1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Exferana 180 mg tabletki powlekane
Exferana 360 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Exferana 180 mg tabletki powlekane
Jedna tabletka powlekana zawiera 180 mg deferazyroksu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Jedna taletka powlekana zawiera 2,31 mg laktozy jednowodnej.

Exferana 360 mg tabletki powlekane
Jedna tabletka powlekana zawiera 360 mg deferazyroksu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Jedna taletka powlekana zawiera 4,62 mg laktozy jednowodnej

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Exferana 180 mg tabletki powlekane
Niebieskie, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o wymiarach około 13 mm x 7 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „D7FX” po jednej stronie i „180” po drugiej stronie.

Exferana 360 mg tabletki powlekane
Ciemnoniebieskie, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o wymiarach około 15 mm x 9 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „D7FX” po jednej stronie i „360” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

Produkt leczniczy Exferana 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. na miesiąc koncentratu krwinek czerwonych) 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. na miesiąc koncentratu krwinek czerwonych) w wieku 2 lat i starszych;
- u dorosłych, dzieci i młodzieży z innymi rodzajami niedokrwistości w wieku 2 lat i starszych.

Produkt leczniczy Exferana 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 Exferana powinno być rozpoczynane i prowadzone przez lekarzy doświadczonych w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem.

Dawkowanie

Obciążenie żelazem spowodowane transfuzjami krwi

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). Należy obliczyć dawki (w mg/kg mc.) a następnie zaokrąglić je do najbliższych wartości, które można podać w całych tabletkach.

Terapię chelatującą żelazo stosuje się w celu usunięcia żelaza podanego podczas transfuzji i, w razie konieczności, zmniejszenia istniejącego obciążenia żelazem.

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 tabletek powlekanych w porównaniu z zalecaną dawką tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej (patrz punkt 5.1).

Tabela 1 Zalecane dawki w leczeniu obciążenia żelazem spowodowanego transfuzjami krwi

	Tabletki powlekane	**Transfuzje**		**Stężenie ferrytyny w surowicy**
Dawka początkowa	**14 mg/kg mc./dobę**	Po 20 jednostkach (około 100 ml/kg mc.) KKCz	lub	>1000 µg/l
Alternatywne dawki początkowe	21 mg/kg mc./dobę	>14 ml/kg mc./miesiąc KKCz (około >4 jednostki/miesiąc dla osoby dorosłej)		
	7 mg/kg mc./dobę	<7 ml/kg mc./miesiąc KKCz (około <2 jednostki/miesiąc dla osoby dorosłej)		
Pacjenci skutecznie leczeni deferoksaminą	Jedna trzecia dawki deferoksaminy			
Monitorowanie				**Co miesiąc**
Zakres docelowy				**500-1000 µg/l**
Etapy dostosowywania dawki (co 3-6 miesięcy)	**Zwiększanie** 3,5 - 7 mg/kg mc./dobę Do 28 mg/kg mc./dobę			>2500 µg/l
	Zmniejszanie			

	3,5 – 7 mg/kg mc./dobę U pacjentów leczonych dawkami >21 mg/kg mc./dobę	≤2500 µg/l
	- Gdy osiągnięte zostaną wartości docelowe	500-1000 µg/l
Dawka maksymalna	**28 mg/kg mc./dobę**	
Rozważyć przerwanie leczenia		**<500 µg/l**

Dawka początkowa
Zalecana dawka początkowa deferazyroksu w postaci tabletek powlekanych to 14 mg/kg mc. na dobę.

Można rozważyć podanie dawki początkowej 21 mg/kg mc. na dobę u pacjentów, którzy wymagają obniżenia zwiększonego stężenia żelaza w organizmie i którzy otrzymują również ponad 14 ml koncentratu krwinek czerwonych/kg mc. na miesiąc (w przybliżeniu >4 jednostki na miesiąc u dorosłych pacjentów).

Można rozważyć podanie dawki początkowej 7 mg/kg mc. na dobę u pacjentów, którzy nie wymagają zmniejszenia stężenia żelaza w organizmie i którzy otrzymują także mniej niż 7 ml koncentratu krwinek czerwonych/kg mc. na miesiąc (w przybliżeniu <2 jednostki na miesiąc u dorosłych pacjentów). Odpowiedź pacjentów musi być ściśle kontrolowana, a jeśli leczenie nie jest wystarczająco skuteczne, należy rozważyć zwiększenie dawki (patrz punkt 5.1).

W przypadku pacjentów już skutecznie leczonych deferoksaminą, można rozważyć podanie deferazyroksu w postaci tabletek powlekanych w dawce początkowej liczbowo równej jednej trzeciej 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 deferazyroksu w postaci tabletek powlekanych na 14 mg/kg mc. na dobę). Jeśli to spowoduje, że dawka dobowa będzie mniejsza niż 14 mg/kg mc., odpowiedź pacjentów musi być monitorowana, a jeśli nie uzyskano wystarczającej skuteczności leczenia, należy rozważyć zwiększenie dawki (patrz punkt 5.1).

Dostosowanie dawki
Zaleca się comiesięczną kontrolę stężenia ferrytyny w surowicy, a w razie konieczności dostosowanie dawki produktu leczniczego Exferana co 3 do 6 miesięcy w zależności od tendencji w stężeniu ferrytyny w surowicy. Dostosowywanie dawki należy przeprowadzać stopniowo, zmieniając ją jednorazowo o 3,5 do 7 mg/kg mc., w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta i celów terapeutycznych (utrzymanie lub zmniejszenie obciążenia żelazem). U pacjentów bez odpowiedniej odpowiedzi na leczenie przy zastosowaniu dawek 21 mg/kg mc. (np. ze stężeniami ferrytyny w surowicy stale utrzymującymi się powyżej 2500 µg/l i nie wykazującymi tendencji spadkowej w miarę upływu czasu), można rozważyć podanie dawek do 28 mg/kg mc. Dostępne dane z badań klinicznych dotyczące długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania deferazyroksu w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej w dawkach większych niż 30 mg/kg mc. obecnie są ograniczone (264 pacjentów poddanych obserwacji trwającej średnio rok po zwiększeniu dawki). Jeśli po zastosowaniu dawek do 21 mg/kg mc. uzyskuje się jedynie bardzo niewielki wpływ na hemosyderozę, dalsze zwiększanie dawki (maksymalnie do 28 mg/kg mc.) może nie zapewnić zadowalającego wpływu i można rozważyć alternatywne metody leczenia. W przypadku nie uzyskania zadowalającego wpływu po zastosowaniu dawek większych niż 21 mg/kg mc., nie należy kontynuować leczenia takimi dawkami, tylko w miarę możliwości rozważyć alternatywne metody leczenia. Nie zaleca się podawania dawek powyżej 28 mg/kg mc., ponieważ istnieje zaledwie ograniczone doświadczenie z zastosowaniem dawek tej wysokości (patrz punkt 5.1).

U pacjentów leczonych dawkami większymi niż 21 mg/kg mc., po uzyskaniu kontroli choroby (np. gdy stężenia ferrytyny w surowicy utrzymują się poniżej wartości 2500 µg/l i wykazują tendencję

spadkową w miarę upływu czasu), należy rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki o 3,5 do 7 mg/kg mc. U pacjentów, u których stężenie ferrytyny w surowicy osiągnęło wartości docelowe (zazwyczaj pomiędzy 500 a 1000 µg/l) należy rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki o 3,5 do 7 mg/kg mc., pozwalające utrzymać stężenie ferrytyny w surowicy w zakresie wartości docelowych i zminimalizować ryzyko nadmiernej chelatacji. Jeśli stężenie ferrytyny w surowicy zmniejszy się do wartości utrzymujących się poniżej 500 µg/l, należy rozważyć przerwanie leczenia (patrz punkt 4.4).

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 tabletek powlekanych w porównaniu z zalecaną dawką tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej (patrz punkt 5.1).

Tabela 2 Zalecane dawki w leczeniu zespołów talasemii niezależnych od transfuzji krwi

	Tabletki powlekane	**Stężenie żelaza w wątrobie (LIC)***		**Stężenie ferrytyny w surowicy**
Dawka początkowa	**7 mg/kg mc./dobę**	≥5 mg Fe/g suchej masy	lub	>800 µg/l
Monitorowanie				**Co miesiąc**
Etapy dostosowywania dawki (co 3-6 miesięcy)	**Zwiększanie** 3,5 - 7 mg/kg mc./dobę	≥7 mg Fe/g suchej masy	lub	>2000 µg/l
	Zmniejszanie 3,5 - 7 mg/kg mc./dobę	<7 mg Fe/g suchej masy	lub	>2000 µg/l
Dawka maksymalna	**14 mg/kg mc./dobę** Dla pacjentów dorosłych **7 mg/kg mc./dobę** Dla dzieci i młodzieży **7 mg/kg mc./dobę** Dla pacjentów dorosłych oraz dla dzieci i młodzieży	nie oceniano	i	≤2000 µg/l
Przerwanie leczenia		**<3 mg Fe/g suchej masy**	lub	**<300 µg/l**
Ponowne leczenie		**Niezalecane**		

*LIC jest preferowaną metodą oznaczenia przeciążenia żelazem.

Dawka początkowa
Zalecana dobowa dawka początkowa deferazyroksu w postaci tabletek powlekanych u pacjentów z zespołami talasemii niezależnymi od transfuzji krwi wynosi 7 mg/kg mc.

Dostosowanie dawki
Zaleca się comiesięczną kontrolę stężenia ferrytyny w surowicy w celu oceny odpowiedzi pacjenta na leczenie i zminimalizowania ryzyka nadmiernej chelatacji (patrz punkt 4.4). Co 3 do 6 miesięcy leczenia należy rozważyć zwiększenie dawki o 3,5 mg/kg mc. do 7 mg/kg mc., jeśli stężenie LIC wynosi ≥7 mg Fe/g suchej masy lub jeśli stężenie ferrytyny w surowicy utrzymuje się powyżej 2000 µg/l i nie wykazuje tendencji spadkowych, a pacjent dobrze toleruje produkt leczniczy. Nie zaleca się stosowania dawek większych niż 14 mg/kg mc., ponieważ nie ma doświadczenia z podawaniem dawek większych od tej wartości u pacjentów z zespołami talasemii niezależnymi od transfuzji krwi.

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

W przypadku pacjentów, którym zwiększono dawkę do >7 mg/kg mc., zaleca się zmniejszenie dawki do 7 mg/kg mc. lub do mniejszych wartości, gdy LIC wyniesie <7 mg Fe/g suchej masy lub gdy stężenie ferrytyny w surowicy wynosi ≤2000 µg/l.

Przerwanie leczenia
Po osiągnięciu zadowalającego stężenia żelaza w organizmie (LIC <3 mg Fe/g suchej masy lub stężenie ferrytyny w surowicy <300 µg/l) leczenie należy zakończyć. 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.

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 działań niepożądanych wymagających dostosowania dawki.

Dzieci i młodzież
Obciążenie żelazem spowodowane transfuzjami krwi:
Zalecenia dotyczące dawkowania u dzieci i młodzieży w wieku 2 do 17 lat z obciążeniem żelazem w wyniku trasfuzji 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 młodzieży 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 nie powinno przekraczać 7 mg/kg mc. 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, LIC należy należy kontrolować 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 deferazyroksu u dzieci w wieku od urodzenia do 23 miesięcy. Dane nie są dostępne.

Zaburzenia 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).

Zaburzenia 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% (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, tabletki powlekane mogą być rozkruszane i dosypane w postaci rozkruszonej do półpłynnego pokarmu, np. jogurtu lub przecieru jabłkowego (tartych 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. Około dwóch trzecich pacjentów ze zwiększonym stężeniem kreatyniny w surowicy powróciło do poziomu poniżej 33%, bez dostosowania dawki. U pozostałej jednej trzeciej pacjentów zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy nie zawsze odpowiadało na zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia. W niektórych przypadkach obserwowano tylko stabilizację stężenia kreatyniny w surowicy po zmniejszeniu dawki. Podczas stosowania deferazyroksu po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki ostrej niewydolności nerek (patrz punkt 4.8). W niektórych przypadkach po wprowadzeniu do obrotu, 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) mniej transfuzji (<7 ml/kg mc. na miesiąc lub <2 jednostki na miesiąc u dorosłych). Mimo, że w badaniach klinicznych po zwiększeniu dawki deferazyroksu, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej powyżej 30 mg/kg mc. nie obserwowano nasilenia 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** (obliczany 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 produktem leczniczym Exferana (w tym po zmianie postaci produktu leczniczego), 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 produktem leczniczym Exferana.

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 leczniczym Exferana.

Tabela 3 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	Co tydzień	i	Co tydzień
• Później	Co miesiąc	i	Co miesiąc
Zmniejszenie dawki dobowej o 7 mg/kg mc./dobę (postać tabletki powlekane), *jeśli wymienione niżej parametry czynności nerek wystąpią podczas **dwóch** kolejnych wizyt i nie są spowodowane innymi przyczynami*			
Osoby dorosłe	>33% powyżej średniej sprzed leczenia	i	Zmniejsza się <DGN* (<90 ml/min)
Dzieci i młodzież	> GGN właściwej dla wieku**	i (lub)	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 na rynek zgłaszano przypadki niewydolności wątroby, niektóre były śmiertelne. Ciężkie postacie przebiegające ze zmianami świadomości w kontekście encefalopatii hiperamonemicznej u pacjentów leczonych deferazyroksem wystąpić mogą 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 deferazyroksu. 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. Rola deferazyroksu jako czynnika powodującego lub pogarszającego nie może być wykluczona (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 4 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, fostoru, 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 produktem leczniczym Exferana 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 produktem leczniczym Exferana należy ściśle monitorować, w celu wykrycia ewentualnych działań niepożądanych i śledzenia obciążenia żelazem. Ponadto, przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Exferana 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 wystąpienia wrzodów lub krwawienia należy przerwać podawanie leku i wykonać odpowiednie badania dodatkowe. 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 (zmętnienie soczewki) (patrz punkt 4.8). Zaleca się, by przed rozpoczęciem leczeni, 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 zmniejszy się trwale 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 dwóch badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży, leczonych deferazyroksem przez okres do 5 lat, nie obserwowano zmian w zakresie wzrostu i rozwoju seksualnego (patrz punkt 4.8). Jednak, w ramach ogólnych środków ostrożności dotyczących leczenia dzieci i młodzieży z potransfuzyjnym obciążeniem żelazem, należy przed rozpoczęciem terapii i w regularnych odstępach czasu (co 12 miesięcy) kontrolować masę ciała, wzrost i rozwój seksualny 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 Exferana zawiera laktozę. Produkt leczniczy Exferana nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

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 jedzeniem
C_{max} deferazyroksu w postaci tabletek powlekanych zwiekszało się (o 29%), gdy lek przyjmowano z pokarmem wysokotłuszczowym. Deferazyroks w postaci tabletek powlekanych 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 środków zobojętniających zawierających glin. Mimo, iż deferazyroks wykazuje mniejsze powinowactwo do glinu niż do żelaza, nie jest zalecane stosowanie tabletek deferazyroksu z środkami zobojętniającymi zawierającymi glin.

Jednoczesne podanie deferazyroksu z substancjami, o których wiadomo, że mogą sprzyjać powstawaniu owrzodzeń, takimi jak niesteroidowe leki przeciwzapalne (w tym kwas acetylosalicylowy 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 produktu leczniczego Exferana nie stosować w ciąży, o ile nie jest to zdecydowanie konieczne.

Produkt leczniczy Exferana może zmniejszać skuteczność działania hormonalnych leków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.5). U kobiet w wieku rozrodczym podczas stosowania produktu leczniczego Exferana zaleca się stosowanie dodatkowych lub alternatywnych niehormonalnych metod antykoncepcji.

Karmienie piersią
W badaniach na zwierzętach stwierdzono, ze deferazyroks szybko i w znacznym stopniu przenika do mleka. 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

Produkt leczniczy Exferana 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. Biegunka jest obserwowana 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 5 Tabelaryczna lista działań niepożądanych

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 Stevensa-Johnsona[1], zapalenie naczyń spowodowane nadwrażliwością[1], pokrzywka1, 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 nerkowa[1], 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 działanie danego produktu leczniczego.

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

Opis wybranych działań niepożądanych

U około 2% pacjentów zgłaszano występowanie 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 do obrotu, u pacjentów leczonych deferazyroksem w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej zgłaszano przypadki niewydolności wątroby, niekiedy śmiertelne (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 dalszego obniżenia 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./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 dwóch badaniach klinicznych u dzieci leczonych deferazyroksem przez okres do 5 lat nie obserwowano zmian w zakresie wzrostu i rozwoju seksualnego 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. W doniesieniach 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
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, fax: +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: leki chelatujące żelazo, kod ATC: V03AC03

Mechanizm działania
Deferazyroks jest czynnym lekiem chelatującym działającym po podaniu doustnym, o działaniu wysoce selektywnym w stosunku do żelaza(III). Jest on trójwartościowym 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) oraz 292 dzieci i młodzieży (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 [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 oraz dzieci i młodzieży często poddawanych transfuzjom z powodu talasemii beta, prowadziło do zmniejszenia wskaźników całkowitego stężenia żelaza w organizmie; stężenie żelaza w wątrobie zmniejszyło się odpowiednio (w przybliżeniu) o około 0,4 i 8,9 mg Fe/g wątroby (sucha masa z biopsji), a stężenie ferrytyny w surowicy zmniejszyło się odpowiednio (średnio) o około 36 i 926 µg/l. Po zastosowaniu tych samych dawek, stosunek wydalania żelaza do poboru żelaza wynosił odpowiednio 1,02 (wskazuje na równowagę żelaza netto) i 1,67 (wskazuje na 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 wskazują, 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 deferazyroksu 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./dobę i 10 mg/kg mc./dobę, 55 pacjentów w każdej grupie badania) i odpowiadającym mu placebo (56 pacjentów). Do badania włączono 145 pacjentów dorosłych i 21 z grupy dzieci i młodzieży. 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./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./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./dobę) i zwiększyło się przeciętnie o 115 µg/l u pacjentów otrzymujących placebo (p<0,001).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Deferazyroks w postaci tabletek powlekanych charakteryzuje się większą biodostępnością w porównaniu z deferazyroksem w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej. Po dostosowaniu mocy, postać farmaceutyczna tabletki powlekane (moc 360 mg) była równoważna z deferazyroksem w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej (moc 500 mg) pod względem 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

(t1/2) wynosił od 8 do 16 godzin. W wydalaniu deferazyroksu z żółcią uczestniczą białka transportujące MRP2 i MXR (BCRP).

Liniowość lub nieliniowość
W stanie stacjonarnym wartości C_{max} i AUC0-24h 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 i młodzież
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 nie powinien 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 wąroby (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. W badaniach wykryto głównie toksyczne działanie na nerki oraz zmętnienie soczewki (zaćma). Podobne wyniki obserwowano 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 lek podawano 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 (typ 101 i 102)
Powidon K-30
Krospowidon (typ A i B)
Poloksamer 188
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Substancje powlekające:
Hypromeloza (E 464)
Laktoza jednowodna
Tytanu dwutlenek (E 171)
Triacetyna
Indygotyna, lak glinowy (E 132)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PVDC/Aluminium i blistry Aluminium/Aluminium.

Opakowania jednostkowe zawierające 30 lub 90 tabletek powlekanych. Folia blistrowa może być perforowana lub nieperforowana.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

VIPHARM S.A.
ul. A. i F. Radziwiłłów 9
05-850 Ożarów Mazowiecki

Polska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr:
Exferana 180 mg: 26033
Exferana 360 mg: 26034

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29.09.2020

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

29.03.2024