

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Деферазирокс Тева 180 mg филмирани таблетки
Deferasirox Teva 180 mg film-coated tablets

Деферазирокс Тева 360 mg филмирани таблетки
Deferasirox Teva 360 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20200169/70
Разрешение №	63450-1 11-09-2023
ВГ/МА/МР	/
Одобрение №	/

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Деферазирокс Тева 180 mg филмирани таблетки
Всяка филмиран таблетка съдържа 180 mg деферазирокс (deferasirox).

Деферазирокс Тева 360 mg филмирани таблетки
Всяка филмиран таблетка съдържа 360 mg деферазирокс (deferasirox).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Деферазирокс Тева 180 mg филмирани таблетки
Синя, елипсовидна, двойноизпъкнала, филмирана таблетка със скосени ръбове, с релефен надпис „180“ от едната страна и гладка от другата страна. Приблизителни размери на таблетката 13,4 mm x 5,4 mm.

Деферазирокс Тева 360 mg филмирани таблетки
Тъмно синя, елипсовидна, двойноизпъкнала, филмирана таблетка със скосени ръбове, с релефен надпис „360“ от едната страна и гладка от другата страна. Приблизителни размери на таблетката 16,6 mm x 6,6 mm.

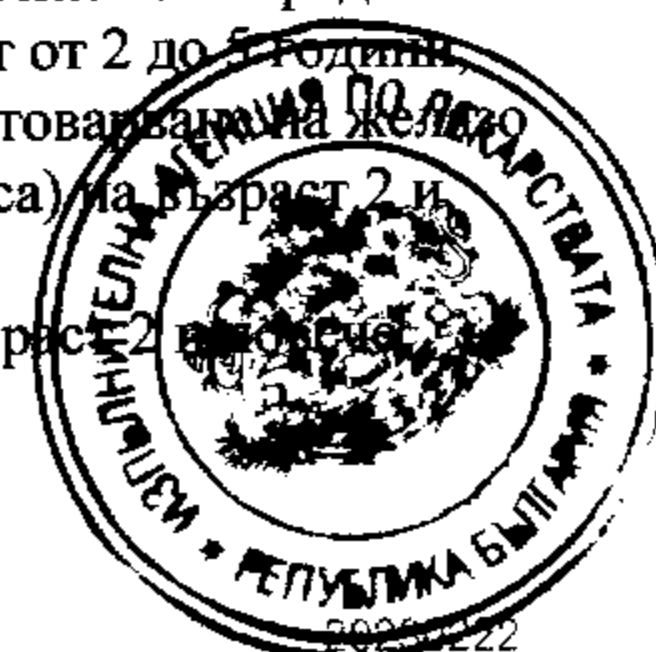
4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Деферазирокс Тева е показан за лечение на хронично претоварване с желязо поради чести трансфузии на кръв (≥ 7 ml/kg/месец на еритроцитна маса) при пациенти с бета-таласемия майор на възраст 6 и повече години.

Деферазирокс Тева е показан също за лечение на хронично претоварване с желязо поради хемотрансфузия, когато лечението с дефероксамин е противопоказано или недостатъчно при следните групи пациенти:

- при педиатрични пациенти с бета-таласемия майор с претоварване на желязо поради чести кръвопреливания (≥ 7 ml/kg/месец еритроцитна маса) на възраст от 2 до 5 години,
- при възрастни и педиатрични пациенти с бета-таласемия майор с претоварване на желязо поради нечести кръвопреливания (< 7 ml/kg/месец на еритроцитна маса) на възраст 2 и повече години,
- при възрастни и педиатрични пациенти с други видове анемии на възраст 2 и повече години.



Деферазирокс Тева е показан също за лечение на хронично претоварване с желязо, изискващо хелираща терапия при пациенти със синдроми на нетрансфузионно-зависима таласемия на възраст 10 и повече години, когато лечението с дефероксамин е противопоказано или незадоволително.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Деферазирокс Тева трябва да се започва и поддържа от лекари с опит в лечението на хроничното претоварване с желязо.

Дозировка

Претоварване с желязо поради трансфузия

Препоръчва се лечението да започне след трансфузията на около 20 единици (приблизително 100 ml/kg) еритроцитна маса (ЕМ) или когато от клиничното проследяване има доказателства за хронично претоварване с желязо (напр. серумен феритин >1 000 µg/l). Дозите (в mg/kg) трябва да се изчисляват и закръгляват до дозата на най-близката цяла таблетна форма.

Целите на желязо-хелиращата терапия са да се отстрани количеството желязо, приложено чрез трансфузиите и ако се налага, да се намали съществуващото претоварване с желязо.

Препоръчва се повишено внимание по време на хелиращата терапия, за да се сведе до минимум рискът от свръххелиране при всички пациенти (вж. точка 4.4).

Бионаличността на филмираните таблетки деферазирокс е по-висока в сравнение с тази на лекарствената форма диспергиращи се таблетки, съдържащи деферазирокс. Поради различните фармакокинетични профили, е необходима 30% по-ниска доза деферазирокс филмирани таблетки в сравнение с препоръчителната доза деферазирокс диспергиращи се таблетки (вж. точка 5.1).

На пазара не е наличен Деферазирокс Тева под формата на диспергиращи се таблетки. Вместо тази лекарствена форма трябва да се използват други лекарствени форми на продукти, съдържащи деферазирокс.

Съответстващите дози между различните форми са показани в таблицата по-долу.

Таблица 1. Препоръчителни дози при свръхпретоварване с желязо след трансфузия

	Филмирани таблетки/ гранули	Диспергиращи се таблетки	Трансфузии	Серумен феритин
Начална доза	14 mg/kg/ден	20 mg/kg/ден	След 20 единици (прибл. 100 ml/kg) на ЕМ	или >1 000 µg/l
Алтернативна начална доза	21 mg/kg/ден 7 mg/kg/ден	30 mg/kg/ден 10 mg/kg/ден	>14 ml/kg/месеца на ЕМ (около >4 единици/месеца за възрастни) <7 ml/kg/месеца на ЕМ (прибл. <2 единици/месеца за възрастни)	
При пациенти, които са се повлияли добре от терапията	Една трета от дозата на дефероксамин	Половината от дозата на дефероксамин		



с дефероксамин		
Мониторирание		Месечно
Таргетни граници		500-1 000 µg/l
Адаптиращи стъпки (на всеки 3-6 месеца)	Повишаване 3,5-7 mg/kg/ден 5-10 mg/kg/ден До 28 mg/kg/ден До 40 mg/kg/ден	>2 500 µg/l
	Понижаване 3,5-7 mg/kg/ден 5-10 mg/kg/ден При пациенти, При пациенти, лекувани с дози лекувани с дози >21 mg/kg/ден >30 mg/kg/day - При достигане на целта	<2 500 µg/l 500-1 000 µg/l
Максимална доза	28 mg/kg/ден 40 mg/kg/ден	
Да се обмисли прекъсване		<500 µg/l

Начална доза

Препоръчителната начална дневна доза на Деферазирокс Тева филмирани таблетки е 14 mg/kg телесно тегло.

При пациентите, които се нуждаят от редуция на повишените нива на желязото в организма и също тези, които получават повече от 14 ml/kg/месец еритроцитна маса (приблизително >4 единици/месец за възрастни), може да се има предвид начална дневна доза от 21 mg/kg деферазирокс.

При пациентите, които не се нуждаят от редуция на повишените нива на желязото в организма и също тези, които получават по-малко от 7 ml/kg/месец еритроцитна маса (приблизително <2 единици/месец за възрастни), може да се има предвид начална дневна доза от 7 mg/kg деферазирокс. Трябва да се проследява клиничният отговор на пациента и да се обмисли повишаване на дозата, ако не се постигне достатъчна ефикасност (вж. точка 5.1).

При пациентите, които вече имат добър терапевтичен резултат с дефероксамин, може да се има предвид начална доза на деферазирокс филмирани таблетки, която числено е една трета от дозата на дефероксамин (напр. пациент, получаващ 40 mg/kg/ден от дефероксамин 5 дни в седмицата (или еквивалентна доза) могат да преминат на начална дневна доза от 14 mg/kg/ден от деферазирокс филмирани таблетки). Когато това води до дневна доза под 14 mg/kg телесно тегло, трябва да се проследява повлияването на пациента и да се обмисли повишаване на дозата, ако не се постигне достатъчна ефикасност (вж. точка 5.1).

Адаптиране на дозата

Препоръчва се серумният феритин да се проследява всеки месец и ако е необходимо дозата на деферазирокс да се променя на всеки 3 до 6 месеца въз основа на тенденциите при серумния феритин. Адаптирането на дозата може да се извърши на стъпки от по 3,5 до 7 mg/kg и трябва да се съобрази с индивидуалния отговор на пациента и терапевтичните цели (поддържане или понижаване на натоварването с желязо). При пациенти, при които не е постигнат задоволителен контрол с дози от 21 mg/kg (т.е. нивата на серумния феритин са постоянно над 2 500 µg/l и не показват склонност към понижаване с течение на времето) могат да се обмислят дози от 28 mg/kg. Наличността на дългосрочни данни, свързани с ефикасността и безопасността на деферазирокс диспергиращи се таблетки при дози над 30 mg/kg понастоящем е ограничена (264 пациенти, проследявани средно за 1 година след повишаване на дозата). Ако е постигнат много слаб контрол на хемосидерозата с дози до 21 mg/kg (доза на филмираните таблетки, която е еквивалентна на доза от 30 mg/kg от диспергиращите се таблетки), също е възможно



повишаване на дозата (до максимална доза от 28 mg/kg) може да не се постигне задоволителен контрол и да се наложи обмисляне на алтернативни методи на лечение. Ако не се постигне задоволителен контрол с дози над 21 mg/kg, лечението с такива дози не трябва да се продължава, а трябва да се обмислят алтернативни варианти за лечение, когато е възможно. Дози над 28 mg/kg не се препоръчват, тъй като има ограничен опит с дозите над това ниво (вж. точка 5.1).

При пациентите, лекувани с дози над 21 mg/kg трябва да се обмисли стъпаловидно понижаване на дозата с по 3,5 до 7 mg/kg при постигане на контрол (т.е. нива на серумен феритин постоянно $\leq 2\,500\ \mu\text{g/l}$ и показващи тенденция към понижаване с течение на времето). При пациентите, при които нивата на серумния феритин са достигнали прицелните стойности (обикновено между 500 и 1 000 $\mu\text{g/l}$) трябва да се обмисли стъпаловидно понижаване на дозата с по 3,5 до 7 mg/kg, за да се поддържат нивата на серумния феритин в рамките на прицелния диапазон и да се сведе до минимум рискът от свръххелиране. Ако серумният феритин спадне трайно под 500 $\mu\text{g/l}$ трябва да се обмисли прекъсване на лечението (вж. точка 4.4).

Синдроми на нетрансфузионно-зависима таласемия

Хелираща терапия трябва да се започне само ако има доказателства за претоварване с желязо (концентрация на желязо в черния дроб [LIC] $\geq 5\ \text{mg Fe/g}$ сухо тегло [с.т.] или серумен феритин постоянно $>800\ \mu\text{g/l}$). LIC е предпочитан метод за определяне на претоварване с желязо и трябва да се използва, когато е наличен. При всички пациенти е необходимо повишено внимание по време на хелиращата терапия, за да се сведе до минимум рискът от свръххелиране (вж. точка 4.4).

Бионаличността на филмираните таблетки деферазирокс е по-висока в сравнение с тази на лекарствената форма диспергиращи се таблетки, съдържащи деферазирокс (вж. точка 5.2). Поради различните фармакокинетични профили, е необходима 30% по-ниска доза деферазирокс филмирани таблетки в сравнение с препоръчителната доза деферазирокс диспергиращи се таблетки (вж. точка 5.1).

На пазара не е наличен Деферазирокс Тева под формата на диспергиращи се таблетки. Вместо тази лекарствена форма трябва да се използват други лекарствени форми на продукти, съдържащи деферазирокс.

Съответстващите дози между различните лекарствени форми са показани в таблицата по-долу.

Таблица 2 Препоръчителни дози при синдроми на нетрансфузионно-зависима таласемия

	Филмирани таблетки/гранули	Диспергиращи се таблетки	Концентрация на желязо в черния дроб (LIC)*	Серумен феритин
Начална доза	7 mg/kg/day	10 mg/kg/day	$\geq 5\ \text{mg Fe/g}$ с.т.	или $>800\ \mu\text{g/l}$
Проследяване				Месечно
Стъпки при адаптиране на дозата (на всеки 3-6 месеца)	Повишаване		$\geq 7\ \text{mg Fe/g}$ с.т.	или $>2\,000\ \mu\text{g/l}$
	3,5-7 mg/kg/ден	5-10 mg/kg/ден		
	Понижаване		$<7\ \text{mg Fe/g}$ с.т.	$\leq 2,000\ \mu\text{g/l}$
	3,5-7 mg/kg/ден	5-10 mg/kg/ден		
Максимална доза	14 mg/kg/ден	20 mg/kg/ден		
	7 mg/kg/ден	10 mg/kg/ден	Не е оценявана	и $\leq 2\,000\ \mu\text{g/l}$
	При възрастни При педиатрични пациенти			
Прекъсване			$<3\ \text{mg Fe/g}$ с.т.	или $<300\ \mu\text{g/l}$



**Възстановяване
на лечението**

Не се препоръчва

*LIC е предпочитаният метод за определяне на претоварване с желязо

Начална доза

Препоръчителната начална дневна доза на деферазирокс филмирани таблетки при пациенти със синдроми на нетрансфузионно-зависима таласемия е 7 mg/kg телесно тегло.

Адаптиране на дозата

Препоръчва се нивото на серумния феритин да се мониторира всеки месец, за да се оцени повлияването на пациента от терапията и да се сведе до минимум рискът от свръххелиране (вж. точка 4.4). След всеки 3 до 6 месеца лечение, трябва да се обмисли повишаване на дозата на стъпки с по 3,5 до 7 mg/kg, ако LIC на пациента е ≥ 7 mg Fe/g с.т. или ако серумният феритин е постоянно $>2\ 000$ $\mu\text{g/l}$ и няма тенденция към понижаване, а пациентът понася добре лекарствения продукт. Не се препоръчват дози на деферазирокс над 14 mg/kg поради липсата на опит с по-високи дози при пациенти със синдроми на нетрансфузионнозависима таласемия.

Както при педиатрични, така и при възрастни пациенти, при които LIC не е оценена и серумният феритин е $\leq 2\ 000$ $\mu\text{g/l}$, дозата на деферазирокс не трябва да надвишава 7 mg/kg.

При пациенти, при които дозата е била повишена до >7 mg/kg се препоръчва понижаване на дозата на 7 mg/kg или по-малко при стойности на LIC <7 mg Fe/g с.т. или серумен феритин $\leq 2\ 000$ $\mu\text{g/l}$.

Прекратяване на лечението

След като се постигне задоволително ниво на желязо в организма (LIC <3 mg Fe/g с.т. или серумен феритин <300 $\mu\text{g/l}$), лечението трябва да се спре. Липсват данни относно повторното лечение на пациенти, при които отново се наблюдава претоварване с желязо след като е постигнато задоволително ниво на желязото в организма, поради което не може да се препоръча повторно лечение.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст (≥ 65 -годишна възраст)

Препоръките за дозировка при пациенти в старческа възраст са същите като описаните по-горе. При клинични изпитвания пациентите в старческа възраст получават по-често нежелани реакции, отколкото по-младите пациенти (по-специално диария) и трябва да бъдат внимателно проследявани за поява на нежелани реакции, при които може да се наложи адаптиране на дозата.

Педиатрична популация

Претоварване с желязо поради трансфузия:

Препоръките за дозировка при педиатрични пациенти на възраст 2 до 17 години с трансфузионно претоварване с желязо са същите, както за възрастни пациенти (вж. точка 4.2). Препоръчва се серумният феритин да се проследява всеки месец, за да се оцени повлияването на пациента от терапията и да се сведе до минимум рискът от свръххелиране (вж. точка 4.4). При изчисляване на дозата трябва да се имат предвид промените в теглото на децата с течение на времето.

При деца с трансфузионно претоварване с желязо на възраст между 2 и 5 години, експозицията е по-ниска, отколкото при възрастни (вж. точка 5.2). Следователно при тази възрастова група може да се наложи употреба на по-високи дози, отколкото са необходими при възрастни. Въпреки това, началната доза трябва да е същата като при възрастни, последвана от индивидуално титриране.



Синдроми на нетрансфузионно-зависима таласемия:

При педиатричните пациенти със синдроми на нетрансфузионно-зависима таласемия дозата на деферазирокс не трябва да надвишава 7 mg/kg. При тези пациенти внимателното проследяване на LIC и на серумния феритин е съществено, за да се избегне свръххелиране (вж. точка 4.4). В допълнение към месечното определяне на серумния феритин LIC трябва да се проследява на всеки три месеца, когато серумният феритин е $\leq 800 \mu\text{g/l}$.

Деца от раждането до 23 месеца:

Безопасността и ефикасността на деферазирокс при деца от раждането до 23-месечна възраст не са установени. Липсват данни.

Пациенти с бъбречно увреждане

Деферазирокс не е проучван при пациенти с бъбречно увреждане и е противопоказан при пациенти с изчислен креатининов клирънс $< 60 \text{ ml/min}$ (вж. точки 4.3 и 4.4).

Пациенти с чернодробно увреждане

Деферазирокс не се препоръчва за употреба при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Клас C по Child-Pugh). При пациенти с умерено чернодробно увреждане (Клас B по Child-Pugh) дозата трябва да се понижи значително, след което постепенно да се повиши до лимита от 50% от препоръчителната терапевтична доза при пациенти с нормална чернодробна функция (вж. точки 4.4 и 5.2) и при такива пациенти деферазирокс трябва да се използва с повишено внимание. Чернодробната функция при всички пациенти трябва да се проследява преди лечението, на всеки 2 седмици през първия месец и след това всеки месец (вж. точка 4.4).

Начин на приложение

Перорално приложение

Филмираните таблетки трябва да се поглъщат цели, с малко вода. При пациентите, които не могат да поглъщат таблетките цели, филмираните таблетки могат да се натрошат и да се приемат, като цялата доза се поръси върху храна с мека консистенция, напр. кисело мляко или ябълково пюре. Дозата трябва да се приеме веднага и изцяло и да не се съхранява за бъдеща употреба.

Филмираните таблетки трябва да се приемат веднъж дневно, за предпочитане по едно и също време всеки ден, и могат да се приемат на гладно или с лека храна (вж. точки 4.5 и 5.2).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1

Комбинацията с други желязо-хелиращи терапии тъй като безопасността на такива комбинации не е установена (вж. точка 4.5).

Пациенти с изчислен креатининов клирънс $< 60 \text{ ml/min}$.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Бъбречна функция

Деферазирокс е проучван само при пациенти с изходни стойности на серумния креатинин които са в рамките на референтните граници за възрастта.

По време на клинични проучвания при около 36% от пациентите серумният креатинин повишава с $> 33\%$ над горната референтна граница при ≥ 2 последователни определяния. Тези повишения са дозозависими. При около две трети от пациентите с повишен серумен креатинин е наблюдаван обратен спад под нивото от 33% без адаптиране на дозата. При останалите трети



повишаването на серумния креатинин не винаги отговаря на понижаване или спиране на дозата. В някои случаи се наблюдава стабилизиране на стойностите на серумния креатинин само след понижаване на дозата. Случаи на остра бъбречна недостатъчност са съобщени при употребата на деферазирокс след пускането на пазара (вж. точка 4.8). При част от съобщените по време на постмаркетинговия период случаи, влошаването на бъбречната функция е довело до бъбречна недостатъчност, изискваща временна или постоянна диализа.

Причините за повишаването на серумния креатинин не са изяснени. Следователно трябва да се обърща особено внимание на проследяването на серумния креатинин при пациентите, получаващи съпътстваща терапия, която потиска бъбречната функция и при пациентите, които получават високи дози деферазирокс и/или по-редки кръвопреливания (<7 ml/kg/месец еритроцитна маса или <2 единици/месец при възрастни). Въпреки че в клинични проучвания не се наблюдава повишена честота на бъбречните нежелани събития след повишаване на дозата на деферазирокс диспергиращи се таблетки над 30 mg/kg, не може да се изключи повишаване на риска от възникване на бъбречни нежелани събития при деферазирокс филмирани таблетки в дози над 21 mg/kg.

Препоръчва се серумният креатинин да бъде оценен двукратно преди започване на терапията. **Серумният креатинин, креатининовият клирънс** (изчислени по формулата на Cockroft-Gault или по MDRD формулата при възрастни или по формулата на Schwartz при деца) и/или плазмените нива на цистатин С трябва да се проследяват преди започване на терапията, **ежеседмично през първия месец след започване или промяна на терапията с деферазирокс (вкл. при преминаване към друга лекарствена форма) и ежемесечно след това.** Пациентите с анамнеза за бъбречни заболявания и пациентите, които приемат лекарствени продукти, които потискат бъбречната функция, може да са изложени на по-голям риск от усложнения. Трябва да се предприемат мерки за поддържане на адекватна хидратация на пациентите, които получат диария или повръщане.

Има постмаркетингови съобщения за метаболитна ацидоза, възникнала по време на лечението с деферазирокс. Болшинството от тези пациенти са имали бъбречно увреждане, бъбречна тубулопатия (синдром на Fanconi) или диария, или заболявания, при които нарушението на киселинно-алкалното равновесие е известно усложнение. В тези популации киселинно-алкалното равновесие трябва да се проследява съгласно клиничните изисквания. При пациентите, при които се развие метаболитна ацидоза трябва да се обмисли прекъсване на лечението с деферазирокс.

При пациенти, лекувани с деферазирокс (главно при деца) има съобщения за постмаркетингови случаи на тежки форми на бъбречна тубулопатия (като синдром на Fanconi) и бъбречна недостатъчност, свързани с промени в съзнанието вследствие на хиперамониемична енцефалопатия. При пациенти, които развиват необясними промени в психичния статус, докато са на терапия с деферазирокс се препоръчва да се обмисли наличието на хиперамониемична енцефалопатия и да се определят нивата на амоняк.

Таблица 3 **Адаптиране на дозата и прекъсване на лечението при проследяване на бъбречната функция**

	Серумен креатинин		Креатининов клирънс
Преди началото на терапията	Два пъти (2x)	и	Веднъж (1x)
Противопоказано			<60 ml/min



Мониторинг			
- Първият месец след началото на терапията или модифициране на дозата (включително преминаване към друга лекарствена форма)	Седмично	и	Седмично
- След това	Месечно	и	Месечно
Понижаване на дневната доза със 7 mg/kg/ден (лекарствена форма филмирани таблетки), ако следните показатели за оценка на бъбречната функция се наблюдават при две последователни визити и не могат да се свържат с други причини			
Възрастни пациенти	>33% над средните стойности преди започване на лечението	и	Понижаване <ДГН* (<90 ml/min)
Педиатрични пациенти	> ГГН** за съответната възраст	и/или	Понижаване <ДГН* (<90 ml/min)
След понижаване на дозата лечението се прекъсва, ако			
Възрастни и педиатрични пациенти	Остава >33% над средните стойности преди започване на лечението	и/или	Понижаване <ДГН* (<90 ml/min)
*ДГН: долна граница на нормата **ГГН: горна граница на нормата			

Лечението може да се възобнови в зависимост от индивидуалното клинично състояние.

Понижаване на дозата или прекъсване на лечението може също да се обмисли, ако се наблюдават отклонения в стойностите на показателите на бъбречната тубулна функция и/или според клиничните изисквания:

- протеинурия (изследването трябва да се направи преди започване на лечението и всеки месец след това)
- глюкозурия при пациенти без диабет и с ниски нива на серумен калий, фосфати, магнезий или урати, фосфатурия, аминокацидурия (проследяване при нужда).

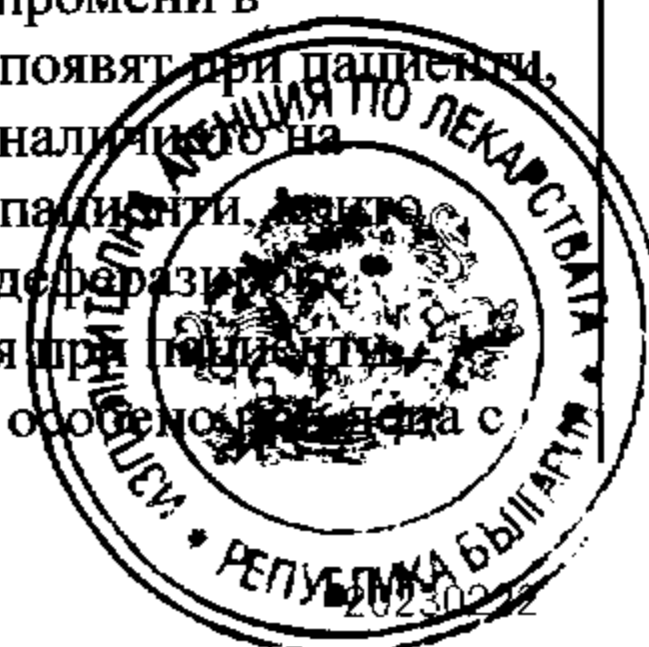
Бъбречна тубулопатия се съобщава предимно при деца и юноши с бета таласемия, лекувани с деферазирокс.

Пациентите трябва да бъдат насочени към нефролог и могат да се предвидят допълнителни специализирани изследвания (като бъбречна биопсия), ако въпреки понижаването на дозата и прекъсването на лечението възникнат следните симптоми:

- серумният креатинин остава значимо повишен и
- има трайни отклонения в друг показател на бъбречната функция (напр. протеинурия, синдром на Fanconi).

Чернодробна функция

При пациенти, лекувани с деферазирокс се наблюдават повишени стойности на показателите на чернодробната функция. Съобщавани са постмаркетингови случаи на чернодробна недостатъчност, някои от които с фатален край. Тежки форми, свързани с промени в съзнанието в контекста на хиперамниемична енцефалопатия, могат да се появят при пациенти, лекувани с деферазирокс, особено при деца. Препоръчва се да се обмисли наличието на хиперамниемична енцефалопатия и да се измерват нивата на амоняк при пациенти, които развиват необясними промени в психичния статус, докато са на терапия с деферазирокс. Препоръчва се повишено внимание и поддържане на адекватна хидратация при пациенти, които имат заболявания, намаляващи обема (като диария или повръщане), особено при деца с



остро заболяване. Повечето съобщения за възникнала чернодробна недостатъчност са при пациенти със значими съпътстващи заболявания, включително с предшестващи хронични чернодробни заболявания (включително цироза и хепатит С) и полиорганна недостатъчност. Ролята на деферазирокс като допринасящ или влошаващ състоянието фактор не може да се изключи (вж. точка 4.8).

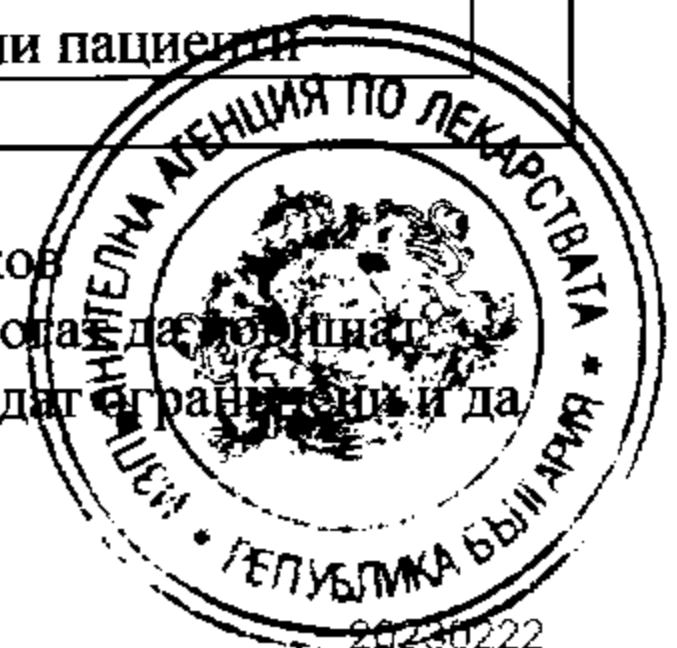
Препоръчва се серумните трансминази, билирубина и алкалната фосфатаза да се проверяват преди началото на лечението, на всеки 2 седмици през първия месец от лечението и ежемесечно след това. Ако има персистиращо и прогресиращо повишение на нивата на серумните трансминази, което не може да се дължи на други причини, лечението с деферазирокс трябва да се прекрати. След като се изясни причината за патологичните промени в чернодробните функционални изследвания или след връщане до нормалните нива, може да се обмисли внимателно възобновяване на лечението с по-ниска доза, последвано от постепенно повишаване на дозата.

Деферазирокс не се препоръчва за употреба при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Клас С по Child-Pugh) (вж. точка 5.2).

Таблица 4 Обобщение на препоръките за проследяване на безопасността

Изследване	Честота
Серумен креатинин	Двукратно преди започване на терапията. Всяка седмица през първия месец от терапията и през първия месец след промяна на дозата (включително превключване на лекарствената форма). Ежемесечно след това..
Креатининов клирънс и/или цистатин С в плазмата	Преди започване на терапията. Всяка седмица през първия месец от терапията след промяна на дозата (включително превключване на лекарствената форма). Ежемесечно след това.
Протеинурия	Преди започване на терапията. Ежемесечно след това.
Други маркери за оценка на бъбречната тубулна функция (като например глюкозурия при пациенти без диабет и ниски нива на серумния калий, фосфати, магнезий или урати, фосфатурия, аминокиселинурия)	При необходимост.
Серумни трансминази, билирубин, алкална фосфатаза	Преди започване на терапията. На всеки 2 седмици през първия месец от терапията. Ежемесечно след това
Слухово и офталмологично изследване	Преди започване на терапията.
Телесно тегло, височина и полово развитие	Преди започване на терапията. Ежегодно при педиатрични пациенти

При пациенти с кратка продължителност на живота (напр. при високорисков миелодиспластичен синдром), особено когато съпътстващи заболявания могат да повлияят на риска от поява на нежелани събития, ползите от деферазирокс могат да бъдат ограничени и да



не надвишават рисковете. Вследствие на това при такива пациенти не се препоръчва лечение с деферазирокс.

Необходимо е повишено внимание при пациентите в старческа възраст поради по-високата честота на нежелани реакции (по-специално диария).

Данните при деца с нетрансфузионно-зависима таласемия са много ограничени (вж. точка 5.1). Вследствие на това, терапията с деферазирокс трябва да бъде внимателно мониторирана, за да се установят нежеланите реакции и да се проследява претоварването с желязо в педиатричната популация. Освен това, преди да започне лечение с деферазирокс при деца с трансфузионно-независима таласемия и с тежка форма на претоварване с желязо лекарят трябва да е наясно, че последствията от дългосрочната експозиция при такива пациенти към момента са неизвестни.

Стомашно-чревни нарушения

При пациенти, които приемат деферазирокс, включително деца и юноши се съобщава за поява на язви и кървене от горните отдели на гастроинтестиналния тракт. При някои пациенти се наблюдават множествени язви (вж. точка 4.8). Има съобщения за язви, усложнени с гастроинтестинална перфорация. Също така има съобщения за случаи на фатални гастроинтестинални кръвоизливи, особено при пациенти в старческа възраст с хематологични злокачествени заболявания и/или нисък брой на тромбоцитите. По време на лечението с деферазирокс лекуващите лекари и пациентите трябва да бъдат с повишено внимание за признаци и симптоми на стомашно-чревна язва или кървене. При наличие на стомашно-чревна язва или кървене лечението с деферазирокс трябва да се прекрати и веднага да се назначат допълнително изследване и лечение. Необходимо е повишено внимание при пациенти, които приемат деферазирокс в комбинация с вещества, които са известни с улцерогенния си потенциал, като НСПВС, кортикостероиди или перорални бифосфонати, при пациенти, които получават антикоагуланти и при пациенти с тромбоцити под $50\,000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^9/\text{l}$) (вж. точка 4.5).

Нарушения на кожата

По време на лечението с деферазирокс може да се появят кожни обриви. В повечето случаи тези обриви отзвучават спонтанно. Когато се налага прекъсване на лечението, лечението може да се възобнови след отзвучаване на обрива с по-ниска доза, последвана от постепенно повишаване на дозата. При тежките случаи, това възобновяване може да се проведе в комбинация с кратък период на приложение на перорални кортикостероиди. Съобщавани са тежки кожни нежелани реакции (SCARs), включително синдром на Stevens-Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN) и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), които могат да бъдат животозастрашаващи или фатални. Ако има съмнение за някаква SCAR, употребата на деферазирокс трябва да се прекрати незабавно и да не се приема повторно. При предписването пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите на тежки кожни реакции и да бъдат внимателно наблюдавани.

Реакции на свръхчувствителност

При пациенти, приемащи деферазирокс са съобщавани случаи на сериозни реакции на свръхчувствителност (като анафилаксия и ангиоедем), като началото на реакцията при повечето от случаите, настъпва през първия месец от лечението (вж. точка 4.8). Ако възникнат такива реакции, приемът на деферазирокс трябва да се преустанови и да се осигури адекватна медицинска помощ. При пациенти, които са получили реакция на свръхчувствителност лечението с деферазирокс не трябва да се възобновява, поради риск от анафилактичен шок (вж. точка 4.3).

Зрителни и слухови нарушения

Има съобщения за слухови (отслабен слух) и очни (помътняване на лещата) нарушения (вж. точка 4.8). Препоръчва се преглед на слуха и зрението (включително фундоскопия) преди започване на лечението и на редовни интервали след това (на всеки 12 месеца). Ако по време на лечението се забележат нарушения, може да се обмисли понижаване на дозата или спиране на лечението.



Нарушения на кръвта

По време на постмаркетинговия период се съобщава за поява на левкопения, тромбоцитопения или панцитопения (или агравирани на тези цитопении) и агравирани анемия при пациенти на лечение с деферазирокс. Повечето от пациентите са имали предхождащи хематологични заболявания, които често са били свързани с костномозъчна недостатъчност. Независимо от това, допринасяща или агравираща роля не може да се изключи. Необходимо е да се обмисли прекъсване на лечението при пациенти, които развият необяснима цитопения.

Други съображения

Препоръчва се ежемесечно проследяване на серумния феритин, за да се оцени отговорът на пациента към терапията и за избягване на свръххелиране (вж. точка 4.2). При лечение с високи дози и когато серумните нива на феритина са близки до таргетните се препоръчва понижаване на дозата или по-стриктно проследяване на бъбречната и чернодробната функция и серумните нива на феритин. Ако серумният феритин спадне трайно под 500 µg/l (при трансфузионно претоварване с желязо) или под 300 µg/l (при синдроми на нетрансфузионно-зависима таласемия), трябва да се обмисли спиране на лечението.

Резултатите от изследванията на серумния креатинин, серумния феритин и серумните трансаминази трябва да се записват и редовно да се оценяват за наличие на тенденции.

В две клинични проучвания растежът и половото развитие на педиатрични пациенти, лекувани с деферазирокс в продължение на 5 години, не се повлияват (вж. точка 4.8). Въпреки това като обща предпазна мярка при лечението на деца с претоварване с желязо вследствие на трансфузия, телесното тегло, ръстът и половото развитие трябва да се проследяват преди терапията и на редовни интервали (на всеки 12 месеца).

Сърдечната дисфункция е известно усложнение на тежкото претоварване с желязо. При пациентите с тежка форма на претоварване с желязо сърдечната функция трябва да се проследява по време на продължително лечение с деферазирокс.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Безопасността на деферазирокс в комбинация с други хелатори на желязото не е установена. Ето защо той не трябва да се комбинира с други видове желязо-хелираща терапия (вж. точка 4.3).

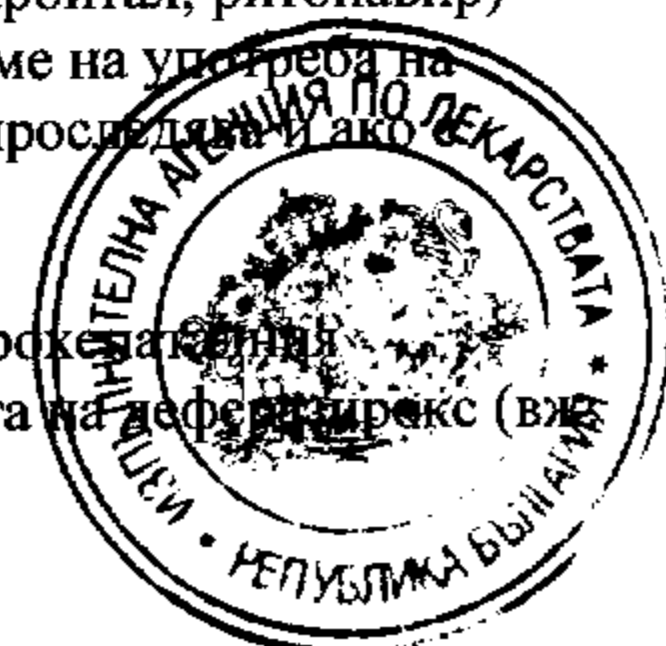
Взаимодействие с храна

C_{max} на деферазирокс филмирани таблетки се повишава (с 29%), ако се приемат с храна, богата на мазнини. Следователно Деферазирокс Тева филмирани таблетки трябва да се приема или на гладно, или с лека храна, за предпочитане по едно и също време всеки ден (вж. точки 4.2 и 5.2).

Средства, които могат да понижат системната експозиция на деферазирокс

Метаболизмът на деферазирокс зависи от UGT ензимите. В проучване при здрави доброволци едновременното приложение на деферазирокс (еднократна доза от 30 mg/kg под формата на диспергиращи се таблетки) и мощният индуктор на UGT рифампицин (многократно приложение на доза от 600 mg/ден) води до намаляване на експозицията на деферазирокс с 44% (90% CI: 37% -51%). Следователно, едновременното приложение на деферазирокс с мощни индуктори на UGT (напр. рифампицин, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, ритонавир) може да доведе до намаляване на ефикасността на деферазирокс. По време на употреба на комбинацията и след това серумният феритин на пациента трябва да се проследява и ако е необходимо дозата на деферазирокс трябва да се адаптира.

По време на механистично проучване за определяне на степента на ентерохелация кръговрат е установено, че холестирамин значимо намалява експозицията на деферазирокс (вж. точка 5.2).



Взаимодействие с мидазолам и други средства, които се метаболизират от CYP3A4

В проучване при здрави доброволци едновременното приложение на деферазирокс под формата на диспергиращи се таблетки и мидазолам (субстрат на CYP3A4 проба) води до намаляване на експозицията на мидазолам със 17% (90% CI: 8% - 26%). В клинична ситуация е възможно ефектът да бъде по-явно изразен. Следователно, поради възможно намаляване на ефикасността е необходимо да се внимава при прилагане на деферазирокс в комбинация със субстанции, които се метаболизират чрез CYP3A4 (като например циклоспорин, симвастатин, хормонални контрацептиви, бепридил, ерготамин).

Взаимодействие с репаглинид и други средства, които се метаболизират от CYP2C8

В проучване при здрави доброволци едновременното прилагане на деферазирокс, като умерен инхибитор на CYP2C8 (30 mg/kg/ден под формата на диспергиращи се таблетки) и репаглинид – CYP2C8 субстрат, прилаган като еднократна доза от 0,5 mg, повишава AUC и C_{max} на репаглинид съответно с около 2,3 пъти (90% CI [2,03-2,63]) и 1,6 пъти (90% CI [1,42-1,84]). Тъй като взаимодействието не е установено при дози на репаглинид по-високи от 0,5 mg, едновременната употреба на деферазирокс и репаглинид трябва да се избягва. Ако комбинацията е наложителна, трябва да се провежда внимателно клинично наблюдение и проследяване на кръвната захар (вж. точка 4.4). Не може да се изключи взаимодействие между деферазирокс и други субстрати на CYP2C8 като паклитаксел.

Взаимодействие с теофилин и други средства, които се метаболизират от CYP1A2

В проучване при здрави доброволци едновременното приложение на деферазирокс като инхибитор на CYP1A2 (многократно приложение в доза от 30 mg/kg/ден под формата на диспергиращи се таблетки) и субстрата на CYP1A2 теофилин (еднократна доза от 120 mg) води до повишаване на AUC на теофилин с 84% (90% CI: от 73% до 95%). C_{max} на еднократната доза не се повлиява, но се очаква да настъпи повишаване на C_{max} на теофилин при многократно приложение. Поради тази причина не се препоръчва едновременната употреба на деферазирокс и теофилин. При съвместно приложение на деферазирокс и теофилин трябва да се има предвид проследяване на концентрацията на теофилин и понижаване на дозата му. Не могат да се изключат взаимодействия между деферазирокс и други субстрати на CYP1A2. За вещества, които се метаболизират предимно от CYP1A2 и имат тесен терапевтичен индекс (напр. клозапин, тизанидин) са валидни същите препоръки, както при теофилин.

Друга информация

Едновременното приложение на деферазирокс с алуминий-съдържащи антиацидни продукти не е официално проучвано. Въпреки че деферазирокс има по-нисък афинитет към алуминия отколкото към желязото, не се препоръчва да се приемат таблетки деферазирокс със алуминий-съдържащи антиацидни продукти.

Едновременното приложение на деферазирокс с вещества, които са известни с улцерогенния си потенциал, като НСПВС (включително ацетилсалицилова киселина във високи дози), кортикостероиди или перорални бифосфонати може да повиши риска от гастроинтестинална токсичност (вж. точка 4.4). Едновременното прилагане на деферазирокс с антикоагуланти може също така да повиши риска от гастроинтестинален кръвоизлив. Необходимо е внимателно клинично проследяване при комбиниране на деферазирокс с тези вещества.

Едновременната употреба на деферазирокс и бусулфан води до повишена експозиция на бусулфан (AUC), но механизмът на взаимодействие остава неясен. Ако е възможно, трябва да се извърши оценка на фармакокинетиката (AUC, клирънс) на изследваната доза бусулфан, за да се позволи коригиране на дозата.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма клинични данни за случаи на експозиция на деферазирокс при бременни жени. Проучванията при животни показват известна репродуктивна токсичност при токсични за майката дози (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен.



Като предпазна мярка се препоръчва деферазирокс да не се използва по време на бременност, освен при категорична необходимост.

Деферазирокс може да намали ефикасността на хормоналните контрацептиви (вж. точка 4.5). Препоръчва се жените с детероден потенциал да използват допълнителни или алтернативни нехормонални методи за контрацепция, когато приемат деферазирокс.

Кърмене

При проучванията върху животни е доказано, че деферазирокс се екскретира бързо и екстензивно в кърмата на майката. Не се наблюдава ефект върху поколението. Не е известно дали деферазирокс се екскретира в човешката кърма.

Не се препоръчва кърмене, докато се приема деферазирокс.

Фертилитет

Липсват данни за фертилитета при хора. При животни не се откриват нежелани реакции върху фертилитета на мъжките и женските индивиди (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Деферазирокс повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите, които получат нечестата нежелана реакция на замаяност, трябва да подхождат с повишено внимание при шофиране и работа с машини (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-честите реакции, съобщавани по време на хронично лечение с деферазирокс под формата на диспергиращи се таблетки при възрастни и педиатрични пациенти, включват стомашно-чревни нарушения (предимно гадене, повръщане, диария или коремни болки) и кожен обрив. За диария се съобщава по-често при педиатрични пациенти на възраст от 2 до 5 години и при пациенти в старческа възраст. Тези реакции са дозозависими, предимно леки до умерено тежки, по правило преходни и повечето отзвучават дори, ако лечението се продължи.

По време на клиничните проучвания дозозависимо повишаване на серумния креатинин възниква при около 36% от пациентите, въпреки че в повечето случаи остава в границите на нормата. Понижение в средния креатининов клирънс и претоварване с желязо през първата година от лечението се наблюдават както при педиатрични, така и при възрастни пациенти с бета-таласемия, но има данни, че не продължават да се понижават през следващите години от лечението. Съобщава се за повишаване на чернодробните трансаминази. Препоръчват се схеми за проследяване на безопасността на бъбречните и чернодробните показатели. Слуховите (понижен слух) и зрителните (помътняване на лещата) нарушения са нечести и се препоръчват също ежегодни прегледи (вж. точка 4.4).

Съобщавани са тежки кожни нежелани реакции (SCARs), включително синдром на Stevens-Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN) и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) при употребата на деферазирокс (вж. точка 4.4).

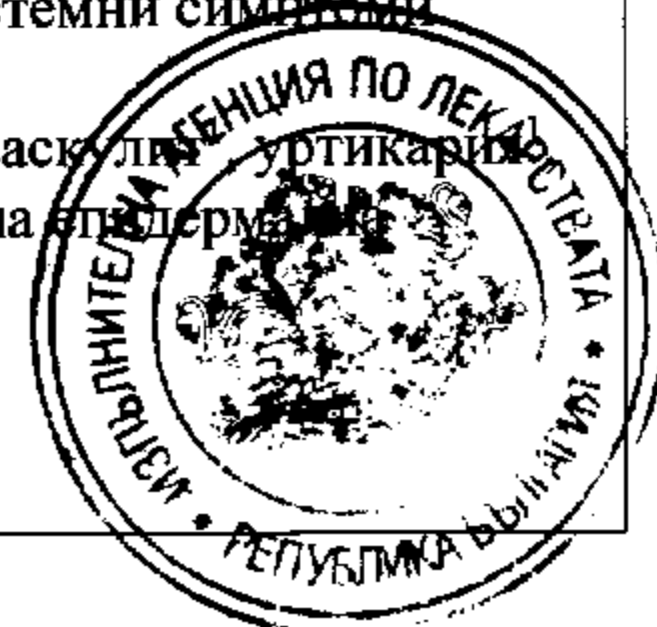
Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са класифицирани по-долу, като е използвана следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране по честота, нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.



Таблица 5

Нарушения на кръвта и лимфната система	
С неизвестна честота:	Панцитопения ¹ , тромбоцитопения ¹ , влошаване на анемия ¹ , неутропения ¹
Нарушения на имунната система	
С неизвестна честота:	Реакции на свръхчувствителност (включително анафилаксия и ангиоедем) ¹
Нарушения на метаболизма и храненето	
С неизвестна честота:	Метаболитна ацидоза ¹
Психични нарушения	
Нечести:	Тревожност, нарушения на съня
Нарушения на нервната система	
Чести:	Главоболие
Нечести:	Замаяност
Нарушения на очите	
Нечести:	Катаракта, макулопатия
Редки:	Неврит на зрителния нерв
Нарушения на ухото и лабиринта	
Нечести:	Глухота
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Нечести:	Ларингеална болка
Стомашно-чревни нарушения	
Чести:	Диария, констипация, повръщане, гадене, абдоминална болка, абдоминална дистензия, диспепсия
Нечести:	Стомашно-чревно кървене, стомашна язва (вкл. множество язви), дуоденална язва, гастрит
Редки:	Езофагит
С неизвестна честота:	Стомашно-чревна перфорация ¹ , остър панкреатит ¹
Хепатобиллярни нарушения	
Чести:	Повишени трансаминази
Нечести:	Хепатит, холелитиаза
С неизвестна честота:	Чернодробна недостатъчност ^{1,2}
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Чести:	Обрив, сърбеж
Нечести:	Нарушена пигментация
Редки	Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)
С неизвестна честота:	Синдром на Stevens-Johnson ¹ , алергичен васкулит ¹ , уртикария ¹ , еритема мултиформе ¹ , алопеция ¹ , токсична епидермална некролиза (TEN) ¹
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Много чести:	Повишен креатинин в кръвта



Чести:	Протеинурия
Нечести:	Нарушения на бъбречните тубули ² (придобит синдром на Fanconi), глюкозурия
С неизвестна честота:	Остра бъбречна недостатъчност ^{1,2} , тубулоинтерстициален нефрит ¹ , нефролитиаза ¹ , некроза на бъбречните тубули ¹
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Нечести:	Пирексия, оток, умора

¹ Нежелани реакции, съобщени по време на постмаркетинговия опит. Те са получени от спонтанни съобщения, за които не винаги е възможно надеждно да се установи честотата или причинно-следствената връзка с експозицията на лекарствения продукт.

² Съобщавани са тежки форми, свързани с промени в съзнанието вследствие на хиперамониемична енцефалопатия.

Описание на избрани нежелани реакции

Жлъчни камъни и свързани с тях билиарни нарушения се съобщават при около 2% от пациентите. За повишаване на чернодробните трансминази се съобщават като нежелана лекарствена реакция при 2% от пациентите. Повишаване на трансминазите повече от 10 пъти над горната референтна граница, при които има съмнение за хепатит са нечести (0,3%). По време на постмаркетинговия опит с деферазирокс се съобщава за случаи на чернодробна недостатъчност, понякога фатална (вж. точка 4.4). Има постмаркетингови съобщения за случаи на метаболитна ацидоза. Болшинството от пациентите са имали бъбречни нарушения, бъбречна тубулопатия (синдром на Fanconi) или диария, или други състояния, при които нарушението на киселинно-алкалното равновесие е известно усложнение (вж. точка 4.4). Наблюдавани са сериозни случаи на остър панкреатит, без документирани подлежащи заболявания на жлъчката. При пациенти, лекувани с деферазирокс, както и при останалите видове желязо-хелираща терапия нечесто се наблюдават загуба на слух за високите честоти и помътняване на лещата (ранна катаракта) (вж. точка 4.4).

Креатининов клирънс при трансфузионно претоварване с желязо

В ретроспективен мета-анализ, проведен при 2 102 възрастни и педиатрични пациенти с бета таласемия и трансфузионно претоварване с желязо, лекувани с деферазирокс под формата на диспергиращи се таблетки в две рандомизирани клинични проучвания и четири открити проучвания с продължителност до пет години, се наблюдава средно понижаване на креатининовия клирънс с 13,2% при възрастните пациенти (95% CI: -14,4% до -12,1%; n=935) и с 9,9% (95% CI: -11,1% до -8,6%; n=1142) при педиатричните пациенти през първата година от лечението. При 250 пациенти, проследявани за период до пет години, не се наблюдава по-нататъшно понижаване на средните нива на креатининовия клирънс.

Клинично проучване при пациенти със синдроми на нетрансфузионно-зависима таласемия

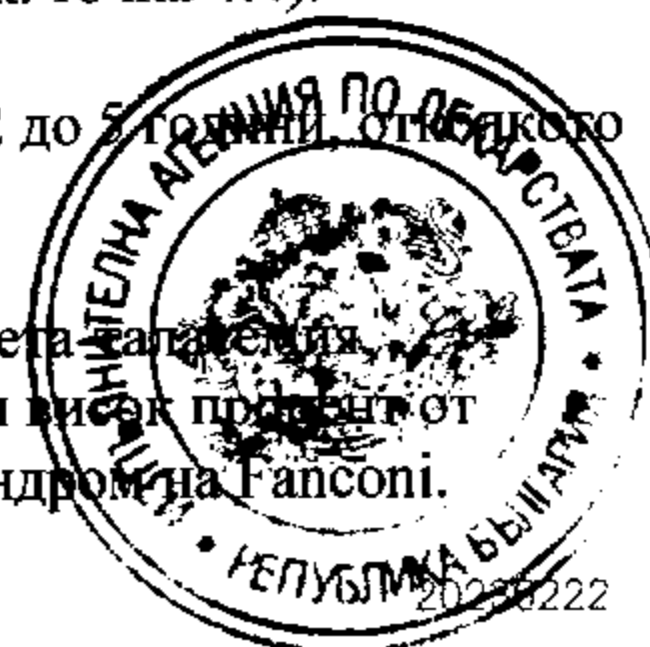
В 1-годишно проучване при пациенти със синдроми на нетрансфузионно-зависима таласемия и претоварване с желязо (диспергиращи се таблетки в доза 10 mg/kg/ден), диария (9,1%), обрив (9,1%) и гадене (7,3%) са най-честите нежелани събития, свързани с проучвания продукт. Отклонения в нивата на серумния креатинин и в креатининовия клирънс се съобщават съответно при 5,5% и 1,8% от пациентите. Повишаване на чернодробните трансминази 2 пъти над изходните и 5 пъти над горна граница на нормата се съобщава при 1,8% от пациентите.

Педиатрична популация

В две клинични проучвания растежът и половото развитие на педиатричните пациенти, лекувани с деферазирокс в продължение на 5 години не са засегнати (вж. точка 4.4).

За диария се съобщава по-често при педиатрични пациенти на възраст 2 до 5 години, отколкото при по-големите пациенти.

За бъбречна тубулопатия се съобщават предимно при деца и юноши с бета таласемия, провеждащи лечение с деферазирокс. В постмаркетинговите съобщения висок процент от случаите на метаболитна ацидоза възникват при деца в контекста на синдром на Fanconi.



Съобщава се за случаи на остър панкреатит, особено при деца и юноши.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми

Ранните признаци на остро предозиране са стомашно-чревни реакции като болки в областта на корема, диария, гадене и повръщане. Съобщава се за чернодробни и бъбречни нарушения, включително случаи на повишени стойности на чернодробните ензими и креатинина, които се възстановяват след прекратяване на лечението. Погрешно приложена еднократна доза от 90 mg/kg е довела до синдрома на Fanconi, който е отзвучал след лечението.

Лечение

Няма специфичен антидот за деферазирокс. Може да е показано прилагането на стандартните процедури при предозиране, както и на симптоматично лечение, според медицинските нужди.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Желязо хелиращи средства, АТС код: V03AC03

Механизъм на действие

Деферазирокс е перорално действащ хелатор, който е високоселективен към желязо (III). Той е тридентатен лиганд, който свързва желязото с висок афинитет в отношение 2:1. Деферазирокс стимулира екскрецията на желязо, предимно чрез фецеса. Деферазирокс има нисък афинитет към цинка и медта и не причинява постоянно ниски серумни нива на тези метали.

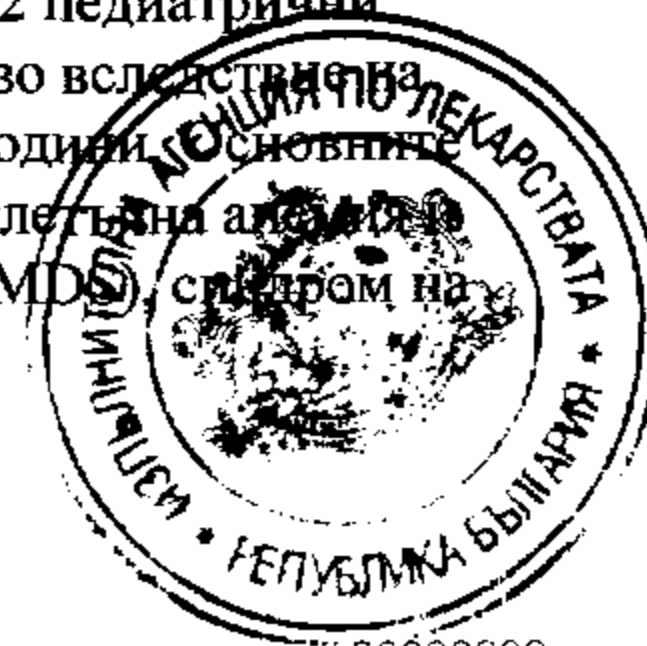
Фармакодинамични ефекти

При едно метаболитно проучване на баланса на желязото при възрастни пациенти с таласемия и претоварване с желязо, деферазирокс в дневни дози от 10, 20 и 40 mg/kg (под формата на диспергиращи се таблетки) индуцира средната нетна екскреция съответно на 0,119, 0,329 и 0,445 mg Fe/kg телесно тегло/ден.

Клинична ефикасност и безопасност

Проведени са изпитвания за клинична ефикасност с деферазирокс под формата на диспергиращи се таблетки. В сравнение с деферазирокс под формата на диспергиращи се таблетки, дозата на деферазирокс под формата на филмирани таблетки е с 30% по-ниска от тази на деферазирокс диспергиращи се таблетки, закръглена до най-близката цяла таблетка (вж. точка 5.2).

Деферазирокс е изследван при 411 възрастни (на възраст ≥ 16 години) и 292 педиатрични пациенти (на възраст от 2 до <16 години) с хронично претоварване с желязо вследствие на кръвопреливания. От педиатричните пациенти 52 са на възраст от 2 до 5 години. Основните заболявания, налагащи преливане, включват бета-таласемия, сърповидноклетъчна анемия и други наследствени и придобити анемии (миелодиспластични синдроми (MDS), синдром на Diamond-Blackfan, апластична анемия и други много редки анемии).



Ежедневното лечение с деферазирокс под формата на диспергиращи се таблетки в дози от 20 и 30 mg/kg за една година при често трансфузирани възрастни пациенти и деца с бета-таласемия води до понижение на общото количество желязо в организма. Чернодробните концентрации на желязото са понижени средно със съответно около -0,4 и -8,9 mg Fe/g черен дроб (биопсично сухо тегло (с.т.)), а серумният феритин е понижен средно със съответно около -36 и -962 µg/l. В същите дози отношенията на екскрецията на желязо: приема на желязо е съответно 1,02 (показващо нетния железен баланс) и 1,67 (показващо нетното отделяне на желязо). Деферазирокс индуцира сходни отговори при пациентите с други видове анемия и претоварване с желязо. Дневни дози от 10 mg/kg (под формата на диспергиращи се таблетки) за една година могат да поддържат нивата на чернодробното желязо и серумния феритин и индуцират нетен железен баланс при пациентите, получаващи редки преливания или обменни преливания. Серумният феритин, оценен чрез ежемесечно проследяване, отразява промените в концентрациите на чернодробното желязо, което показва, че тенденциите в серумния феритин може да се използват за проследяване на отговора към терапията. Ограничени клинични данни (29 пациенти с нормална сърдечна функция в началото) с MRI показват, че лечението с деферазирокс 10-30 mg/kg/ден (под формата на диспергиращи се таблетки) за 1 година може също да понижи нивата на желязото в сърцето (средно MRI T2*повишение от 18,3 до 23,0 милисекунди).

Главният анализ на основното сравнително проучване при 586 пациенти, страдащи от бета-таласемия и претоварване с желязо, поради трансфузия не показва неинфериорност на деферазирокс под формата на диспергиращи се таблетки спрямо дефероксамин в анализа на общата група пациенти. От post-hoc анализа на това проучване изглежда, че в подгрупата на пациентите с чернодробни концентрации на желязото ≥ 7 mg Fe/g с.т., лекувани с деферазирокс под формата на диспергиращи се таблетки (20 и 30 mg/kg) или дефероксамин (35 до ≥ 50 mg/kg), са постигнати критериите за неинфериорност. Въпреки това при пациентите с чернодробна концентрация на желязо < 7 mg Fe/g с.т., лекувани с деферазирокс под формата на диспергиращи се таблетки (5 и 10 mg/kg) или дефероксамин (20 до ≥ 35 mg/kg), неинфериорност не е установена поради нееквивалентност в дозирането на двата хелатора. Тази нееквивалентност възниква, тъй като на пациентите на дефероксамин е било позволено да останат на своята доза от преди проучването, дори ако тя е била по-висока от определената по протокол доза. В това пилотно проучване са участвали петдесет и шест пациенти на възраст под 6 години, 28 от които са приемали деферазирокс под формата на диспергиращи се таблетки.

От предклиничните и клиничните проучвания изглежда, че деферазирокс под формата на диспергиращи се таблетки може да е толкова активен, колкото дефероксамин, когато се използва в дозово съотношение 2:1 (т.е. доза на деферазирокс под формата на филмирани таблетки, която е числено една трета от дозата на дефероксамин). Тези препоръки за дозиране обаче не са оценени проспективно при клинични проучвания.

Освен това, при пациентите с чернодробна концентрация на желязото ≥ 7 mg Fe/g с.т. с различни видове редки анемии или сърповидноклетъчна анемия, деферазирокс под формата на диспергиращи се таблетки в доза до 20 и 30 mg/kg води до понижение на чернодробната концентрация на желязото и на серумния феритин, което е сравнимо с това, получено при пациенти с бета-таласемия.

Плацебо-контролирано рандомизирано проучване е проведено при 225 пациенти с MDS (нисък/междинен-1 риск) и трансфузионно претоварване с желязо. Резултатите от това проучване показват, че има положително въздействие на деферазирокс върху преживяемостта без събития (EFS, съставна крайна точка, включваща фатални сърдечни или чернодробни събития) и върху серумните нива на феритина. Профилът на безопасност съответства на този от предишни проучвания при възрастни пациенти с MDS.

В 5-годишно обсервационно проучване в което 267 деца на възраст от 2 до < 6 години (при включване в проучването) с трансфузионна хемосидероза приемат деферазирокс, не са установява клинично значима разлика в профила на безопасност и поносимост на деферазирокс



при педиатрични пациенти на възраст от 2 до <6 години спрямо общата популация от възрастни и по-големи педиатрични пациенти (включително повишаване на серумния креатинин с >33% и над горната граница на нормата в ≥ 2 последователни случая (3,1%) и повишаване на аланин аминотрансферазата (ALT) над 5 пъти горната граница на нормата (4,3%)). Съобщават се единични случаи на повишаване на ALT и аспартат аминотрансферазата съответно при 20,0% и 8,3% от 145-те пациенти, завършили проучването.

В проучване за оценка на безопасността на деферазирокс филмирани и диспергиращи се таблетки, 173 възрастни и педиатрични пациенти с трансфузионно-зависима таласемия или миелодиспластичен синдром са лекувани в продължение на 24 седмици. Наблюдаван е сравним профил на безопасност за филмирани и диспергиращи се таблетки.

Проведено е открито, рандомизирано 1:1 проучване при 224 педиатрични пациенти на възраст 2 до <18 години с трансфузионно-зависима анемия и свръхнатоварване с желязо, за да се оценят придържането към лечението, ефикасността и безопасността на деферазирокс под формата на гранули в сравнение с лекарствената форма диспергиращи се таблетки. По-голямата част от пациентите в проучването (142, 63,4%) имат бета таласемия майор, при 108 (48,2%) пациенти не е провеждана преди това желязо-хелатираща терапия (ICT) (медиана на възрастта 2 години, 92,6% са на възраст 2 до <10 години), а 116 (51,8%) са имали предходна ICT (медиана на възрастта 7,5 години, 71,6% на възраст 2 до <10 години), от които 68,1% преди това са получавали деферазирокс. В първичния анализ, извършен след 24 седмици лечение на пациенти без предходна ICT терапия, процентът на пациентите, придържащи се към терапията е съответно 84,26% и 86,84% в рамото с деферазирокс диспергиращи се таблетки спрямо рамото с деферазирокс гранули, без статистически значима разлика. Също така няма статистически значима разлика в средните стойности за промяна спрямо изходно ниво на серумния феритин (SF) между двете рамена (-171,52 $\mu\text{g/l}$ [95% CI: -517,40; 174,36] за диспергиращите се таблетки [ДТ] и 4,84 $\mu\text{g/l}$ [95% CI: -333,58; 343,27] за лекарствената форма гранули, разлика между средните стойности [гранули – ДТ] 176,36 $\mu\text{g/l}$ [95% CI: -129,00; 481,72], двустранна р-стойност = 0,25).

Проучването води до заключение, че придържането към лечението и ефикасността не се различават между рамената на деферазирокс гранули и на деферазирокс диспергиращи се таблетки в различни времеви точки (24 и 48 седмици). Профилът на безопасност като цяло е сравним между двете форми – гранули и диспергиращи се таблетки.

При пациенти със синдроми на нетрансфузионно-зависима таласемия и претоварване с желязо лечението с деферазирокс под формата на диспергиращи се таблетки е оценено в хода на едногодишно, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване. Проучването сравнява ефикасността на две различни схеми на лечение с деферазирокс под формата на диспергиращи се таблетки (начална доза от 5 и 10 mg/kg/ден, 55 пациенти във всяко терапевтично рамо) и лечение с плацебо (56 пациенти). В проучването са включени 145 възрастни и 21 педиатрични пациенти. Първичният показател за ефикасност е промяната в концентрацията на желязото в черния дроб (LIC) спрямо изходната след 12-месечно лечение. Един от вторичните показатели за ефикасност е промяната в нивото на серумния феритин между изходно ниво и четвъртото тримесечие. При начална доза от 10 mg/kg/ден деферазирокс под формата на диспергиращи се таблетки води до понижаване на показателите за общото съдържание на желязо в организма. Средно, концентрацията на желязо в черния дроб се понижава с 3,80 mg Fe/g с.т. при пациентите, лекувани с деферазирокс под формата на диспергиращи се таблетки (начална доза от 10 mg/kg/ден) и се повишава с 0,38 mg Fe/g с.т. при пациентите, лекувани с плацебо ($p < 0,001$). Средно, нивото на серумния феритин се понижава с 222,0 $\mu\text{g/l}$ при пациентите, лекувани с деферазирокс под формата на диспергиращи се таблетки (начална доза от 10 mg/kg/ден) и се повишава със 115 $\mu\text{g/l}$ при пациентите, лекувани с плацебо ($p < 0,001$).

5.2 Фармакокинетични свойства

Деферазирокс филмирани таблетки демонстрират по-висока бионаличност спрямо деферазирокс под формата на диспергиращи се таблетки. След адаптиране на дозата на



активното вещество, филмираните таблетки (с количество на активното вещество 360 mg) са еквивалентни на деферазирокс диспергиращи се таблетки (с количество на активното вещество 500 mg) по отношение на средната площ под кривата плазмена концентрация-време (AUC) на гладно. C_{max} е повишена с 30% (90% CI: 20,3% - 40,0%); анализ на клиничната експозиция/отговор обаче не показва значимо влияние на това повишение.

Абсорбция

Деферазирокс (под формата на диспергиращи се таблетки) се абсорбира след перорално приложение със средно време до максималната плазмена концентрация (t_{max}) от около 1,5 до 4 часа. Абсолютната бионаличност (AUC) на деферазирокс от формата диспергиращи се таблетки е около 70% в сравнение с интравенозната доза. Абсолютната бионаличност на деферазирокс филмирани таблетки не е определена. Бионаличността на деферазирокс филмирани таблетки е с 36% по-висока в сравнение с тази на диспергиращите се таблетки.

В проучване за ефекта на храната, включващо прилагане на филмираните таблетки на здрави доброволци при условия на гладно и с ниско съдържание на мазнини (съдържание на мазнини <10% от калориите) или с високо съдържание на мазнини (съдържание на мазнини > 50% от калориите), показва, че AUC и C_{max} са били леко намалени след хранене с ниско съдържание на мазнини (съответно с 11% и 16%). След хранене с високо съдържание на мазнини, AUC и C_{max} се повишават (съответно с 18% и 29%). Увеличаването на C_{max} поради промяната на лекарствената форма и поради ефекта на храната с високо съдържание на мазнини може да бъде адитивно и затова се препоръчва филмираните таблетки да се приемат или на празен стомах, или с лека храна.

Разпределение

Деферазирокс се свързва във висока степен (99%) с плазмените протеини, почти изцяло със серумния албумин и има малък обем на разпределение от приблизително 14 литра при възрастни.

Биотрансформация

Глюкуронирането е главният метаболитен път за деферазирокс с последваща жлъчна екскреция. Възможно е деконюгиране на глюкуронидите в червата и последваща реабсорбция (ентерохепатален цикъл): в проучване при здрави доброволци приложението на колестирамин след еднократно прилагане на деферазирокс води до 45% понижение на експозицията на деферазирокс (AUC).

Деферазирокс се глюкуронира главно от UGT1A1 и в по-малка степен от UT1A3. Катализираният от CYP450 (оксидативен) метаболизъм на деферазирокс изглежда е минимален при хора (около 8%). Не се наблюдава никакво *in vitro* инхибиране на метаболизма на деферазирокс от хидроксиурея.

Елиминиране

Деферазирокс и метаболитите му се екскретират основно чрез фецеса (84% от дозата). Бъбречната екскреция на деферазирокс и метаболитите му е минимална (8% от дозата). Средният елиминационен полуживот ($t_{1/2}$) е в диапазона от 8 до 16 часа. В жлъчната екскреция на деферазирокс участват транспортерите MRP2 и MXR (BCRP).

Линейност/нелинейност

C_{max} и AUC_{0-24h} на деферазирокс се повишават приблизително линейно с дозата при условия на стационарно състояние. При многократно дозиране експозицията нараства с фактор на кумулиране от 1,3 до 2,3.

Характеристики на пациентите

Педиатрични пациенти

Общата експозиция на деферазирокс при юноши (12 до ≤17 години) и деца (до 12 години) след еднократни и многократни дози е по-ниска от тази при възрастни пациенти. При деца под 6-годишна възраст експозицията е около 50% по-ниска, отколкото при възрастни. Въпреки това



дозата се адаптира индивидуално в зависимост от отговора, не се очаква това да има клинични последиствия.

Пол

Жените имат сравнително по-нисък привиден клирънс (с 17,5%) за деферазирокс, в сравнение с мъжете. Тъй като дозирането се адаптира индивидуално в зависимост от отговора, не се очаква това да има клинични последиствия.

Пациенти в старческа възраст

Фармакокинетиката на деферазирокс не е проучвана при пациенти в старческа възраст (на 65 или повече години).

Бъбречно или чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на деферазирокс не е проучвана при пациенти с бъбречно увреждане. Фармакокинетиката на деферазирокс не се повлиява от нива на чернодробните трансминази до 5 пъти над горната референтна граница.

В клинично проучване след еднократен прием на деферазирокс под формата на диспергиращи се таблетки в доза от 20 mg/kg, средната експозиция е била повишена с 16%, при пациенти с леко чернодробно увреждане (Клас А по Child-Pugh) и със 76% при пациентите с умерено чернодробно увреждане (Клас В по Child-Pugh), спрямо пациентите с нормална чернодробна функция. Средната C_{max} на деферазирокс при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане е била повишена с 22%. При един пациент с тежко чернодробно увреждане (Клас С по Child-Pugh), експозицията е била повишена 2,8 пъти (вж. точки 4.2 и 4.4)

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност или карциногенен потенциал. Основните находки са бъбречна токсичност и помътняване на лещата (катаракта). Подобни находки се наблюдават при новородени и млади животни. Счита се, че бъбречната токсичност се дължи основно на отнемане на желязото при животни, които преди това не са били претоварени с желязо.

In vitro тестовете за генотоксичност са отрицателни (тест на Ames, тест за хромозомни аберации), въпреки че *in vivo* при плъхове без претоварване с желязо след използване на летални дози деферазирокс предизвиква образуване на микроядра в костния мозък, но не и в черния дроб. Такива ефекти не се наблюдават при плъхове, при които има предварително претоварване с желязо. Деферазирокс не е канцерогенен след приложение върху плъхове при едно 2-годишно проучване и върху трансгенни р53[±]- хетерозиготни мишки в едно 6-месечно проучване.

Потенциалът за репродуктивна токсичност е оценен върху плъхове и зайци. Деферазирокс не е тератогенен при плъхове, но води до повишена честота на скелетни малформации и до мъртви раждания след прилагане във високи дози, които са силно токсични за майки, които не са претоварени с желязо. Деферазирокс няма други ефекти върху фертилитета или репродуктивните способности.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:

Кросповидон (E1202)

Повидон (E1201)

Микрокристална целулоза (E460)

Магнезиев стеарат (E470b)



Полоксамер
Колоиден, безводен силициев диоксид (E551)

Обвивка:

Хипромелоза (E464)
Титанов диоксид (E171)
Макрогол (E1521)
Талк (E553b)
Алуминиев лак индиго кармин (E132)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Алуминий-PVC/PE/PVDC блистери.

Деферазирокс Тева 180 mg филмирани таблетки

Блистери, съдържащи 30, 90 или 100 филмирани таблетки, или групови опаковки, съдържащи 300 (10 опаковки от 30) филмирани таблетки.

Перфорирани блистери с единична доза, съдържащи 30x1 или 90x1 филмирани таблетки, или групови опаковки, съдържащи 300x1 (10 опаковки по 30x1) филмирани таблетки.

Деферазирокс Тева 360 mg филмирани таблетки

Блистери, съдържащи 30, 90 или 100 филмирани таблетки, или групови опаковки, съдържащи 300 (10 опаковки от 30) филмирани таблетки.

Перфорирани блистери с единична доза, съдържащи 30x1 или 90x1 филмирани таблетки, или групови опаковки, съдържащи 300x1 (10 опаковки по 30x1) филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Тева Фарма ЕАД
ул. „Люба Величкова“ № 9, гр. София 1407
България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Деферазирокс Тева 180 mg филмирани таблетки- рег. № 20200169
Деферазирокс Тева 360 mg филмирани таблетки- рег. № 20200170



9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 05.10.2020 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

