dobę aż do osiągnięcia wartości docelowej z zakresu od 500 do 1000 µg/l.
500 do 1000 µg/l (zakres docelowy)	Stopniowo zmniejszać dawkę o 3,5 do 7 mg/kg mc. na dobę co 3 do 6 miesięcy, aby utrzymać stężenie ferrytyny w surowicy w zakresie wartości docelowych i aby zminimalizować ryzyko nadmiernej chelatacji.
Stale < 500 µg/l	Rozważyć przerwanie leczenia (patrz punkt 4.4).

Dostępne dane odnośnie długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania, pochodzące z badań klinicznych deferazyroksu, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej w dawkach większych niż 30 mg/kg mc. (co odpowiada dawce 21 mg/kg mc. podawanej w postaci tabletek powlekanych) są obecnie ograniczone (264 pacjentów poddanych obserwacji trwającej średnio rok po zwiększeniu dawki). Nie zaleca się podawania dawek powyżej 28 mg/kg mc. na dobę, ponieważ istnieje zaledwie ograniczone doświadczenie z zastosowaniem dawek tej wysokości (patrz punkt 5.1).

Zespoły talasemii niezależne od transfuzji krwi

Terapię chelatującą należy rozpoczynać wyłącznie w sytuacji, gdy istnieją dowody na występowanie obciążenia żelazem [stężenie żelaza w wątrobie (ang. *Liver iron concentration* - LIC) ≥ 5 mg Fe/g suchej masy lub stężenie ferrytyny w surowicy stale wynoszące > 800 µg/l]. Oznaczanie LIC jest preferowaną metodą określania obciążenia żelazem, którą należy stosować wszędzie tam, gdzie jest ona dostępna. U wszystkich pacjentów należy zachować ostrożność podczas terapii chelatującej, aby zminimalizować ryzyko nadmiernej chelatacji (patrz punkt 4.4).

Leki zawierające deferazyroks dostępne są w UE w postaci tabletek powlekanych i tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej pod różnymi nazwami handlowymi. Ze względu na odmienne profile farmakokinetyczne, potrzebna jest o 30% mniejsza dawka deferazyroksu w postaci tabletek powlekanych w porównaniu z zalecaną dawką tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej (patrz punkt 5.1).

Dawka początkowa
Zalecana dobowa dawka początkowa produktu leczniczego Deferasirox MSN, tabletki powlekane u pacjentów z zespołami talasemii niezależnymi od transfuzji krwi wynosi 7 mg/kg mc. na dobę.

Dostosowanie dawki
Zaleca się comiesięczną kontrolę stężenia ferrytyny w surowicy celu oceny odpowiedzi pacjenta na leczenie i zminimalizowania ryzyka nadmiernej chelatacji (patrz punkt 4.4). Zalecane dostosowanie dawki w leczeniu zespołów talasemii niezależnych od transfuzji krwi podsumowano w Tabeli 3.

Tabela 3 Zalecane dostosowanie dawki w leczeniu zespołów talasemii niezależnych od transfuzji krwi

Stężenie ferrytyny w surowicy (monitorowanie co miesiąc)		**Stężenie żelaza w wątrobie (LIC)***	**Zalecane dostosowania dawki**

Stale > 2000 µg/l i nie wykazuje tendencji spadkowej	lub	≥ 7 mg Fe/g suchej masy	Stopniowo zwiększać dawkę co 3 do 6 miesięcy o 3,5 do 7 mg/kg mc. na dobę, jeśli pacjent dobrze toleruje produkt leczniczy. **Maksymalna dozwolona dawka wynosi 14 mg/kg mc. na dobę dla dorosłych pacjentów i 7 mg/kg mc. na dobę dla dzieci i młodzieży.** Nie zaleca się stosowania dawek powyżej 14 mg/kg mc. na dobę, ponieważ nie ma doświadczenia z podawaniem dawek większych od tej wartości u pacjentów z zespołami talasemii niezależnymi od transfuzji krwi.
≤ 2000 µg/l	lub	< 7 mg Fe/g suchej masy	Stopniowo zmniejszać dawkę co 3 do 6 miesięcy o 3,5 do 7 mg/kg mc. na dobę do dawki 7 mg/kg mc. na dobę (lub mniejszej) u pacjentów leczonych dawkami > 7 mg/kg mc. na dobę.
< 300 µg/l	lub	< 3 mg Fe/g suchej masy	Leczenie należy zakończyć po uzyskaniu satysfakcjonującego stężenia żelaza w organizmie.
Nie ma dostępnych danych dotyczących wznawiania leczenia u pacjentów, u których dojdzie do ponownej kumulacji żelaza po uzyskaniu zadowalającego stężenia żelaza we krwi i dlatego nie można zalecić wznowienia leczenia.			
* LIC jest preferowaną metodą oznaczenia przeciążenia żelazem.			

U pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży, u których nie oznaczono stężenia LIC i u których stężenie ferrytyny w surowicy wynosi ≤ 2000 µg/l, dawkowanie deferazyroksu w postaci tabletek powlekanych nie powinno przekraczać 7 mg/kg mc. na dobę.

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)
Zalecenia dotyczące dawkowania u osób w podeszłym wieku są takie same jak opisano powyżej. W badaniach klinicznych u pacjentów w podeszłym wieku działania niepożądane występowały z większą częstością niż u pacjentów młodszych (zwłaszcza biegunka). Pacjenci z tej grupy powinni być ściśle monitorowani w celu wykrycia możliwych działań niepożądanych wymagających dostosowania dawki leku.

Dzieci i młodzież
Obciążenie żelazem spowodowane transfuzjami krwi:
Zalecenia dotyczące dawkowania u dzieci w wieku 2 do 17 lat z obciążeniem żelazem w wyniku transfuzji są takie same jak dla pacjentów dorosłych (patrz punkt 4.2). Zaleca się comiesięczną kontrolę stężenia ferrytyny w surowicy w celu oceny odpowiedzi pacjenta na leczenie i zminimalizowania ryzyka nadmiernej chelatacji (patrz punkt 4.4). Obliczając dawkę leku należy uwzględnić zmiany masy ciała dzieci w czasie.

U dzieci w wieku między 2 a 5 lat z obciążeniem żelazem w wyniku transfuzji, ekspozycja na lek jest mniejsza niż u dorosłych (patrz punkt 5.2). W tej grupie wiekowej mogą być konieczne większe dawki niż u dorosłych. Jednakże dawka początkowa powinna być taka sama jak dla dorosłych, dostosowana do indywidualnych potrzeb.

Zespoły talasemii niezależne od transfuzji krwi:
U dzieci i młodzieży z zespołami talasemii niezależnymi od transfuzji krwi dawkowanie deferazyroksu w postaci tabletek powlekanych nie powinno przekraczać 7 mg/kg mc. na dobę. U tych pacjentów jest niezbędne ściślejsze monitorowanie LIC i stężenia ferrytyny w surowicy, aby uniknąć

nadmiernej chelatacji (patrz punkt 4.4). Oprócz comiesięcznych oznaczeń stężenia ferrytyny w surowicy, należy kontrolować LIC co trzy miesiące, gdy stężenie ferrytyny w surowicy wyniesie ≤ 800 µg/l.

Dzieci w wieku od urodzenia do 23 miesięcy:
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Deferasirox MSN u dzieci w wieku od urodzenia do 23 miesięcy. Dane nie są dostępne.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek
Deferazyroksu nie badano u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i jest on przeciwwskazany u pacjentów z klirensem kreatyniny < 60 ml/min (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby
Nie zaleca się stosowania deferazyroksu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (C wg skali Child-Pugh). U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (B wg skali Child-Pugh) dawkę należy znacząco zmniejszyć, a następnie stopniowo zwiększać do poziomu 50% zalecanej dawki leczniczej dla pacjentów z prawidłową czynnością wątroby (patrz punkt 4.4 i 5.2), i u tych pacjentów deferazyroks musi być stosowany z ostrożnością. U wszystkich pacjentów należy ściśle kontrolować czynność wątroby przed rozpoczęciem leczenia, co 2 tygodnie w pierwszym miesiącu leczenia, a następnie co miesiąc (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania
Podanie doustne.

Tabletki powlekane należy połykać w całości, popijając niewielką ilością wody. U pacjentów, którzy nie są w stanie połknąć całej tabletki, należy rozkruszyć tabletki powlekane i dosypać całą dawkę do półpłynnego pokarmu, np. jogurtu lub przecieru jabłkowego (musu z jabłek). Należy spożyć natychmiast całą dawkę wraz z pokarmem i nie przechowywać jej do przyszłego wykorzystania.

Tabletki powlekane należy przyjmować raz na dobę, najlepiej o tej samej porze każdego dnia i można je przyjmować na czczo lub z lekkim posiłkiem (patrz punkt 4.5 i 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Jednoczesne podawanie innych środków chelatujących żelazo, ponieważ bezpieczeństwo takiego leczenia skojarzonego nie zostało ustalone (patrz punkt 4.5).

Pacjenci z klirensem kreatyniny < 60 ml/min.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Czynność nerek
Deferazyroks badano wyłącznie u pacjentów z wyjściowym stężeniem kreatyniny w surowicy mieszczącym się w granicach normy odpowiedniej dla wieku pacjenta.

W badaniach klinicznych u około 36% pacjentów wystąpiło zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy o > 33% w ≥ 2 kolejnych oznaczeniach, czasami wykraczające poza górną granicę normy. Zwiększenie to było zależne od dawki. U około dwóch trzecich pacjentów ze zwiększeniem stężenia kreatyniny w surowicy > 33% od wartości wyjściowych, zwiększenie stężenia zmniejszało się do wartości mniejszej niż 33%, bez dostosowywania dawki. U pozostałej jednej trzeciej pacjentów zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy nie zawsze odpowiadało na zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia. W niektórych przypadkach obserwowano stabilizację stężenia kreatyniny w

surowicy tylko po zmniejszeniu dawki. Podczas porejestracyjnego stosowania deferazyroksu zgłaszano przypadki ostrej niewydolności nerek (patrz punkt 4.8). Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, w niektórych przypadkach pogorszenie czynności nerek prowadziło do niewydolności nerek wymagającej czasowych lub przewlekłych dializ.

Przyczyny zwiększenia stężenia kreatyniny w surowicy nie zostały wyjaśnione. Dlatego też należy zwrócić szczególną uwagę na monitorowanie stężenia kreatyniny w surowicy u pacjentów jednocześnie otrzymujących leki, które pogarszają czynność nerek oraz u pacjentów otrzymujących duże dawki deferazyroksu i (lub) o mniejszym wskaźniku transfuzji (< 7 ml/kg mc. na miesiąc lub < 2 jednostki na miesiąc u dorosłych). Mimo, że w badaniach klinicznych po zwiększeniu dawki produktu leczniczego deferazyroks, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej powyżej 30 mg/kg mc., nie obserwowano wzrostu częstości występowania działań niepożądanych ze strony nerek, nie można wykluczyć wzrostu ryzyka działań niepożądanych ze strony nerek po zastosowaniu tabletek powlekanych w dawkach powyżej 21 mg/kg mc.

Zaleca się, by przed rozpoczęciem leczenia dokonać dwukrotnego oznaczenia stężenia kreatyniny w surowicy. **Stężenie kreatyniny w surowicy, klirens kreatyniny** (szacowany za pomocą wzoru Cockcrofta-Gaulta lub MDRD u dorosłych oraz wzoru Schwartza u dzieci) i (lub) stężenie cystatyny C w surowicy **należy kontrolować przed rozpoczęciem terapii, co tydzień w pierwszym miesiącu po rozpoczęciu lub modyfikacji leczenia deferazyroksem (w tym po zmianie postaci leku), a następnie co miesiąc.** U pacjentów ze współistniejącymi chorobami nerek oraz u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze o działaniu pogarszającym czynność nerek, istnieje większe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Należy zadbać o odpowiednie nawodnienie pacjentów, u których wystąpiła biegunka lub wymioty.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano występowanie kwasicy metabolicznej podczas leczenia deferazyroksem. Większość tych pacjentów miała zaburzenia czynności nerek, choroby cewek nerkowych (zespół Fanconiego) lub biegunkę, bądź stany, których znanym powikłaniem są zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej. W tych populacjach należy monitorować równowagę kwasowo-zasadową, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. U pacjentów, u których wystąpi kwasica metaboliczna, należy rozważyć przerwanie leczenia deferazyroksem.

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki ciężkich postaci chorób cewek nerkowych (takich jak zespół Fanconiego) i niewydolności nerek przebiegających ze zmianami świadomości w kontekście encefalopatii hiperamonemicznej u pacjentów leczonych deferazyroksem, głównie u dzieci. Zaleca się, aby wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia encefalopatii hiperamonemicznej oraz oznaczać stężenie amoniaku u pacjentów z niewyjaśnionymi zmianami stanu psychicznego podczas leczenia produktem Deferasirox MSN.

Tabela 4 Dostosowywanie dawki i przerywanie leczenia w związku z monitorowaniem czynności nerek

	Stężenie kreatyniny w surowicy		**Klirens kreatyniny**
Przed rozpoczęciem leczenia	Dwa razy (2x)	i	Raz (1x)
Przeciwwskazany			< 60 ml/min
Monitorowanie - Pierwszy miesiąc po rozpoczęciu leczenia lub modyfikacji dawki - Później	Co tydzień Co miesiąc	i i	Co tydzień Co miesiąc
Zmniejszenie dawki dobowej o 7 mg/kg mc. na dobę (postać tabletki powlekane), *jeśli wymienione niżej parametry czynności nerek wystąpią podczas **dwóch** kolejnych wizyt i nie są*			

spowodowane innymi przyczynami			
Osoby dorosłe Dzieci i młodzież	> 33% powyżej średniej sprzed leczenia > GGN właściwej dla wieku**	i i (lub)	 Zmniejsza się < DGN* (< 90 ml/min) Zmniejsza się < DGN* (< 90 ml/min)
Po zmniejszeniu dawki, przerwać leczenie, jeśli			
Dorośli oraz dzieci i młodzież	Utrzymuje się > 33% powyżej średniej sprzed leczenia	i (lub)	Zmniejsza się < DGN* (< 90 ml/min)
* DGN: dolna granica normy ** GGN: górna granica normy			

Leczenie można wznowić w zależności od indywidualnej sytuacji klinicznej.

Można również rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia, jeśli wystąpią nieprawidłowości we wskaźnikach czynności kanalików nerkowych i (lub) w zależności od wskazań klinicznych:

- białkomocz (badanie należy wykonać przed leczeniem a następnie powtarzać co miesiąc)
- cukromocz u pacjentów bez cukrzycy i małe stężenie potasu, fosforanu, magnezu lub moczanu w surowicy, zwiększenie stężenia fosforanów i aminokwasów w moczu (monitorowanie w zależności od potrzeb).

Uszkodzenie cewek nerkowych zgłaszano głównie u dzieci i młodzieży z talasemią beta leczonych deferazyroksem.

Jeśli pomimo zmniejszenia dawki i przerwania leczenia wystąpią podane niżej zaburzenia, pacjentów należy skierować do specjalisty nefrologa i rozważyć wykonanie dalszych specjalistycznych badań (takich jak biopsja nerki):

- stężenie kreatyniny pozostaje istotnie zwiększone i
- utrzymują się nieprawidłowe wartości innego wskaźnika czynności nerek (np. białkomocz, zespół Fanconiego).

Czynność wątroby

U pacjentów leczonych deferazyroksem obserwowano zwiększenie wartości oznaczeń w testach czynnościowych wątroby. W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki niewydolności wątroby, niektóre były śmiertelne. Ciężkie postacie przebiegające ze zmianami świadomości w kontekście encefalopatii hiperamonemicznej mogą wystąpić u pacjentów leczonych deferazyroksem, głównie u dzieci. Zaleca się, aby wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia encefalopatii hiperamonemicznej oraz oznaczać stężenie amoniaku u pacjentów z niewyjaśnionymi zmianami stanu psychicznego podczas leczenia deferazyroksem. Należy starać się zachować właściwy poziom nawodnienia u pacjentów ze zdarzeniami niedoboru płynów (takimi jak biegunka lub wymioty), zwłaszcza u dzieci z chorobą ostrą. Większość zgłoszeń przypadków niewydolności wątroby dotyczyła pacjentów z poważnymi chorobami współistniejącymi, w tym z istniejącymi uprzednio przewlekłymi chorobami wątroby (w tym marskością wątroby i zapaleniem wątroby typu C) oraz niewydolnością wielonarządową. Jednakże, nie można wykluczyć roli deferazyroksu jako czynnika powodującego lub pogarszającego (patrz punkt 4.8).

Zaleca się, aby kontrolować aktywność aminotransferaz, stężenie bilirubiny i aktywność fosfatazy alkalicznej w surowicy przed rozpoczęciem leczenia, co 2 tygodnie w pierwszym miesiącu leczenia, a następnie co miesiąc. Jeśli wystąpi stałe, progresywne zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy, którego nie można przypisać innym czynnikom, leczenie deferazyroksem należy przerwać. Po ustaleniu przyczyny nieprawidłowych wartości prób czynnościowych wątroby lub po uzyskaniu prawidłowych wartości aktywności aminotransferaz, można rozważyć ostrożne wznowienie leczenia mniejszą dawką, ze stopniowym zwiększaniem dawki.

Deferazyroks nie jest zalecany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (C wg skali Child-Pugh) (patrz punkt 5.2).

Tabela 5 Podsumowanie zaleceń dotyczących monitorowania bezpieczeństwa stosowania

Badanie	**Częstość**
Stężenie kreatyniny w surowicy	Dwukrotnie przed rozpoczęciem leczenia. Co tydzień w pierwszym miesiącu leczenia lub po modyfikacji dawki (w tym po zmianie postaci leku). Następnie co miesiąc.
Klirens kreatyniny i (lub) stężenie cystatyny C w osoczu	Przed leczeniem. Co tydzień w pierwszym miesiącu leczenia lub po modyfikacji dawki (w tym po zmianie postaci leku). Następnie co miesiąc.
Białkomocz	Przed leczeniem. Następnie co miesiąc
Inne wskaźniki czynności kanalików nerkowych (takie, jak cukromocz u pacjentów bez cukrzycy oraz małe stężenie potasu, fosforu, magnezu lub kwasu moczowego w surowicy krwi, zwiększenie stężenia fosforanów i aminokwasów w moczu)	W razie potrzeby.
Stężenie aminotranseraz, bilirubiny, fosfatazy zasadowej we krwi	Przed leczeniem. Co 2 tygodnie w pierwszym miesiącu leczenia. Następnie co miesiąc.
Badania słuchu i wzroku	Przed leczeniem. Następnie raz w roku.
Masa ciała, wzrost, rozwój płciowy	Przed leczeniem. Raz w roku u dzieci i młodzieży.

U pacjentów z krótkim przewidywanym czasem przeżycia (np. u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi wysokiego ryzyka), zwłaszcza kiedy choroby współistniejące mogłyby zwiększyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, korzyść ze stosowania deferazyroksu może być ograniczona i mniejsza od ewentualnego ryzyka. Dlatego też w tej grupie pacjentów leczenie deferazyroksem nie jest zalecane.

Należy zachować ostrożność u pacjentów w podeszłym wieku z uwagi na większą częstość występowania działań niepożądanych (zwłaszcza biegunki).

Dane pochodzące od dzieci z talasemią niezależną od transfuzji krwi są bardzo ograniczone (patrz punkt 5.1). Dlatego u dzieci i młodzieży leczenie deferazyroksem powinno być ściśle monitorowane, w celu wykrycia ewentualnych działań niepożądanych i śledzenia obciążenia żelazem. Ponadto, przed rozpoczęciem stosowania deferazyroksu u dzieci z dużym obciążeniem żelazem i talasemią niezależną od transfuzji krwi, lekarz powinien być świadomy, że skutki długotrwałej ekspozycji tych pacjentów na lek są obecnie nieznane.

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe
U pacjentów otrzymujących deferazyroks, w tym u dzieci i młodzieży, zgłaszano przypadki owrzodzenia oraz krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego. U niektórych pacjentów występowały liczne wrzody (patrz punkt 4.8). Istnieją doniesienia o wrzodach z powikłaniem w postaci perforacji ściany przewodu pokarmowego. Zgłaszano także przypadki śmiertelnych krwotoków z przewodu pokarmowego, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku z hematologicznymi nowotworami złośliwymi i (lub) małą liczbą płytek krwi. Lekarze i pacjenci

powinni zachować czujność względem przedmiotowych i podmiotowych objawów owrzodzenia oraz krwawienia z przewodu pokarmowego w trakcie leczenia deferazyroksem. W przypadku owrzodzenia przewodu pokarmowego lub krwotoku należy przerwać stosowanie deferazyroksu i szybko wykonać odpowiednie badania dodatkowe i zastosować właściwe leczenie. Pacjenci przyjmujący deferazyroks w skojarzeniu z substancjami, takimi jak niesteroidowe leki przeciwzapalne, kortykosteroidy lub doustne bisfosfoniany, o których wiadomo, że mogą powodować owrzodzenia, i pacjenci otrzymujący leki przeciwzakrzepowe oraz pacjenci z liczbą płytek krwi poniżej 50 000/mm^3 ($50x10^9$/l) powinni zachować ostrożność (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia skóry
Podczas leczenia deferazyroksem mogą wystąpić wysypki skórne. W większości przypadków wysypki ustępują samoistnie. Jeśli przerwanie leczenia okaże się konieczne, podawanie leku można wznowić po ustąpieniu wysypki z zastosowaniem mniejszej dawki, a następnie stopniowo ją zwiększać. W ciężkich przypadkach można rozważyć wznowienie leczenia w skojarzeniu z krótkotrwałym podawaniem doustnego steroidu. Zgłaszano ciężkie skórne reakcje niepożądane, w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS, ang. *Stevens-Johnson syndrome*), martwicę toksyczno-rozpływną naskórka (TEN, ang. *toxic epidermal necrolysis*) i reakcję polekową z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS, ang. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*), które mogą zagrażać życiu lub być śmiertelne. W przypadku podejrzenia wszelkich ciężkich skórnych reakcji niepożądanych należy natychmiast przerwać leczenie i nie należy go wznawiać. Podczas przepisywania produktu leczniczego, pacjentów należy poinformować o przedmiotowych i podmiotowych objawach ciężkich reakcji skórnych i ściśle ich monitorować.

Reakcje nadwrażliwości
U pacjentów otrzymujących deferazyroks zgłaszano przypadki ciężkich reakcji nadwrażliwości (takich jak anafilaksja i obrzęk naczynioruchowy), a początek tych reakcji u większości pacjentów występował w pierwszym miesiącu leczenia (patrz punkt 4.8). Jeśli występują tego typu reakcje, należy przerwać podawanie deferazyroksu i wdrożyć odpowiednie postępowanie medyczne. Nie należy wznawiać leczenia deferazyroksem u pacjentów, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości, ze względu na ryzyko wstrząsu anafilaktycznego (patrz punkt 4.3).

Widzenie i słyszenie
Zgłaszano zaburzenia słyszenia i widzenia (zmętnienia soczewki) (patrz punkt 4.8). Zaleca się, by przed rozpoczęciem leczenia, a potem w regularnych odstępach (co 12 miesięcy) wykonywać badania słuchu i wzroku (w tym badanie dna oka). W razie stwierdzenia zaburzeń w czasie leczenia, można rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia.

Zaburzenia krwi
Po wprowadzeniu do obrotu u pacjentów leczonych deferazyroksem zgłaszano przypadki leukopenii, małopłytkowości lub pancytopenii (lub zaostrzenie istniejących cytopenii) i nasilenie niedokrwistości. U większości z tych pacjentów już wcześniej występowały zaburzenia hematologiczne, często związane z niewydolnością szpiku kostnego. Jednak nie można wykluczyć roli produktu leczniczego jako czynnika przyczyniającego się do rozwoju lub nasilenia cytopenii. U pacjentów u których wystąpiła cytopenia o nieznanej etiologii, należy rozważyć przerwanie leczenia.

Inne uwarunkowania
Zaleca się comiesięczne kontrolowanie stężenia ferrytyny w surowicy, aby ocenić odpowiedź pacjenta na leczenie i uniknąć nadmiernej chelatacji (patrz punkt 4.2). W okresach leczenia dużymi dawkami i wtedy, gdy stężenie ferrytyny w surowicy zbliża się do zakresu wartości docelowych, zaleca się zmniejszenie dawki lub ściślejsze monitorowanie czynności nerek i wątroby oraz stężenia ferrytyny w surowicy. Jeśli stężenie ferrytyny w surowicy ulegnie stałemu zmniejszeniu poniżej 500 µg/l (w obciążeniu żelazem spowodowanym transfuzjami krwi) lub poniżej 300 µg/l (w zespołach talasemii niezależnych od transfuzji krwi), należy rozważyć przerwanie leczenia.

Należy prowadzić dokumentację i regularną ocenę tendencji w wynikach badań stężenia kreatyniny w

surowicy, stężenia ferrytyny w surowicy i aktywności aminotransferaz w surowicy.

W trzech badaniach klinicznych u dzieci leczonych deferazyroksem przez okres do 5 lat, nie obserwowano zmian w zakresie wzrostu i rozwoju płciowego dzieci (patrz punkt 4.8). Jednak, w ramach ogólnych środków ostrożności dotyczących leczenia dzieci z potransfuzyjnym obciążeniem żelazem, należy przed rozpoczęciem terapii i w regularnych odstępach czasu (co 12 miesięcy) kontrolować masę ciała, wzrost i rozwój płciowy pacjentów.

Zaburzenia czynności serca są znanym powikłaniem ciężkiego obciążenia żelazem. Podczas długotrwałego leczenia deferazyroksem pacjentów z ciężkim obciążeniem żelazem należy monitorować czynność serca.

Produkt leczniczy Deferasirox MSN zawiera laktozę i sód

Laktoza
Jeśli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem tego leku.

Sód
Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę powlekaną, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu".

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Bezpieczeństwo stosowania deferazyroksu w skojarzeniu z innymi środkami chelatującymi żelazo nie zostało ustalone. Dlatego produktu nie należy stosować w skojarzeniu z innymi lekami chelatującymi żelazo (patrz punkt 4.3).

Interakcje z pożywieniem
C_{max} deferazyroksu w postaci tabletek powlekanych zwiększało się (o 29%), gdy lek przyjmowano z pokarmem wysokotłuszczowym. Produkt leczniczy Deferasirox MSN, tabletki powlekane można przyjmować na czczo lub z lekkim posiłkiem, najlepiej o tej samej porze każdego dnia (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Produkty lecznicze, które mogą zmniejszyć ogólnoustrojową ekspozycję na deferazyroks
Metabolizm deferazyroksu zależy od enzymów UGT. W badaniu z udziałem zdrowych ochotników jednoczesne podanie deferazyroksu (w dawce pojedynczej 30 mg/kg mc. w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej) i silnie działającego induktora UGT, ryfampicyny, (w dawce wielokrotnej 600 mg/dobę) spowodowało zmniejszenie ekspozycji na deferazyroks o 44% (90% CI: 37% - 51%). Dlatego, jednoczesne podanie deferazyroksu z silnie działającym induktorem UGT (np. ryfampicyną, karbamazepiną, fenytoiną, fenobarbitalem, rytonawirem) może spowodować zmniejszenie skuteczności deferazyroksu. Podczas jednoczesnego leczenia tymi lekami i po jego zakończeniu, należy monitorować stężenie ferrytyny w surowicy pacjenta i w razie konieczności dostosować dawkę deferazyroksu.

W badaniu mechanistycznym, określającym stopień krążenia jelitowo-wątrobowego, podanie kolestyraminy znacząco zmniejszyło ekspozycję na deferazyroks (patrz punkt 5.2).

Interakcje z midazolamem i innymi produktami leczniczymi metabolizowanymi przez CYP3A4
W badaniu z udziałem zdrowych ochotników jednoczesne podanie deferazyroksu w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej i midazolamu (substratu CYP3A4) spowodowało zmniejszenie ekspozycji na midazolam o 17% (90% CI: 8% - 26%). W warunkach klinicznych efekt ten może być nasilony. Dlatego, biorąc pod uwagę możliwe zmniejszenie skuteczności, należy zachować ostrożność podczas skojarzonego leczenia deferazyroksem i substancjami metabolizowanymi przez CYP3A4 (np. cyklosporyną, symwastatyną, hormonalnymi lekami antykoncepcyjnymi, beprydylem, ergotaminą).

Interakcje z repaglinidem i innymi produktami leczniczymi metabolizowanymi przez CYP2C8
W badaniu z udziałem zdrowych ochotników jednoczesne podanie deferazyroksu, który jest umiarkowanym inhibitorem CYP2C8 (30 mg/kg mc. na dobę, w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej) z repaglinidem, substratem CYP2C8, w dawce pojedynczej 0,5 mg, spowodowało zwiększenie AUC i C_{max} repaglinidu odpowiednio 2,3 razy (90% CI [2,03-2,63]) i 1,6 raza (90% CI [1,42-1,84]). W związku z tym, że interakcje z repaglinidem w dawkach większych niż 0,5 mg nie zostały określone, należy unikać jednoczesnego podania deferazyroksu z repaglinidem. Jeżeli takie połączenie wydaje się konieczne, należy przeprowadzić staranną obserwację kliniczną i monitorować stężenie glukozy we krwi (patrz punkt 4.4). Nie można wykluczyć występowania interakcji pomiędzy deferazyroksem a innymi substratami CYP2C8, takimi jak paklitaksel.

Interakcje z teofiliną i innymi produktami leczniczymi metabolizowanymi przez CYP1A2
W badaniu z udziałem zdrowych ochotników, jednoczesne podawanie deferazyroksu, który jest inhibitorem CYP1A2 (w wielokrotnej dawce 30 mg/kg mc. na dobę, w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej) i teofiliny, która jest substratem CYP1A2 (dawka pojedyncza 120 mg) spowodowało zwiększenie AUC teofiliny o 84% (90% CI: 73% do 95%). C_{max} po pojedynczej dawce nie uległo zmianie, ale w długotrwałym leczeniu można spodziewać się zwiększenia C_{max} teofiliny. Dlatego jednoczesne stosowanie deferazyroksu z teofiliną nie jest zalecane. Jeśli deferazyroks i teofilina są podawane jednocześnie, należy monitorować stężenie teofiliny i rozważyć zmniejszenie dawki teofiliny. Nie można wykluczyć występowania interakcji pomiędzy deferazyroksem i innymi substratami CYP1A2. Dla substancji, które w przeważającej części są metabolizowane przez CYP1A2 i mają wąski indeks terapeutyczny (np. klozapina, tyzanidyna) stosuje się te same zalecenia, jak dla teofiliny.

Inne informacje
Nie przeprowadzono formalnych badań nad jednoczesnym podawaniem deferazyroksu i produktów zobojętniających zawierających glin. Mimo, iż deferazyroks wykazuje mniejsze powinowactwo do glinu niż do żelaza, nie jest zalecane stosowanie tabletek deferazyroksu z produktami zobojętniającymi zawierającymi glin.

Jednoczesne podanie deferazyroksu z substancjami, o których wiadomo, że mogą sprzyjać powstawaniu owrzodzeń, takimi jak niesteroidowe leki przeciwzapalne (w tym z kwasem acetylosalicylowym podawanym w dużych dawkach), kortykosteroidy i doustne bisfosfoniany może zwiększać ryzyko toksycznego działania na przewód pokarmowy (patrz punkt 4.4). Jednoczesne podawanie deferazyroksu z lekami przeciwzakrzepowymi może też zwiększać ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego. Podczas stosowania deferazyroksu jednocześnie z tymi substancjami konieczna jest ścisła obserwacja kliniczna.

Równoczesne podawanie deferazyroksu i busulfanu skutkowało zwiększeniem ekspozycji na busulfan (AUC), ale mechanizm tej interakcji pozostaje niewyjaśniony. O ile to możliwe, należy przeprowadzić ocenę właściwości farmakokinetycznych (AUC, klirens) dawki próbnej busulfanu, co pozwoli na dostosowanie dawki.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Brak danych klinicznych dotyczących stosowania deferazyroksu w czasie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję po zastosowaniu dawek toksycznych dla ciężarnych samic (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

W ramach ostrożności zaleca się, by deferazyroksu nie stosować w ciąży, o ile nie jest to zdecydowanie konieczne.

Deferazyroks może zmniejszać skuteczność działania hormonalnych środków antykoncepcyjnych

(patrz punkt 4.5). U kobiet w wieku rozrodczym podczas stosowania deferazyroksu zaleca się stosowanie dodatkowych lub alternatywnych niehormonalnych metod antykoncepcji.

Karmienie piersią
W badaniach na zwierzętach stwierdzono, ze deferazyroks szybko i intensywnie przenika do mleka karmiących samic. Nie odnotowano wpływu na potomstwo. Nie wiadomo czy deferazyroks przenika do mleka kobiecego. Nie zaleca się karmienia piersią w czasie przyjmowania deferazyroksu.

Płodność
Brak danych dotyczących wpływu na płodność ludzi. W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono działań niepożądanych na płodność samców i samic (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Deferazyroks wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Pacjenci, u których wystąpią niezbyt częste działania niepożądane takie, jak zawroty głowy powinni zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
Do najczęstszych działań niepożądanych zgłaszanych w badaniach klinicznych podczas przewlekłego leczenia deferazyroksem w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej u dorosłych i dzieci należą zaburzenia żołądkowo-jelitowe (głównie nudności, wymioty, biegunka lub ból brzucha) oraz wysypka skórna. Biegunkę zgłaszano częściej u dzieci w wieku 2 do 5 lat oraz u pacjentów w podeszłym wieku. Reakcje te zależą od dawki, są głównie łagodne do umiarkowanych, zwykle przemijające i w większości ustępują nawet pomimo kontynuowania leczenia.

W czasie badań klinicznych u około 36% pacjentów występowało zależne od dawki zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, chociaż w większości przypadków mieściło się ono w granicach normy. Zarówno u dzieci i młodzieży, jak i u dorosłych pacjentów z talasemią beta i obciążeniem żelazem obserwowano zmniejszenie średniego klirensu kreatyniny w pierwszym roku leczenia, istnieją jednak dowody świadczące o braku dalszego zmniejszania się klirensu kreatyniny w kolejnych latach leczenia. Zgłaszano zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych. Zaleca się stosowanie schematów monitorowania parametrów czynności nerek i wątroby dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku. Zaburzenia słuchu (pogorszenie słyszenia) i wzroku (zmętnienie soczewki) występują niezbyt często i również zaleca się coroczne badania (patrz punkt 4.4).

Ciężkie skórne reakcje niepożądane, w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS), martwica toksyczno-rozpływna naskórka (TEN) i reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS), były zgłaszane po zastosowaniu deferazyroksu (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczna lista działań niepożądanych
Działania niepożądane pogrupowano według częstości występowania, w następujący sposób: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000); bardzo rzadko (< 1/10 000); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 6

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Nieznana:	Pancytopenia[1], małopłytkowość[1], nasilona niedokrwistość[1], Neutropenia[1]

Zaburzenia układu immunologicznego

Nieznana:	Reakcje nadwrażliwości (w tym reakcja anafilaktyczna i obrzęk naczynioruchowy)[1]

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Nieznana:	Kwasica metaboliczna[1]

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często:	Niepokój, zaburzenia snu

Zaburzenia układu nerwowego

Często:	Ból głowy
Niezbyt często:	Zawroty głowy

Zaburzenia oka

Niezbyt często:	Zaćma, zwyrodnienie plamki
Rzadko:	Zapalenie nerwu wzrokowego

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często:	Głuchota

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często:	Ból krtani

Zaburzenia żołądka i jelit

Często:	Biegunka, zaparcie, wymioty, nudności, ból brzucha, rozdęcie brzucha, niestrawność
Niezbyt często:	Krwawienie z przewodu pokarmowego, owrzodzenie żołądka (w tym liczne wrzody), owrzodzenie dwunastnicy, zapalenie żołądka
Rzadko:	Zapalenie przełyku
Nieznana:	Perforacja przewodu pokarmowego[1], ostre zapalenie trzustki[1]

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Często:	Zwiększenie aktywności aminotransferaz
Niezbyt często:	Zapalenie wątroby, kamica żółciowa
Nieznana:	Niewydolność wątroby[1,2]

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często:	Wysypka, świąd
Niezbyt często:	Zaburzenia pigmentacji
Rzadko:	Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS)
Nieznana:	Zespół Stevens-Johnsona[1], zapalenie naczyń spowodowane nadwrażliwością[1], pokrzywka[1], rumień wielopostaciowy[1], łysienie[1], martwica toksyczno-rozpływna naskórka (TEN)[1]

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Bardzo często:	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
Często:	Białkomocz
Niezbyt często:	Zaburzenia cewek nerkowych[2] (nabyty zespół Fanconiego),

	cukromocz
Nieznana:	Ostra niewydolność nerek[1,2], kanalikowo-śródmiąższowe zapalenie nerek[1], kamica nerkowa1, martwica cewek nerkowych[1]
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Niezbyt często:	Gorączka, obrzęk, zmęczenie

[1] Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu. Informacje o nich pochodzą ze zgłoszeń spontanicznych, w których nie zawsze możliwe jest wiarygodne ustalenie częstości występowania lub związku przyczynowo-skutkowego z narażeniem na produkt leczniczy.

[2] Zgłaszano występowanie ciężkich postaci przebiegających ze zmianami świadomości w kontekście encefalopatii hiperamonemicznej.

Opis wybranych działań niepożądanych

U około 2% pacjentów donoszono o występowaniu kamieni żółciowych i związanych z nimi zaburzeń dróg żółciowych. Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych zgłaszano jako działanie niepożądane produktu leczniczego u 2% pacjentów. Zwiększenie aktywności aminotransferaz przekraczające 10 razy górną granicę normy, wskazujące na zapalenie wątroby, występowało niezbyt często (0,3%). W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów leczonych deferazyroksem, zgłaszano przypadki niewydolności wątroby, niekiedy śmiertelne, zwłaszcza u pacjentów z istniejącą uprzednio marskością wątroby (patrz punkt 4.4). Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano występowanie kwasicy metabolicznej. Większość tych pacjentów miała zaburzenia czynności nerek, choroby cewek nerkowych (zespół Fanconiego) lub biegunkę, bądź stany, których znanym powikłaniem są zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej (patrz punkt 4.4). Obserwowano przypadki ciężkiego ostrego zapalenia trzustki u pacjentów bez udokumentowanego występowania zaburzeń żółciowych. Podobnie jak w przypadku stosowania innych środków chelatujących żelazo, u pacjentów przyjmujących deferazyroks niezbyt często obserwowano utratę słuchu w zakresie dźwięków o wysokiej częstotliwości oraz zmętnienie soczewki (wczesną zaćmę) (patrz punkt 4.4).

Klirens kreatyniny w obciążeniu żelazem spowodowanym transfuzjami krwi

W retrospektywnej meta-analizie 2102 pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży z talasemią beta i obciążeniem żelazem spowodowanym transfuzjami krwi, leczonych deferazyroksem w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej w dwóch randomizowanych i czterech otwartych badaniach trwających do pięciu lat, średni klirens kreatyniny zmniejszył się o 13,2% u pacjentów dorosłych (95% CI: -14,4% do -12,1%; n=935) i 9,9% (95% CI: -11,1% do -8,6%; n=1142) u dzieci i młodzieży w pierwszym roku leczenia. U 250 pacjentów pozostających pod obserwacją przez okres do pięciu lat, nie odnotowano dalszej redukcji średniego klirensu kreatyniny.

Badanie kliniczne z udziałem pacjentów z zespołami talasemii niezależnymi od transfuzji krwi

W badaniu trwającym 1 rok, w którym uczestniczyli pacjenci z zespołami talasemii niezależnymi od transfuzji krwi i obciążeniem żelazem (tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej w dawce 10 mg/kg mc. na dobę), najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z lekiem badanym były: biegunka (9,1%), wysypka (9,1%) i nudności (7,3%). Nieprawidłowe stężenia kreatyniny w surowicy i nieprawidłowe wartości klirensu kreatyniny zgłaszano odpowiednio u 5,5% oraz 1,8% pacjentów. U 1,8% pacjentów zgłaszano zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych przekraczające dwukrotnie wartości początkowe i pięciokrotnie górną granicę normy.

Dzieci i młodzież

W trzech badaniach klinicznych u dzieci leczonych deferazyroksem przez okres do 5 lat nie obserwowano zmian w zakresie wzrostu i rozwoju płciowego dzieci (patrz punkt 4.4).

Biegunka jest zgłaszana częściej u dzieci w wieku 2 do 5 lat niż u starszych pacjentów.

Tubulopatia nerkowa była głównie zgłaszana u dzieci i młodzieży z beta-talasemią leczonych deferazyroksem. Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano wysoki odsetek przypadków kwasicy metabolicznej u dzieci, w kontekście zespołu Fanconiego.

Zgłaszano ostre zapalenie trzustki, zwłaszcza u dzieci i młodzieży.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Wczesne oznaki ostrego przedawkowania to objawy ze strony układu trawiennego, takie jak ból brzucha, biegunka, nudności i wymioty. Zgłaszano występowanie zaburzeń wątroby i nerek, w tym przypadki zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych i stężenia kreatyniny ustępującego po zaprzestaniu leczenia. Błędne podanie pojedynczej dawki 90 mg/kg spowodowało wystąpienie zespołu Fanconiego, który ustąpił po leczeniu.

Nie ma swoistego antidotum na deferazyroks. W postępowaniu z przedawkowaniem wskazane może być zastosowanie standardowych procedur, a także leczenie objawowe, jeśli jest ono medycznie właściwe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: środki chelatujące żelazo.
Kod ATC: V03AC03

Mechanizm działania
Deferazyroks jest środkiem chelatującym działającym po podaniu doustnym, wysoce selektywnym w stosunku do żelaza(III). Jest on trójkleszczowym ligandem, wiążącym żelazo z dużym powinowactwem, w stosunku 2:1. Deferazyroks sprzyja wydalaniu żelaza, głównie z kałem. Deferazyroks charakteryzuje się małym powinowactwem do cynku i miedzi i nie powoduje stałego zmniejszania stężeń tych metali w surowicy.

Działanie farmakodynamiczne
W badaniu metabolicznym równowagi żelaza z udziałem pacjentów z talasemią i obciążeniem żelazem deferazyroks podawany w dawkach dobowych 10, 20 i 40 mg/kg mc. (w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej) powodował wydalanie żelaza (netto) odpowiednio w ilościach (średnio) 0,119; 0,329 i 0,445 Fe/kg mc. na dobę.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania
Badania skuteczności klinicznej zostały przeprowadzone z deferazyroksem w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej (określanym poniżej jako „deferazyroks”). W porównaniu z deferazyroksem w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej, dawka deferazyroksu w postaci tabletek powlekanych jest o 30% mniejsza niż dawka deferazyroksu w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej, w zaokrągleniu do najbliższej całej tabletki (patrz punkt 5.2).

Deferazyroks zbadano u 411 dorosłych (w wieku ≥ 16 lat) i 292 dzieci (w wieku 2 do < 16 lat) z przewlekłym obciążeniem żelazem spowodowanym przetoczeniami krwi. W grupie dzieci 52 pacjentów miało 2 do 5 lat. Choroby podstawowe wymagające transfuzji obejmowały talasemię beta, niedokrwistość sierpowatokrwinkową oraz inne niedokrwistości wrodzone lub nabyte (zespoły mielodysplastyczne (ang. myelodysplastic syndromes, MDS), zespół Diamonda-Blackfana, niedokrwistość aplastyczna i inne bardzo rzadkie niedokrwistości).

Leczenie dobowymi dawkami 20 i 30 mg/kg mc. deferazyroksem w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej przez jeden rok u dorosłych i dzieci często poddawanych transfuzjom z powodu talasemii beta, prowadziło do zmniejszenia wskaźników całkowitego stężenia żelaza w organizmie; stężenie żelaza w wątrobie zmniejszyło się odpowiednio o około -0,4 i -8,9 mg Fe/g wątroby (sucha masa uzyskana w biopsji), a stężenie ferrytyny w surowicy zmniejszyło się odpowiednio o około -36 i -926 µg/l. Po zastosowaniu tych samych dawek współczynniki wydalania żelaza do poboru żelaza wynosiły odpowiednio 1,02 (wskazujący równowagę żelaza netto) i 1,67 (wskazujący wydalanie żelaza netto). Deferazyroks wywołał podobne reakcje u pacjentów z obciążeniem żelazem z innymi postaciami niedokrwistości. Dawki dobowe 10 mg/kg mc. (w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej) podawane przez jeden rok pozwoliły utrzymać stężenie żelaza w wątrobie i stężenie ferrytyny w surowicy oraz uzyskać równowagę żelaza netto u pacjentów z mniejszym wskaźnikiem transfuzji lub transfuzjami wymiennymi. Stężenie ferrytyny w surowicy oznaczane w comiesięcznych kontrolach odzwierciedlało zmiany stężenia żelaza w wątrobie, wskazując, że tendencje dotyczące stężenia ferrytyny w surowicy mogą służyć do monitorowania odpowiedzi na leczenie. Ograniczone dane kliniczne (29 pacjentów z prawidłową czynnością serca przed leczeniem) z zastosowania MRI wskazują, że leczenie deferazyroksem w dawce 10-30 mg/kg mc. na dobę (w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej) przez 1 rok może również zmniejszyć stężenie żelaza w sercu (średnio MRI T2* wzrósł z 18,3 do 23,0 milisekund).

Zasadnicza analiza głównego badania porównawczego z udziałem 586 pacjentów chorych na talasemię beta i potransfuzyjne obciążenie żelazem, nie wykazała równoważności (ang. *non-inferiority*) deferazyroksu w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej względem deferoksaminy w analizie całkowitej populacji pacjentów. Analiza *post hoc* tego badania wykazała, że w podgrupie pacjentów ze stężeniem żelaza w wątrobie ≥ 7 mg Fe/g suchej masy leczonych deferazyroksem w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej (20 i 30 mg/kg mc.) lub deferoksaminą (35 do ≥ 50 mg/kg mc.) uzyskano kryteria równoważności. Jednak u pacjentów ze stężeniem żelaza w wątrobie < 7 mg Fe/g suchej masy leczonych deferazyroksem, w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej (5 i 10 mg/kg mc.) lub deferoksaminą (20 do 35 mg/kg mc.) nie ustalono równoważności ze względu na brak równowagi w dawkach obu leków chelatujących. Ten brak równowagi miał miejsce, ponieważ pacjentom przyjmującym deferoksaminę pozwolono pozostać przy dawkowaniu sprzed badania, nawet, jeśli było ono większe niż dawka określona w protokole. W tym badaniu głównym uczestniczyło 56 pacjentów w wieku poniżej 6 lat, z których 28 otrzymywało deferazyroks w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej.

Badania przedkliniczne i kliniczne wykazały, że deferazyroks w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej mógł być równie skuteczny jak deferoksamina, gdy stosowano dawki w stosunku 2:1 (tzn. gdy dawka deferazyroksu w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej stanowiła liczbowo połowę dawki deferoksaminy). W przypadku deferazyroksu w postaci tabletek powlekanych można rozważyć stosunek dawek 3:1 (tzn. dawkę deferazyroksu w postaci tabletek powlekanych, która liczbowo stanowi jedną trzecią dawki deferoksaminy). Jednak te zalecenia dotyczące dawkowania nie zostały ocenione w prospektywnych badaniach klinicznych.

Ponadto, u pacjentów ze stężeniem żelaza w wątrobie ≥ 7 mg Fe/g suchej masy z różnymi rzadkimi niedokrwistościami lub niedokrwistością sierpowatokrwinkową, deferazyroks w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej podawany w dawkach do 20 i 30 mg/kg mc. powodował zmniejszenie stężenia żelaza w wątrobie oraz ferrytyny w surowicy porównywalny do tego, jaki występował u pacjentów z talasemią beta.

U 225 pacjentów z MDS o niskim/pośrednim-1 ryzyku (ang. Low/Int-1 risk) i obciążeniu żelazem spowodowanym transfuzjami krwi, przeprowadzono randomizowane badanie kontrolowane placebo. Wyniki tego badania sugerują, że deferazyroks ma pozytywny wpływ na czas przeżycia wolny od objawów (ang. EFS, złożony punkt końcowy, obejmujący zdarzenia sercowe lub wątrobowe niezakończone zgonem) i stężenie ferrytyny w surowicy. Profil bezpieczeństwa był zgodny z wcześniejszymi badaniami u dorosłych pacjentów z MDS.

W pięcioletnim badaniu obserwacyjnym, w którym deferazyroks podawano 267 dzieciom w wieku 2 do < 6 lat (w chwili włączenia do badania) z hemosyderozą spowodowaną transfuzjami, nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w profilu bezpieczeństwa stosowania i tolerancji produktu leczniczego Deferasirox MSN u dzieci w wieku 2 do < 6 lat w porównaniu do populacji pacjentów dorosłych i starszych dzieci łącznie, w tym zwiększenia stężenia kreatyniny w surowicy > 33% i powyżej górnej granicy normy w ≥ 2 kolejnych oznaczeniach (3,1%), oraz zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) przekraczającego pięciokrotność wartości górnej granicy normy (4,3%). Pojedyncze zdarzenia zwiększonej aktywności AlAT i aminotransferazy asparaginianowej były zgłaszane odpowiednio u 20,0% i 8,3% spośród 145 pacjentów, którzy ukończyli badanie.

W badaniu oceniającym bezpieczeństwo stosowania deferazyroksu w postaci tabletek powlekanych i tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej 173 osoby dorosłe i dzieci z talasemią zależną od transfuzji lub z zespołem mielodysplastycznym otrzymywały leczenie przez 24 tygodnie. Obserwowano porównywalny profil bezpieczeństwa stosowania tabletek powlekanych i tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej.

Przeprowadzono otwarte, randomizowane badanie 1:1 z udziałem 224 dzieci i młodzieży w wieku od 2 do < 18 lat z niedokrwistością zależną od przetoczeń i obciążeniem żelazem, w celu oceny przestrzegania zaleceń dotyczących leczenia, skuteczności i bezpieczeństwa stosowania deferazyroksu w postaci granulatu w porównaniu z postacią tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej. Większość pacjentów (142, 63,4%) w badaniu miała ciężką postać talasemii beta, 108 (48,2%) pacjentów nie było wcześniej leczonych terapią chelatującą żelazo (ICT, ang. *iron chelation therapy*) (mediana wieku 2 lata, 92,6% w wieku od 2 do < 10 lat) i 116 (51,8%) było wcześniej leczonych ICT (mediana wieku 7,5 roku, 71,6% w wieku od 2 do < 10 lat), z czego 68,1% otrzymywało wcześniej deferazyroks. W pierwotnej analizie przeprowadzonej u pacjentów nieleczonych wcześniej ICT po 24 tygodniach leczenia, odsetek przestrzegania zaleceń dotyczących leczenia wyniósł odpowiednio 84,26% w ramieniu z deferazyroksem w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej oraz 86,84% w ramieniu z deferazyroksem w postaci granulatu, bez statystycznie istotnej różnicy. Podobnie, nie było statystycznie istotnej różnicy w średnich zmianach od wartości wyjściowych w stężeniach ferrytyny w surowicy (SF, ang. *serum ferritin*) między dwoma ramionami leczenia (-171,52 µg/l [95% CI: -517,40, 174,36] dla tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej [DT] i 4,84 µg/l [95% CI: -333,58; 343,27] dla postaci granulatu, różnica między średnimi [granulat – DT] 176,36 µg/l [95% CI: -129,00; 481,72], dwustronna wartość p=0,25). Badanie wykazało, że grupa przyjmująca deferazyroks w postaci granulatu i grupa przyjmująca deferazyroks w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej nie różniły się od siebie pod względem przestrzegania zaleceń dotyczących leczenia i skuteczności w różnych punktach czasowych (24 i 48 tygodni). Ogólnie, profil bezpieczeństwa stosowania postaci granulatu i tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej był porównywalny.

U pacjentów z zespołami talasemii niezależnymi od transfuzji krwi i obciążeniem żelazem leczenie deferazyroksem w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej było oceniane w randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu kontrolowanym placebo, trwającym 1 rok. W badaniu porównywano skuteczność dwóch różnych schematów leczenia deferazyroksem w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej (dawka początkowa 5 mg/kg mc. na dobę i 10 mg/kg mc. na dobę, 55 pacjentów w każdej grupie badania) i odpowiadającym mu placebo (56 pacjentów). Do badania włączono 145 pacjentów dorosłych i 21 pacjentów pediatrycznych. Pierwszorzędowym parametrem skuteczności była zmiana stężenia żelaza w wątrobie (LIC) po 12 miesiącach leczenia, w odniesieniu do stanu wyjściowego. Jednym z drugorzędowych parametrów skuteczności była zmiana

stężenia ferrytyny w surowicy od stanu wyjściowego do czwartego kwartału. W dawce początkowej wynoszącej 10 mg/kg mc. na dobę deferazyroks w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej powodował zmniejszenie wskaźników całkowitej zawartości żelaza w organizmie. Stężenie żelaza w wątrobie zmniejszyło się średnio o 3,80 mg Fe/g suchej masy u pacjentów otrzymujących deferazyroks w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej (dawka początkowa 10 mg/kg mc. na dobę), a u pacjentów otrzymujących placebo stężenie to zwiększyło się o 0,38 mg Fe/g suchej masy ($p<0,001$). Stężenie ferrytyny w surowicy zmniejszyło się przeciętnie o 222,0 µg/l u pacjentów leczonych deferazyroksem w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej (dawka początkowa 10 mg/kg mc. na dobę) i zwiększyło się przeciętnie o 115 µg/l u pacjentów otrzymujących placebo ($p<0,001$).

W pięcioletnim badaniu obserwacyjnym obejmującym 45 pacjentów należących do populacji dzieci i młodzieży w wieku od 10 do < 18 lat z zespołami talasemii niewymagającymi transfuzji oraz przeciążeniem żelazem, leczonych deferazyroksem, nie zidentyfikowano nowych długoterminowych obaw dotyczących bezpieczeństwa. Analiza danych z badania sugeruje, że deferazyroks nie wpływa na wzrost ani rozwój seksualny w tej grupie wiekowej pacjentów należących do populacji dzieci i młodzieży, jednak wyniki należy interpretować ostrożnie ze względu na ograniczoną liczbę pacjentów i dostępne dane.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Produkt leczniczy Deferasirox MSN, tabletki powlekane charakteryzuje się większą biodostępnością w porównaniu z produktem leczniczym Deferasirox MSN w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej. Po dostosowaniu dawki postać farmaceutyczna tabletki powlekane (dawka 360 mg) była równoważna z produktem leczniczym Deferasirox MSN w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej (dawka 500 mg) w odniesieniu do średniego pola wielkości pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu (AUC) na czczo. Wartość C_{max} zwiększyła się o 30% (90% CI: 20,3% - 40,0%); jednak analiza stosunku narażenia klinicznego do odpowiedzi nie dostarczyła dowodów na występowanie klinicznie istotnych efektów tego wzrostu.

Wchłanianie
Po podaniu doustnym deferazyroks (w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej) jest wchłaniany w średnim czasie potrzebnym do uzyskania maksymalnych stężeń w osoczu (t_{max}) wynoszącym około 1,5 do 4 godzin. Całkowita biodostępność (AUC) deferazyroksu (w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej) stanowi około 70% biodostępności z dożylnej postaci leku. Biodostępność całkowita tabletek powlekanych nie została ustalona. Biodostępność deferazyroksu z tabletek powlekanych była o 36% większa niż z tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej.

Badanie wpływu pokarmu z udziałem zdrowych ochotników, którym tabletki powlekane podawano na czczo i podczas niskotłuszczowego (zawartość tłuszczu < 10% kalorii) lub wysokotłuszczowego (zawartość tłuszczu > 50% kalorii) posiłku wskazało, że wartości AUC i C_{max} były nieznacznie zmniejszone po posiłku niskotłuszczowym (odpowiednio o 11% i 16%). Po spożyciu wysokotłuszczowego posiłku wartości AUC i C_{max} zwiększały się (odpowiednio o 18% i 29%). Zwiększenie wartości C_{max} spowodowane zmianą postaci farmaceutycznej oraz zwiększenie spowodowane wpływem wysokotłuszczowego posiłku może się sumować, dlatego zaleca się by tabletki powlekane przyjmować na czczo lub z lekkim posiłkiem.

Dystrybucja
Deferazyroks w dużym stopniu (99%) wiąże się z białkami osocza, niemal wyłącznie z albuminą surowicy i charakteryzuje się niską objętością dystrybucji, wynoszącą około 14 litrów u dorosłych.

Metabolizm
Głównym szlakiem przemian metabolicznych deferazyroksu jest glukuronidacja, po czym lek jest wydalany z żółcią. Może wystąpić rozpad glukuronidów w jelicie, a następnie powtórne wchłanianie

(krążenie jelitowo-wątrobowe): w badaniu z udziałem zdrowych ochotników podanie kolestyraminy po przyjęciu pojedynczej dawki deferazyroksu spowodowało zmniejszenie ekspozycji na lek (AUC) o 45%.

Deferazyroks jest sprzęgany z kwasem glukuronowym głównie przez UGT1A1, a w mniejszym stopniu także przez UGT1A3. Metabolizm deferazyroksu katalizowany przez CYP450 (utlenianie) wydaje się odgrywać mniejszą rolę u ludzi (8%). W badaniach *in vitro* nie obserwowano zahamowania metabolizmu deferazyroksu przez hydroksymocznik.

Eliminacja
Deferazyroks i jego metabolity są wydalane głównie z kałem (84% dawki). Wydalanie deferazyroksu i jego metabolitów przez nerki jest minimalne (8% dawki). Średni okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) wynosił od 8 do 16 godzin. W wydalaniu deferazyroksu z żółcią uczestniczą białka transportujące MRP2 i MXR (BCRP) (ang. *breast cancer resistance protein* - białko oporności raka piersi).

Liniowość lub nieliniowość
W stanie stacjonarnym wartości C_{max} i AUC_{0-24h} deferazyroksu zwiększają się w przybliżeniu liniowo w stosunku do dawki. Po podaniu dawek wielokrotnych ekspozycja wzrastała o czynnik kumulacji wynoszący od 1,3 do 2,3.

Szczególne populacje pacjentów
Dzieci
Całkowita ekspozycja na deferazyroks u młodzieży (12 do ≤ 17 lat) i dzieci (2 do < 12 lat) po podaniu dawki pojedynczej i dawek wielokrotnych była mniejsza niż u pacjentów dorosłych. U dzieci w wieku poniżej 6 lat ekspozycja na lek była o około 50% mniejsza niż u dorosłych. Nie powinno to mieć konsekwencji klinicznych, ponieważ dawkowanie ustalane jest indywidualnie, w zależności od odpowiedzi na leczenie.

Płeć
U kobiet pozorny klirens deferazyroksu jest umiarkowanie mniejszy (o 17,5%) niż u mężczyzn. Nie powinno to mieć konsekwencji klinicznych, ponieważ dawkowanie ustalane jest indywidualnie, w zależności od odpowiedzi na leczenie.

Pacjenci w podeszłym wieku
Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki deferazyroksu u pacjentów w podeszłym wieku (65 lat lub starszych).

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby
Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki deferazyroksu u pacjentów z zaburzeniami nerek. Farmakokinetyka deferazyroksu nie była zależna od aktywności aminotransferaz wątrobowych nie przekraczającej 5 razy górnej granicy normy.

W badaniu klinicznym podanie deferazyroksu w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej, w dawce pojedynczej 20 mg/kg mc. spowodowało zwiększenie średniej ekspozycji o 16% u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (A wg skali Child-Pugh) i o 76% u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (B wg skali Child-Pugh), w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby średnie C_{max} deferazyroksu zwiększyło się o 22%. U jednego pacjenta z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (C wg skali Child-Pugh) ekspozycja zwiększyła się 2,8-krotnie (patrz punkt 4.2. i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności lub rakotwórczości,

nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Obserwowano głównie występowanie toksycznego działania na nerki oraz zmętnienia soczewki (zaćmy). Podobne wyniki otrzymano w badaniach na nowonarodzonych i młodych zwierzętach. Uważa się, że toksyczne działanie na nerki jest spowodowane głównie usunięciem żelaza z organizmów zwierząt, u których nie występowało wcześniej obciążenie żelazem.

Wyniki badań genotoksyczności *in vitro* były ujemne (test Amesa, test aberracji chromosomalnych), podczas gdy deferazyroks powodował tworzenie się mikrojąder *in vivo* w szpiku kostnym – ale nie w wątrobie - u szczurów bez obciążenia żelazem, którym podawano śmiertelne dawki leku. Działania takiego nie obserwowano u szczurów uprzednio obciążonych żelazem. Deferazyroks nie miał działania rakotwórczego, gdy był podawany szczurom w badaniu trwającym 2 lata i transgenicznym p53+/- heterozygotycznym myszom w badaniu trwającym 6 miesięcy.

Potencjalny toksyczny wpływ na reprodukcję badano u szczurów i królików. Deferazyroks nie działał teratogennie, jednak zwiększał częstość występowania zmian w obrębie kośćca i martwych urodzeń u szczurów po podaniu dużych dawek, które miały ciężki toksyczny wpływ na samice bez obciążenia żelazem. Deferazyroks nie miał innego wpływu na płodność i reprodukcję.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:
Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona (E 463)
Poloksamer 188
Powidon K30
Laktoza jednowodna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Sodu stearylofumaran
Olej rycynowy uwodorniony

Otoczka tabletki:
Opadry yellow 03H520019:
Hypromeloza (6 mPas)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Glikol propylenowy
Talk
Żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PE/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania: 30 lub 90 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Vivanta Generics s.r.o.
Třtinová 260/1, Čakovice
196 00 Praga 9
Republika Czeska

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

90 mg: pozwolenie nr 25829
180 mg: pozwolenie nr 25830
360 mg: pozwolenie nr 25831

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17.04.2020
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 04.06.2025

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2026-07-31