RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DEFERASIROX DOC 90 mg compresse rivestite con film.
DEFERASIROX DOC 180 mg compresse rivestite con film.
DEFERASIROX DOC 360 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

DEFERASIROX DOC 90 mg compresse rivestite con film
Ciascuna compressa rivestita con film contiene 90 mg di deferasirox.
DEFERASIROX DOC 180 mg compresse rivestite con film
Ciascuna compressa rivestita con film contiene 180 mg di deferasirox.
DEFERASIROX DOC 360 mg compresse rivestite con film
Ciascuna compressa rivestita con film contiene 360 mg di deferasirox.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

DEFERASIROX DOC 90 mg compresse rivestite con film
Compresse rivestite con film di colore blu chiaro, ovali, biconvesse, con bordi smussati e con impresso "90" su un lato e lisce sull'altro lato. Le dimensioni delle compresse sono circa 10,3 mm x 4,1 mm.
DEFERASIROX DOC 180 mg compresse rivestite con film
Compresse rivestite con film di colore blu medio, ovali, biconvesse, con bordi smussati e con impresso "180" su un lato e lisce sull'altro lato. Le dimensioni delle compresse sono circa 13,4 mm x 5,4 mm.
DEFERASIROX DOC 360 mg compresse rivestite con film
Compresse rivestite con film di colore blu scuro, ovali, biconvesse, con bordi smussati e con impresso "360" su un lato e lisce sull'altro lato. Le dimensioni delle compresse sono circa 16,6 mm x 6,6 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

DEFERASIROX DOC è indicato per il trattamento del sovraccarico cronico di ferro dovuto a frequenti emotrasfusioni (≥ 7 ml/kg/mese di globuli rossi concentrati) in pazienti con beta talassemia major di età pari e superiore a 6 anni.

DEFERASIROX DOC è indicato anche per il trattamento del sovraccarico cronico di ferro dovuto a emotrasfusioni quando la terapia con deferoxamina è controindicata o inadeguata nei seguenti gruppi di pazienti:
- in pazienti pediatrici con beta talassemia major con sovraccarico di ferro dovuto a frequenti emotrasfusioni (≥7 ml/kg/mese di globuli rossi concentrati) di età compresa tra 2 e 5 anni,
- in pazienti adulti e pediatrici con beta talassemia major con sovraccarico di ferro dovuto a emotrasfusioni non frequenti (<7 ml/kg/mese di globuli rossi concentrati) di età pari e superiore a 2 anni,
- in pazienti adulti e pediatrici con altre anemie di età pari e superiore a 2 anni.

DEFERASIROX DOC è indicato anche per il trattamento del sovraccarico cronico di ferro che richiede terapia chelante quando la terapia con deferoxamina è controindicata o inadeguata in pazienti con sindromi talassemiche non trasfusione-dipendenti di età pari e superiore a 10 anni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con DEFERASIROX DOC deve essere iniziato e mantenuto da medici esperti nel trattamento del sovraccarico cronico di ferro.

Posologia

Sovraccarico di ferro dovuto a trasfusioni
Si raccomanda di iniziare il trattamento dopo la trasfusione di circa 20 unità (circa 100 ml/kg) di globuli rossi concentrati (GRC) o quando si abbia evidenza dal monitoraggio clinico della presenza di un sovraccarico cronico di ferro (es. ferritina sierica >1.000 µg/l). Le dosi (in mg/kg) devono essere calcolate e arrotondate alla compressa intera più vicina.

Gli obiettivi della terapia di chelazione del ferro sono eliminare la quantità di ferro somministrata nelle trasfusioni e, secondo necessità, ridurre il carico di ferro esistente.

In tutti i pazienti deve essere usata cautela durante la terapia chelante per ridurre al minimo il rischio di un eccesso di chelazione (vedere paragrafo 4.4).

In Europa, i medicinali contenenti deferasirox sono disponibili sotto forma di compresse rivestite con film e compresse

dispersibili commercializzati con nomi commerciali diversi. A causa dei diversi profili farmacocinetici, è necessaria una dose inferiore del 30% di deferasirox compresse rivestite con film rispetto alla dose raccomandata per deferasirox compresse dispersibili (vedere paragrafo 5.1).

Tabella 1: Dosi raccomandate per il sovraccarico di ferro dovuto a trasfusioni.

	Compresse rivestite con film	**Trasfusioni**	**Ferritina sierica**
Dose iniziale	14 mg/kg/die	Dopo 20 unità (circa 100 ml/kg) di GRC	oppure > 1.000 µg/l
Dosi iniziali alternative	21 mg/kg/die	>14 ml/kg/ mese di GRC (circa >4 unità/mese per un adulto)	
	7 mg/kg/die	<7 ml/kg/ mese di GRC (circa <2 unità/mese per un adulto)	
Per i pazienti adeguatamente trattati con deferoxamina	Un terzo della dose di deferoxamina		
Monitoraggio			**Mensile**
Intervallo di riferimento			**500-1.000 µg/l**
Intervalli di aggiustamento della dose (ogni 3-6 mesi)	**Aumento** 3.5-7 mg/kg/die a 28 mg/kg/die	Fino	>2.500 µg/l
	Riduzione 3.5-7 mg/kg/die mg/kg/die	5-10	< 2.500 µg/l
	Nei pazienti trattati con dosi > 21 mg/kg/die - Quando il valore di riferimento è raggiunto		500-1,000 µg/l
Dose massima	**28 mg/kg/die**		
Considerare l'interruzione			**<500 µg/l**

Dose iniziale
La dose giornaliera iniziale raccomandata di DEFERASIROX DOC compresse rivestite con film è di 14 mg/kg di peso corporeo.

Può essere considerata una dose iniziale giornaliera di 21 mg/kg di DEFERASIROX DOC compresse rivestite con film per i pazienti che necessitano la riduzione dei livelli corporei elevati di ferro e che stanno anche ricevendo più di 14 ml/kg/mese di GRC (circa >4 unità/mese per un adulto).

Può essere considerata una dose iniziale giornaliera di 7 mg/kg di DEFERASIROX DOC compresse rivestite con film per i pazienti che non necessitano la riduzione dei i livelli corporei di ferro e che stanno anche ricevendo meno di 7 ml/kg/mese di GRC (circa <2 unità/mese per un adulto). La risposta del paziente deve essere monitorata e, se non si ottiene una efficacia sufficiente, deve essere preso in considerazione un aumento della dose (vedere paragrafo 5.1).

Per i pazienti già adeguatamente trattati con deferoxamina, potrebbe essere considerata una dose iniziale di deferasirox compresse rivestite con film che sia numericamente pari ad un terzo della dose di deferoxamina (es. un paziente che riceve 40 mg/kg/die di deferasirox per 5 giorni a settimana (o equivalente) potrebbe passare ad una dose iniziale giornaliera di 14 mg/kg/die di deferasirox compresse rivestite con film). Quando ciò comporta una dose giornaliera minore di 14 mg/kg di peso corporeo, la risposta del paziente deve essere monitorata e, se non si ottiene una efficacia sufficiente, deve essere preso in considerazione un aumento della dose (vedere paragrafo 5.1).

Aggiustamento della dose
Si raccomanda di monitorare la ferritina sierica ogni mese e di aggiustare la dose di DEFERASIROX compresse rivestite con film, se necessario, ogni 3-6 mesi, sulla base dell'andamento dei valori della ferritina sierica. Gli aggiustamenti della dose possono essere effettuati in intervalli compresi tra 3,5 e 7 mg/kg e devono essere adattati alla risposta e agli obiettivi terapeutici del singolo paziente (mantenimento o riduzione del carico di ferro). Nei pazienti non adeguatamente controllati con dosi di 21 mg/kg (es. livelli di ferritina sierica persistentemente sopra i 2.500 µg/l e che non mostrano un andamento decrescente nel corso del tempo), possono essere considerate dosi fino a 28 mg/kg. La disponibilità di dati di efficacia e sicurezza a lungo termine da studi clinici condotti con deferasirox compresse dispersibili utilizzate a dosi

superiori a 30 mg/kg è attualmente limitata (264 pazienti seguiti in media per 1 anno dopo incremento della dose). Se si ottiene solo un controllo molto scarso dell'emosiderosi a dosi fino a 21 mg/kg (dose delle compresse rivestite con film equivalente a 30 mg/kg delle compresse dispersibili), un ulteriore aumento (a un massimo di 28 mg/kg) può non raggiungere un controllo soddisfacente, e si possono considerare opzioni alternative di trattamento. Se non si raggiunge un controllo soddisfacente a dosi superiori a 21 mg/kg, il trattamento a tali dosi non deve essere mantenuto e si devono considerare opzioni alternative di trattamento quando possibile. Dosi superiori a 28 mg/kg non sono raccomandate perché vi è solo un'esperienza limitata con dosi superiori a questo livello (vedere paragrafo 5.1).

Nei pazienti trattati con dosi superiori a 21 mg/kg, devono essere considerate riduzioni della dose in intervalli compresi tra 3,5 e 7 mg/kg quando il controllo è stato raggiunto (es. livelli di ferritina sierica persistentemente ≤2.500 µg/l e che mostrano un andamento decrescente nel corso del tempo). Nei pazienti in cui il livello di ferritina sierica ha raggiunto il valore di riferimento (di solito tra 500 e 1.000 µg/l), devono essere considerate riduzioni della dose in intervalli compresi tra 3,5 e 7 mg/kg per mantenere i livelli di ferritina sierica entro l'intervallo di riferimento e per ridurre al minimo il rischio di un eccesso di chelazione. Se la ferritina sierica scende costantemente sotto 500 µg/l, deve essere considerata l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Sindromi talassemiche non trasfusione-dipendenti

La terapia chelante deve essere iniziata solo quando vi è evidenza di un sovraccarico di ferro (concentrazione del ferro epatico [liver iron concentration, LIC] ≥5 mg Fe/g peso secco o ferritina sierica costantemente >800 µg/l). La LIC è la metodica preferita per la determinazione del sovraccarico di ferro e deve essere usata ovunque sia disponibile. In tutti i pazienti deve essere prestata cautela durante la terapia chelante per ridurre al minimo il rischio di un eccesso di chelazione (vedere paragrafo 4.4).

In Europa, i medicinali contenenti deferasirox sono disponibili sotto forma di compresse rivestite con film e compresse dispersibili commercializzati con nomi commerciali diversi. A causa dei diversi profili farmacocinetici, è necessaria una dose inferiore del 30% di deferasirox compresse rivestite con film rispetto alla dose raccomandata per deferasirox compresse dispersibili (vedere paragrafo 5.1).

Le dosi corrispondenti per le diverse formulazioni sono riportate nella tabella sottostante.

Tabella 2 Dosi raccomandate per le sindromi talassemiche non trasfusione-dipendenti.

	Compresse rivestite con film	**Concentrazione del ferro epatico (LIC)***		**Ferritina sierica**
Dose iniziale	**7 mg/kg/die**	≥5 mg Fe/g peso secco	o	>800 µg/l
Monitoraggio				**Mensile**
Intervalli di aggiustamento della dose (ogni 3-6 mesi)	**Aumento** 3,5 - 7 mg/kg/die	≥7 mg Fe/g peso secco	o	>2.000 µg/l
	Riduzione 3,5 - 7 mg/kg/die	<7 mg Fe/g peso secco	o	≤2.000 µg/l
Dose massima	**14 mg/kg/die** Per pazienti adulti			
	7 mg/kg/die Per pazienti pediatrici **7 mg/kg/die** Per pazienti adulti e pediatrici	non valutata	e	≤2.000 µg/l
Interruzione		**<3 mg Fe/g/peso secco**	o	**<300 µg/l**
Ritrattamento		**Non raccomandato**		

*La LIC è la metodica preferita per la determinazione del sovraccarico di ferro.

Dose iniziale
Nei pazienti con sindromi talassemiche non trasfusione-dipendenti la dose giornaliera iniziale raccomandata di deferasirox compresse rivestite con film è di 7 mg/kg di peso corporeo.

Aggiustamento della dose

Si raccomanda di monitorare la ferritina sierica ogni mese per valutare la risposta del paziente alla terapia e per ridurre al minimo il rischio di un eccesso di chelazione (vedere paragrafo 4.4). Dopo ogni 3-6 mesi di trattamento, un aumento della dose con incrementi da 3,5 a 7 mg/kg deve essere preso in considerazione se la LIC del paziente è ≥7 mg Fe/g peso secco, o se la ferritina sierica è costantemente >2000 µg/l e non mostra un andamento decrescente, e se il paziente tollera bene il medicinale. Non sono raccomandate dosi di DEFERASIROX DOC compresse rivestite con film superiori a 14 mg/kg perché non vi è esperienza con dosi superiori a questo livello nei pazienti con sindromi talassemiche non trasfusione-dipendenti.

Nei pazienti sia pediatrici che adulti in cui la LIC non è stata valutata e la ferritina sierica è ≤2000 µg/l, il dosaggio di DEFERASIROX DOC compresse rivestite con film non deve superare i 7 mg/kg.

Per i pazienti in cui la dose è stata aumentata a >7 mg/kg, si raccomanda una riduzione della dose a 7 mg/kg o inferiore quando la LIC è <7 mg Fe/g peso secco o la ferritina sierica è ≤2000 µg/l.

Interruzione del trattamento
Il trattamento deve essere interrotto una volta che è stato raggiunto un soddisfacente livello di ferro corporeo (LIC <3 mg Fe/g peso secco o ferritina sierica <300 µg/l). Non ci sono dati disponibili per la ripresa del trattamento nei pazienti che presentano riaccumulo di ferro dopo aver raggiunto un soddisfacente livello di ferro corporeo e pertanto la ripresa del trattamento non può essere raccomandata.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani (≥65 anni)
Le raccomandazioni posologiche per i pazienti anziani sono uguali a quelle descritte in precedenza. Negli studi clinici, i pazienti anziani hanno manifestato una frequenza più alta di reazioni avverse rispetto ai pazienti più giovani (in particolare, diarrea) e devono essere monitorati attentamente per reazioni avverse che possono richiedere un aggiustamento della dose.

Popolazione pediatrica
Sovraccarico di ferro dovuto a trasfusioni:
Le raccomandazioni posologiche per i pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e 17 anni con sovraccarico di ferro dovuto a emotrasfusioni sono le stesse previste per i pazienti adulti (vedere paragrafo 4.2). Si raccomanda di monitorare la ferritina sierica ogni mese per valutare la risposta del paziente alla terapia e per ridurre al minimo il rischio di un eccesso di chelazione (vedere paragrafo 4.4). Il calcolo della dose deve tenere in considerazione le variazioni ponderali dei pazienti pediatrici nel corso del tempo.

Nei bambini di età compresa tra 2 e 5 anni con sovraccarico di ferro dovuto a trasfusioni, l'esposizione è minore rispetto a quella degli adulti (vedere paragrafo 5.2). Di conseguenza pazienti in questo gruppo di età potrebbero richiedere dosi maggiori di quelle necessarie negli adulti. Tuttavia, la dose iniziale deve essere uguale a quella prevista negli adulti, seguita da una titolazione individuale.

Sindromi talassemiche non trasfusione-dipendenti:
Nei pazienti pediatrici con sindromi talassemiche non trasfusione-dipendenti, il dosaggio di DEFERASIROX DOC compresse rivestite con film non deve superare i 7 mg/kg. In questi pazienti, un monitoraggio più attento della LIC e della ferritina sierica è essenziale per evitare un eccesso di chelazione (vedere paragrafo 4.4). In aggiunta alla valutazione mensile della ferritina sierica, la LIC deve essere controllata ogni 3 mesi quando la ferritina sierica è ≤800 µg/l.

Bambini dalla nascita fino a 23 mesi di età:
La sicurezza e l'efficacia di deferasirox nei bambini dalla nascita fino a 23 mesi di età non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Pazienti con compromissione della funzionalità renale
Deferasirox non è stato studiato in pazienti con compromissione della funzionalità renale ed è controindicato in pazienti con clearance della creatinina stimata <60 ml/min (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Pazienti con compromissione della funzionalità epatica
Deferasirox non è raccomandato in pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica (Child- Pugh Class C). In pazienti con moderata compromissione della funzionalità epatica (Child-Pugh Class B), la dose deve essere ridotta considerevolmente e seguita da un incremento progressivo fino a un limite del 50% della dose di trattamento raccomandata per pazienti con funzionalità epatica normale (vedere paragrafi 4.4 e 5.2), e deferasirox deve essere usato con cautela in tali pazienti. La funzionalità epatica deve essere controllata in tutti i pazienti prima del trattamento, ogni 2 settimane durante il primo mese e in seguito ogni mese (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione
Per uso orale.
Le compresse rivestite con film devono essere deglutite intere con un po' di acqua. Per i pazienti che non sono in grado di deglutire le compresse intere, le compresse rivestite con film possono essere frantumate e somministrate spargendo la dose completa su cibo morbido, ad esempio yogurt o passata di mela (purea di mela). La dose deve essere

consumata immediatamente e completamente, e non conservata per un utilizzo futuro.

Le compresse rivestite con film devono essere assunte una volta al giorno, preferibilmente ogni giorno alla stessa ora, e possono essere assunte a stomaco vuoto o con un pasto leggero (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

4.3 Controindicazioni
Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Associazione con altre terapie ferrochelanti in quanto la sicurezza di tali associazioni non è stata stabilita (vedere paragrafo 4.5).

Pazienti con clearance della creatinina stimata <60 ml/min.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Funzione renale

Deferasirox è stato studiato solo in pazienti con creatinina sierica al basale nell'intervallo di normalità appropriato per età.

Durante gli studi clinici, un aumento >33% della creatinina sierica in ≥2 occasioni consecutive, talvolta al di sopra del limite superiore dell'intervallo di normalità, si è verificato in circa il 36% dei pazienti. Tale aumento era dose-dipendente. In circa due terzi dei pazienti che mostravano un aumento della creatinina sierica, essa ritornava a livelli al di sotto del 33% senza aggiustamento della dose.
Nella restante parte dei pazienti l'aumento della creatinina sierica non sempre rispondeva ad una riduzione della dose o all'interruzione del trattamento. In alcuni casi, dopo la riduzione della dose si è osservata solo una stabilizzazione dei valori di creatinina sierica. Sono stati riportati casi di insufficienza renale acuta in seguito all'uso post-marketing di deferasirox (vedere paragrafo 4.8). In alcuni di questi casi post-marketing, il deterioramento della funzione renale ha portato a insufficienza renale che ha richiesto dialisi temporanea o permanente.

Le cause degli aumenti della creatinina sierica non sono state chiarite. Pertanto si deve porre particolare attenzione al monitoraggio della creatinina sierica in pazienti che assumono in concomitanza medicinali che deprimono la funzione renale, e in pazienti che ricevono alte dosi di deferasirox e/o bassa frequenza di trasfusioni (<7 mg/kg/mese di globuli rossi concentrati o <2 unità/mese per un adulto). Sebbene negli studi clinici non sia stato osservato un aumento degli eventi avversi renali dopo incremento delle dosi di deferasirox compresse dispersibili oltre 30 mg/kg, non si può escludere un aumento del rischio di eventi avversi renali con compresse rivestite con film a dosi superiori a
21 mg/kg.

Si raccomanda di valutare la creatinina sierica due volte prima di iniziare la terapia. **La creatinina sierica, la clearance della creatinina** (stimate con la formula di Cockcroft-Gault o MDRD negli adulti e con la formula di Schwartz nei bambini) e/o i livelli plasmatici di cistatina C **devono essere monitorati prima di iniziare la terapia, settimanalmente nel primo mese dopo l'inizio o la modifica della terapia con deferasirox (incluso il cambio di formulazione), e successivamente una volta al mese.** Pazienti con disturbi renali pregressi e pazienti che assumono medicinali che deprimono la funzione renale possono presentare un maggior rischio di complicanze. Si deve prestare attenzione nel mantenere un'adeguata idratazione in pazienti che presentano diarrea o vomito.

Sono stati riportati casi post marketing di acidosi metabolica durante il trattamento con deferasirox. La maggioranza di questi pazienti presentava compromissione renale, tubulopatia renale (Sindrome di Fanconi) o diarrea, o condizioni in cui uno sbilanciamento acido-base è una complicanza nota. In queste popolazioni il bilancio acido-base deve essere monitorato come clinicamente indicato. L'interruzione della terapia con deferasirox deve essere considerata nei pazienti che sviluppano acidosi metabolica.

In pazienti trattati con deferasirox, principalmente nei bambini, sono stati riportati casi post-marketing di gravi forme di tubulopatia renale (come la sindrome di Fanconi) e di insufficienza renale associate ad alterazioni della coscienza nel contesto di encefalopatia iperammoniemica. Si raccomanda di considerare l'encefalopatia iperammoniemica e di misurare i livelli di ammoniaca nei pazienti che sviluppano cambiamenti inspiegabili dello stato mentale durante la terapia con deferasirox.

Tabella 3 Aggiustamento della dose e interruzione del trattamento per il monitoraggio renale

	Creatinina sierica		**Clearance della creatinina**
Prima di iniziare la terapia	Due volte (2x)	e	Una volta (1x)

Controindicato			**<60 ml/min**
Monitoraggio - Primo mese dopo l'inizio della terapia o modifica della dose (incluso il cambio di formulazione) - Successivamente	Settimanalmente Mensilmente	e e	Settimanalmente Mensilmente
Riduzione della dose di 7 mg/kg/die (formulazione compresse rivestite con film), *se i seguenti parametri renali sono osservati in* ***due*** *visite consecutive e non possono essere attribuiti ad altre cause*			
Pazienti adulti Pazienti pediatrici	>33% sopra la media pretrattamento >ULN** appropriato per l'età	e e/o	Riduzione <LLN* (<90 ml/min) Riduzione <LLN* (<90 ml/min)
Dopo riduzione della dose, interrompere il trattamento, se			
Pazienti adulti e pediatrici	Rimane >33% sopra la media pretrattamento	e/o	Riduzione <LLN* (<90 ml/min)
*LLN: (lower limit of the normal range) limite inferiore dell'intervallo di normalità **ULN: (upper limit of the normal range) limite superiore dell'intervallo di normalità			

Il trattamento può essere ripreso a seconda delle circostanze cliniche individuali.

La riduzione della dose o l'interruzione del trattamento possono anche essere considerate se si presentano anomalie nei livelli dei marker della funzione tubulare e/o se clinicamente indicato:

- Proteinuria (il test deve essere eseguito prima di iniziare la terapia e successivamente una volta al mese).
- Glicosuria in pazienti non diabetici e bassi livelli sierici di potassio, di fosfato, di magnesio o urati, fosfaturia, aminoaciduria (monitorare secondo necessità).

Tubulopatia renale è stata riportata principalmente in bambini e adolescenti con beta-talassemia trattati con deferasirox.

I pazienti devono essere indirizzati a un nefrologo, e possono essere considerati ulteriori esami specialistici (come la biopsia renale) se, nonostante la riduzione della dose e l'interruzione del trattamento, si presenta quanto segue:

- Creatinina sierica che rimane significativamente elevata e
- Persistente anomalia in un altro marker della funzione renale (per es. proteinuria, Sindrome di Fanconi).
-
- Funzione epatica

Nei pazienti trattati con deferasirox è stato osservato un innalzamento dei test di funzionalità epatica. Sono stati riportati casi post-marketing di insufficienza epatica, alcuni dei quali sono stati ad esito fatale. In pazienti trattati con deferasirox, in particolare nei bambini, possono verificarsi forme gravi associate ad alterazioni della coscienza nel contesto di encefalopatia iperammoniemica. Si raccomanda di considerare l'encefalopatia iperammoniemica e di misurare i livelli di ammoniaca nei pazienti che sviluppano cambiamenti inspiegabili dello stato mentale durante la terapia con deferasirox. Si deve prestare attenzione a mantenere un'adeguata idratazione nei pazienti che manifestano eventi di deplezione del volume (come diarrea o vomito), in particolare nei bambini con malattia acuta. La maggior parte dei casi di insufficienza epatica riguardava pazienti con comorbilità significative, tra le quali patologie epatiche croniche preesistenti (incluse cirrosi ed epatite C) ed insufficienza multiorgano. Non è possibile escludere il ruolo di deferasirox come fattore contribuente o aggravante (vedere paragrafo 4.8).

Si raccomanda di controllare transaminasi sieriche, bilirubina e fosfatasi alcalina prima dell'inizio del trattamento, ogni 2 settimane durante il primo mese e poi mensilmente. Qualora vi sia un aumento persistente e progressivo dei livelli delle transaminasi sieriche non attribuibile ad altre cause, deferasirox deve essere interrotto. Una volta chiarita la causa delle anomalie nei test di funzionalità epatica o dopo il ritorno ai livelli normali, può essere considerata una cauta ripresa del trattamento ad una dose inferiore, seguita da un graduale aumento della dose.

Deferasirox non è raccomandato in pazienti con compromissione epatica grave (Child-Pugh Class C) (vedere paragrafo 5.2).

Tabella 4 Sintesi delle raccomandazioni per il monitoraggio di sicurezza

Test	**Frequenza**
Creatinina sierica	Due volte prima di iniziare la terapia. Settimanalmente durante il primo mese di terapia o dopo modifica della dose (incluso il cambio di formulazione). Successivamente una volta al mese.
Clearance della creatinina e/o cistatina C plasmatica	Prima di iniziare la terapia. Settimanalmente durante il primo mese di terapia o dopo modifica della dose (incluso il cambio di formulazione). Successivamente una volta al mese.
Proteinuria	Prima di iniziare la terapia. Successivamente una volta al mese
Altri marker della funzione tubulare renale (ad es. glicosuria in pazienti non diabetici e bassi livelli sierici di potassio, di fosfato, di magnesio o urati, fosfaturia, aminoaciduria)	Al bisogno.
Transaminasi sieriche, bilirubina, fosfatasi alcalina	Prima di iniziare la terapia. Ogni 2 settimane durante il primo mese di terapia. Successivamente una volta al mese.
Esami uditivi ed oftalmici	Prima di iniziare la terapia. Successivamente una volta all'anno.
Peso corporeo, crescita e sviluppo sessuale	Prima di iniziare la terapia. Annualmente nei pazienti pediatrici.

Nei pazienti con aspettativa di vita breve (es. sindromi mieolodisplastiche ad alto rischio), in particolare quando morbilità concomitanti possono aumentare il rischio di eventi avversi, il beneficio di deferasirox potrebbe essere limitato e può essere inferiore ai rischi. Di conseguenza, in questi pazienti il trattamento con deferasirox non è raccomandato.

Deve essere prestata attenzione nei pazienti anziani a causa di una più alta frequenza di reazioni avverse (in particolare, diarrea).

I dati nei bambini con talassemia non trasfusione-dipendente sono molto limitati (vedere paragrafo 5.1). Di conseguenza, nella popolazione pediatrica la terapia con deferasirox deve essere monitorata attentamente per individuare le reazioni avverse e per monitorare il carico di ferro. Inoltre, prima di trattare con deferasirox bambini con eccessivo sovraccarico di ferro affetti da talassemia non trasfusione-dipendente, il medico deve essere consapevole del fatto che le conseguenze di una esposizione a lungo termine in questi pazienti non sono attualmente note.

Patologie gastrointestinali
Ulcera ed emorragia del tratto gastrointestinale superiore sono state riportate in pazienti in trattamento con deferasirox, inclusi bambini e adolescenti. In alcuni pazienti sono state osservate ulcere multiple (vedere paragrafo 4.8). Ci sono state segnalazioni di ulcere complicate con perforazione dell'apparato digerente. Ci sono state anche segnalazioni di emorragie gastrointestinali fatali, specialmente in pazienti anziani che avevano neoplasie ematologiche e/o una bassa conta piastrinica. Durante la terapia con deferasirox i medici e i pazienti devono prestare attenzione all'insorgenza di segni e sintomi di ulcerazioni ed emorragie gastrointestinali. In caso di ulcerazioni o emorragie gastrointestinali, deferasirox deve essere sospeso e devono essere avviate immediatamente ulteriori valutazioni e trattamenti. Si deve usare cautela nei pazienti che assumono deferasirox in associazione con sostanze che hanno un riconosciuto potenziale ulcerogeno, come i farmaci antinfiammatori non-steroidei, i corticosteroidi, o i bisfosfonati orali, nei pazienti in trattamento con anticoagulanti, e nei pazienti con conta piastrinica inferiore a 50.000/mm^3 (50 x 10^9/l) (vedere paragrafo 4.5).

Patologie della cute
Durante il trattamento con deferasirox possono comparire eruzioni cutanee. Nella maggior parte dei casi le eruzioni cutanee si risolvono spontaneamente. Qualora fosse necessaria l'interruzione del trattamento, il trattamento può essere ripreso dopo la risoluzione dell'eruzione, ad un dosaggio inferiore seguito da un graduale aumento della dose. Nei casi gravi, la ripresa del trattamento può essere effettuata in associazione alla somministrazione di steroidi per via orale per un breve periodo. Sono state riportate reazioni avverse cutanee gravi (SCARs) comprendenti sindrome di Stevens-

Johnson (SJS), necrolisi epidermica tossica (TEN) e reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), che possono essere pericolose per la vita o fatali. Se si sospetta qualsiasi SCAR, deferasirox deve essere immediatamente sospeso e non deve essere reintrodotto. Al momento della prescrizione, i pazienti devono essere informati dei segni e sintomi di reazioni cutanee gravi e devono essere strettamente monitorati.

Reazioni di ipersensibilità
Sono stati riportati casi di gravi reazioni di ipersensibilità (come anafilassi e angioedema) in pazienti in trattamento con deferasirox, con insorgenza della reazione nella maggior parte dei casi entro il primo mese di trattamento (vedere paragrafo 4.8). Se si verificano tali reazioni, il trattamento con deferasirox deve essere interrotto e deve essere istituito un intervento medico appropriato. A causa del rischio di shock anafilattico, deferasirox non deve essere reintrodotto nei pazienti che hanno avuto una reazione di ipersensibilità (vedere paragrafo 4.3).

Vista e udito
Sono stati segnalati disturbi uditivi (diminuzione dell'udito) ed oculari (opacità del cristallino) (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda di effettuare esami uditivi ed oftalmici (inclusa la fondoscopia) prima dell'inizio del trattamento e successivamente ad intervalli regolari (ogni 12 mesi). Se si nota la comparsa di disturbi durante il trattamento, può essere considerata una riduzione della dose o l'interruzione del trattamento.

Patologie del sangue
In pazienti trattati deferasirox, sono stati riportati casi post-marketing di leucopenia, trombocitopenia o pancitopenia (o peggioramenti di queste citopenie) e di peggioramento dell'anemia. La maggior parte di questi pazienti aveva patologie ematologiche preesistenti che sono frequentemente associate ad insufficienza del midollo osseo. Tuttavia, non si può escludere un ruolo contribuente o aggravante del trattamento. L'interruzione del trattamento deve essere considerata nei pazienti che sviluppano citopenia non attribuibile ad alcuna causa.

Altre considerazioni
Si raccomanda di monitorare mensilmente i livelli di ferritina sierica per valutare la risposta del paziente alla terapia e per evitare un eccesso di chelazione (vedere paragrafo 4.2). Si raccomandano una riduzione della dose o un monitoraggio più rigoroso della funzione renale ed epatica e dei livelli di ferritina sierica durante i periodi di trattamento con alte dosi e quando i livelli di ferritina sierica si avvicinano all'intervallo di riferimento. Se la ferritina sierica scende costantemente sotto 500 µg/l (nel sovraccarico di ferro dovuto a trasfusioni) o sotto 300 µg /l (nelle sindromi talassemiche non trasfusione-dipendenti), deve essere considerata un'interruzione del trattamento.

I risultati dei test di creatinina sierica, di ferritina sierica e delle transaminasi sieriche devono essere registrati e valutati con regolarità per monitorarne l'andamento.

In due studi clinici, il trattamento con deferasirox fino a 5 anni non ha influenzato la crescita e lo sviluppo sessuale dei pazienti pediatrici (vedere paragrafo 4.8). Tuttavia, come misura precauzionale generale per la gestione di pazienti pediatrici con sovraccarico di ferro dovuto a trasfusioni, il peso corporeo, la crescita e lo sviluppo sessuale devono essere monitorati prima di iniziare la terapia e a intervalli regolari (ogni 12 mesi).

La disfunzione cardiaca è una complicanza nota del sovraccarico di ferro grave. Nei pazienti con grave sovraccarico di ferro, la funzione cardiaca deve essere monitorata durante il trattamento a lungo termine con deferasirox.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione
Non è stata stabilita la sicurezza di deferasirox in associazione con altri chelanti del ferro. Pertanto, esso non deve essere associato ad altre terapie ferrochelanti (vedere paragrafo 4.3).

Interazioni con il cibo
La C_{max} di deferasirox compresse rivestite con film è risultata aumentata (del 29%) quando assunto con un pasto ad alto contenuto di grassi. DEFERASIROX DOC compresse rivestite con film può essere assunto sia a stomaco vuoto sia con un pranzo leggero, preferibilmente ogni giorno alla stessa ora (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Agenti che possono diminuire l'esposizione sistemica di deferasirox
Il metabolismo di deferasirox è a carico degli enzimi UGT. In uno studio su volontari sani, la concomitante somministrazione di deferasirox (dose singola di 30 mg/kg, formulazione in compresse dispersibili) e rifampicina, potente induttore UGT, (dose ripetuta di 600 mg/die) ha determinato una diminuzione dell'esposizione di deferasirox del 44% (90% IC: 37% - 51%). Pertanto, l'uso concomitante di deferasirox con potenti induttori UGT (es. rifampicina, carbamazepina, fenitoina, fenobarbitale, ritonavir) può portare ad una riduzione dell'efficacia di deferasirox. Si deve monitorare la ferritina sierica del paziente durante e dopo il trattamento concomitante e, se necessario, aggiustare la dose di deferasirox.

In uno studio meccanicistico per determinare il grado di ricircolo enteroepatico, colestiramina ha significativamente ridotto l'esposizione a deferasirox (vedere paragrafo 5.2).

Interazioni con midazolam e altri agenti metabolizzati dal CYP3A4
In uno studio su volontari sani, la concomitante somministrazione di deferasirox compresse dispersibili e midazolam (un substrato del citocromo CYP3A4) ha determinato una diminuzione dell'esposizione di midazolam del 17% (90% IC: 8% -

26%). Nella pratica clinica questo effetto può essere più marcato. Pertanto, si deve prestare attenzione quando deferasirox è associato a farmaci metabolizzati attraverso il CYP3A4 (es. ciclosporina, simvastatina, contraccettivi ormonali, bepridil, ergotamina) data la possibile riduzione dell'efficacia.

Interazioni con repaglinide e altri agenti metabolizzati dal CYP2C8
In uno studio su volontari sani, la concomitante somministrazione di deferasirox quale moderato inibitore del CYP2C8 (30 mg/kg/die, formulazione in compresse dispersibili) con repaglinide, substrato del CYP2C8, somministrato alla dose singola di 0,5 mg, ha aumentato l'AUC e la C_{max} di repaglinide rispettivamente di circa 2,3 volte (90% IC [2,03-2,63]) e di 1,6 volte (90% IC [1,42-1,84]). Dal momento che l'interazione con dosaggi di repaglinide più alti di 0,5 mg non è stata stabilita, l'uso concomitante di deferasirox con repaglinide deve essere evitato. Se l'associazione appare necessaria, deve essere eseguito un accurato monitoraggio clinico e della glicemia (vedere paragrafo 4.4). Un'interazione tra deferasirox e altri substrati del CYP2C8 come paclitaxel non può essere esclusa.

Interazioni con teofillina e altri agenti metabolizzati dal CYP1A2
In uno studio su volontari sani, la concomitante somministrazione di deferasirox, come inibitore del CYP1A2, (dose ripetuta di 30 mg/kg/die, formulazione in compresse dispersibili) e teofillina, substrato del CYP1A2, (dose singola di 120 mg) ha determinato un aumento dell'AUC della teofillina dell'84% (90% IC: 73%-95%). La C_{max} della dose singola non è stata influenzata, ma, con la somministrazione cronica, un aumento della C_{max} della teofillina è previsto. Pertanto, l'uso concomitante di deferasirox e teofillina non è raccomandato. Se deferasirox e teofillina sono usati in concomitanza, devono essere considerati il monitoraggio della concentrazione della teofillina e una riduzione della dose di teofillina. Un'interazione tra deferasirox e altri substrati del CYP1A2 non può essere esclusa. Le stesse raccomandazioni relative alla teofillina si applicano a sostanze che sono prevalentemente metabolizzate dal CYP1A2 e che hanno uno stretto indice terapeutico (ad esempio clozapina, tizanidina).

Altre informazioni
La somministrazione concomitante di deferasirox e preparati antiacidi contenenti alluminio non è stata formalmente studiata. Sebbene deferasirox abbia una minore affinità per l'alluminio rispetto al ferro, non è raccomandata l'assunzione di deferasirox compresse con preparati antiacidi contenenti alluminio.

La somministrazione concomitante di deferasirox con sostanze che hanno un riconosciuto potenziale ulcerogeno, come i farmaci antinfiammatori non-steroidei (incluso l'acido acetilsalicilico ad alto dosaggio), i corticosteroidi o i bisfosfonati orali, può aumentare il rischio di tossicità gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4). La somministrazione concomitante deferasirox con anticoagulanti può anche aumentare il rischio di emorragia gastrointestinale. È richiesto un attento monitoraggio clinico quando deferasirox è associato con queste sostanze.

La somministrazione concomitante di deferasirox e busulfano ha determinato un aumento dell'esposizione al busulfano (AUC), ma il meccanismo dell'interazione non è chiaro. Se possibile, deve essere eseguita una valutazione della farmacocinetica (AUC, clearance) di una dose di prova di busulfano per permettere un aggiustamento della dose.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
Per deferasirox non sono disponibili dati clinici relativi a gravidanze esposte. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva alle dosi tossiche per la madre (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

A titolo precauzionale, si raccomanda di non usare deferasirox durante la gravidanza se non in caso di assoluta necessità.

Deferasirox può ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali (vedere paragrafo 4.5). Alle donne in età fertile si raccomanda di usare metodi contraccettivi non-ormonali aggiuntivi o alternativi quando utilizzano deferasirox.

Allattamento
Negli studi sugli animali, è stato riscontrato che deferasirox viene escreto rapidamente e ampiamente nel latte materno. Non sono stati osservati effetti sulla prole. Non è noto se deferasirox sia escreto nel latte umano. L'allattamento al seno non è raccomandato durante l'assunzione di deferasirox.

Fertilità
Non sono disponibili dati sulla fertilità per l'uomo. Negli animali, non sono stati riscontrati effetti avversi sulla fertilità maschile o femminile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari
Deferasirox altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. I pazienti che manifestano capogiri, reazione avversa non comune, devono prestare cautela nella guida di veicoli o nell'uso di macchinari (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati
Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni più frequenti riportate durante il trattamento cronico in studi clinici condotti con deferasirox compresse dispersibili in pazienti adulti e pediatrici comprendono disturbi gastrointestinali (principalmente nausea, vomito, diarrea o dolore addominale) ed eruzione cutanea. La diarrea è stata segnalata più comunemente nei pazienti pediatrici di età compresa tra i 2 e i 5 anni e negli anziani.
Queste reazioni sono dipendenti dalla dose, per lo più di intensità da lieve a moderata, generalmente transitorie e nella maggior parte dei casi si risolvono anche se si continua il trattamento.

Durante gli studi clinici, in circa il 36% dei pazienti si sono verificati aumenti dose-dipendenti della creatinina sierica, benché nella maggior parte dei casi rimaneva entro l'intervallo di normalità.
Diminuzioni del valore medio di clearance della creatinina sono state osservate durante il primo anno di trattamento in pazienti sia pediatrici sia adulti con beta-talassemia e sovraccarico di ferro, ma ci sono evidenze che questa non diminuisce ulteriormente nei successivi anni di trattamento. Sono stati riportati aumenti delle transaminasi epatiche. Si raccomandano programmi di monitoraggio di sicurezza per i parametri renali ed epatici. Disturbi uditivi (diminuzione dell'udito) ed oculari (opacità del cristallino) sono non comuni, e si raccomandano esami annuali (vedere paragrafo 4.4).

Con l'uso di deferasirox sono state riportate reazioni avverse cutanee gravi (SCARs), comprendenti sindrome di Stevens-Johnson (SJS), necrolisi epidermica tossica (TEN) e reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) (vedere paragrafo 4.4).

Tabella delle reazioni avverse
Le reazioni avverse sono classificate di seguito usando la seguente convenzione: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10); non comune (≥1/1.000, <1/100); raro (≥1/10.000, <1/1.000); molto rara (<1/10.000); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).
All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 5

Patologie del sistema emolinfopoietico	
Non nota:	Pancitopenia[1], trombocitopenia[1], peggioramento dell'anemia[1], neutropenia
Disturbi del sistema immunitario	
Non nota:	Reazioni di ipersensibilità (incluse reazioni anafilattiche e angioedema)[1]
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Non nota:	Acidosi metabolica[1]
Disturbi psichiatrici	
Non comune:	Ansia, disturbi del sonno
Patologie del sistema nervoso	
Comune:	Cefalea
Non comune:	Capogiro
Patologie dell'occhio	
Non comune:	Cataratta, maculopatia
Rara:	Neurite ottica
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Non comune:	Sordità
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Non comune:	Dolore laringeo
Patologie gastrointestinali	
Comune:	Diarrea, stipsi, vomito, nausea, dolore addominale, distensione addominale, dispepsia
Non comune:	Emorragia gastrointestinale, ulcera gastrica (incluse ulcere multiple), ulcera duodenale, gastrite
Rara:	Esofagite
Non nota:	Perforazione gastrointestinale[1], pancreatite acuta[1]

Patologie epatobiliari	
Comune:	Aumento delle transaminasi
Non comune:	Epatite, colelitiasi
Non nota:	Insufficienza epatica[1, 2]
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune:	Eruzione cutanea, prurito
Non comune:	Disturbi della pigmentazione
Raro:	Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)
Non nota:	Sindrome di Stevens-Johnson[1], vasculite da ipersensibilità[1], orticaria[1], eritema multiforme[1], alopecia[1], necrolisi epidermica tossica (TEN)[1]
Patologie renali e urinarie	
Molto comune:	Aumento della creatinina ematica
Comune:	Proteinuria
Non comune:	Patologia tubulare renale[2] (sindrome di Fanconi acquisita), glicosuria
Non nota:	Insufficienza renale acuta[1, 2], nefrite tubulointerstiziale[1], nefrolitiasi, necrosi tubulare renale[1]
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non comune:	Piressia, edema, affaticamento

[1] Reazioni avverse segnalate durante l'esperienza post-marketing. Esse sono derivate da segnalazioni spontanee per le quali non è sempre possibile stabilire in modo affidabile la frequenza o una relazione causale con l'esposizione al medicinale.

[2] Sono state riportate forme gravi associate ad alterazioni della coscienza nel contesto di encefalopatia iperammoniemica.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

In circa il 2% dei pazienti sono stati riportati calcoli biliari e disordini biliari correlati. Aumenti delle transaminasi sono stati riportati come una reazione avversa al farmaco nel 2% dei pazienti. Aumenti delle transaminasi più di 10 volte il limite superiore dell'intervallo di normalità, indicativi di epatite, sono stati non comune (0,3%). Durante l'esperienza post-marketing, è stata riportata con deferasirox insufficienza epatica, talvolta fatale (vedere paragrafo 4.4). Dopo la commercializzazione, sono stati riportati casi di acidosi metabolica. La maggioranza di questi pazienti presentava compromissione renale, tubulopatia renale (Sindrome di Fanconi) o diarrea, o condizioni in cui lo squilibrio acido-base è una complicanza nota (vedere paragrafo 4.4). Casi di pancreatite acuta grave sono stati osservati in assenza di sottostanti condizioni biliari documentate. Come con altri trattamenti chelanti del ferro, perdita dell'udito per le alte frequenze e opacità lenticolare (cataratta precoce) sono stati osservati non comunemente nei pazienti trattati con deferasirox (vedere paragrafo 4.4).

Clearance della creatinina nel sovraccarico di ferro trasfusionale

In una meta-analisi retrospettiva di 2.102 pazienti adulti e pediatrici beta-talassemici con sovraccarico di ferro trasfusionale trattati con deferasirox compresse dispersibili in due studi clinici randomizzati e in quattro studi in aperto della durata fino a cinque anni, è stata osservata una diminuzione del valore medio di clearance della creatinina del 13,2% nei pazienti adulti (95% IC: -14,4%, -12,1%; n=935) e del 9,9% nei pazienti pediatrici (95% IC: -11,1%, -8,6%; n=1.142) durante il primo anno di trattamento. In 250 pazienti seguiti fino a cinque anni, non è stata osservata un'ulteriore diminuzione dei livelli medi di clearance della creatinina.

Studi clinici in pazienti con sindromi talassemiche non trasfusione-dipendenti

In uno studio della durata di un anno in pazienti con sindromi talassemiche non trasfusione-dipendenti e con sovraccarico di ferro (compresse dispersibili a una dose di 10 mg/kg/die), gli eventi avversi più frequenti correlati al medicinale in studio sono stati diarrea (9,1%), eruzione cutanea (9,1%) e nausea (7,3%). Valori anomali della creatinina sierica e della clearance della creatinina sono stati riportati rispettivamente nel 5,5% e nell'1,8% dei pazienti. Aumenti delle transaminasi epatiche maggiori di 2 volte il valore basale e 5 volte il limite superiore di normalità sono stati riportati nell'1,8% dei pazienti.

Popolazione pediatrica

In due studi clinici, il trattamento con deferasirox fino a 5 anni non ha influenzato la crescita e lo sviluppo sessuale dei pazienti pediatrici (vedere paragrafo 4.4).

La diarrea è stata segnalata più comunemente nei pazienti pediatrici di età compresa tra i 2 e i 5 anni rispetto ai pazienti di età superiore.

La tubulopatia renale è stata segnalata principalmente in bambini e adolescenti con beta-talassemia trattati con deferasirox. Nelle segnalazioni post-marketing, si è verificata un'alta percentuale di casi di acidosi metabolica nei bambini nel contesto di una sindrome di Fanconi.

È stata riportata pancreatite acuta, in particolare in bambini e in adolescenti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio
I segni precoci di sovradosaggio acuto sono effetti digestivi quali dolore addominale, diarrea, nausea e vomito. Sono stati segnalati disturbi epatici e renali, compresi casi di aumento degli enzimi epatici e della creatinina con recupero dopo interruzione del trattamento. Una dose singola di 90 mg/kg somministrata per errore ha portato alla sindrome di Fanconi che si è risolta dopo il trattamento.

Non esiste un antidoto specifico per deferasirox. Possono essere indicate procedure standard per la gestione del sovradosaggio così come un trattamento sintomatico, come clinicamente appropriato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti chelanti del ferro, codice ATC: V03AC03

Meccanismo d'azione
Deferasirox è un chelante attivo per via orale, altamente selettivo per il ferro (III). È un legante tridentato che lega il ferro con elevata affinità in un rapporto 2:1. Deferasirox favorisce l'escrezione di ferro, principalmente nelle feci. Deferasirox ha una bassa affinità per lo zinco ed il rame e non causa una diminuzione costante dei livelli sierici di tali metalli.

Effetti farmacodinamici
In uno studio metabolico sul bilancio del ferro in pazienti adulti talassemici con sovraccarico di ferro, deferasirox a dosi giornaliere di 10, 20 e 40 mg/kg (formulazione in compresse dispersibili) ha indotto l'escrezione netta media rispettivamente di 0,119, 0,329 e 0,445 mg di Fe/kg di peso corporeo/die.

Efficacia e sicurezza clinica
Gli studi di efficacia clinica sono stati condotti con deferasirox compresse dispersibili (di seguito indicato come 'deferasirox'). Rispetto alla formulazione di deferasirox compresse dispersibili, la dose di deferasirox compresse rivestite con film è del 30% più bassa della dose di deferasirox compresse dispersibili, arrotondata alla compressa intera più vicina (vedere paragrafo 5.2).

Deferasirox è stato studiato su 411 pazienti adulti (età ≥ 16 anni) e su 292 pazienti pediatrici (età da 2 a <16 anni) con sovraccarico di ferro cronico dovuto a emotrasfusioni. Dei pazienti pediatrici, 52 avevano un'età compresa tra 2 e 5 anni. Le condizioni di base che richiedevano la trasfusione comprendevano beta-talassemia, anemia falciforme ed altre anemie congenite ed acquisite (sindromi mielodisplastiche [MDS], sindrome di Diamond-Blackfan, anemia aplastica ed altre anemie molto rare).

Il trattamento giornaliero di pazienti adulti e pediatrici con beta-talassemia, sottoposti a frequenti trasfusioni, a dosi di 20 e 30 mg/kg con la formulazione di deferasirox compresse dispersibili per un anno ha portato alla riduzione degli indicatori del ferro corporeo totale; la concentrazione epatica di ferro risultava ridotta rispettivamente di circa -0,4 e -8,9 mg Fe/g di fegato (peso secco da biopsia) in media e la ferritina sierica risultava ridotta rispettivamente di circa -36 e -926 µg/l in media. A queste stesse dosi i rapporti tra escrezione di ferro e assunzione di ferro erano rispettivamente di 1,02 (indicando un bilancio di ferro netto) e 1,67 (indicando un'eliminazione di ferro netta). Deferasirox ha indotto risposte simili in pazienti con sovraccarico di ferro affetti da altre anemie. Dosi giornaliere di 10 mg/kg (formulazione in compresse dispersibili) per un anno possono mantenere i livelli di ferro epatico e di ferritina sierica e indurre un bilancio di ferro netto in pazienti sottoposti a trasfusioni non frequenti o eritrocitoaferesi. La ferritina sierica valutata con monitoraggio mensile ha rispecchiato le modifiche della concentrazione epatica di ferro, indicando che l'andamento della ferritina sierica può essere utilizzato per monitorare la risposta alla terapia. I limitati dati clinici (29 pazienti con funzione cardiaca normale al basale) con l'uso della MRI indicano che il trattamento con deferasirox 10-30 mg/kg/die (formulazione in compresse dispersibili) per 1 anno può anche ridurre i livelli di ferro nel cuore (in media, il MRI T2* è aumentato da 18,3 a 23,0 millisecondi).

L'analisi principale dello studio pivotale di confronto condotto in 586 pazienti affetti da beta talassemia e con sovraccarico di ferro dovuto a emotrasfusioni non ha dimostrato la non inferiorità di deferasirox compresse dispersibili nei confronti di deferoxamina nell'analisi della popolazione totale di pazienti. Da una analisi post-hoc di questo studio è

emerso che nel sottogruppo di pazienti con concentrazione di ferro epatico ≥7 mg Fe/g/peso secco trattati con deferasirox compresse dispersibili (20 e 30 mg/kg) o deferoxamina (da 35 a ≥50 mg/kg), sono stati raggiunti i criteri di non inferiorità. Tuttavia nei pazienti con concentrazione di ferro epatico <7 mg Fe/g/peso secco trattati con deferasirox compresse dispersibili (5 e 10 mg/kg) o deferoxamina (da 20 a 35 mg/kg), la non inferiorità non è stata stabilita a causa dello squilibrio della dose dei due chelanti. Questo squilibrio si è verificato in quanto ai pazienti in trattamento con deferoxamina era permesso di rimanere alla dose assunta nella fase di pre-studio anche se maggiore della dose specificata dal protocollo. A questo studio pivotale hanno partecipato 56 pazienti di età inferiore ai 6 anni, 28 dei quali hanno ricevuto deferasirox compresse dispersibili.

Dagli studi preclinici e clinici è emerso che deferasirox compresse dispersibili può essere attivo come deferoxamina quando utilizzato in un rapporto di dose 2:1 (es. una dose di deferasirox compresse dispersibili è numericamente la metà della dose di deferoxamina). Per deferasirox compresse rivestite con film può essere considerato un rapporto di dose 3:1 (es. una dose di deferasirox compresse rivestite con film è numericamente un terzo della dose di deferoxamina).
Tuttavia, questa raccomandazione posologica non è stata valutata in modo prospettico negli studi clinici.

Inoltre in pazienti con concentrazione di ferro epatico ≥7 mg Fe/g peso secco affetti da diverse anemie rare o da anemia falciforme, deferasirox compresse dispersibili fino a 20 e 30 mg/kg ha prodotto una diminuzione della concentrazione epatica di ferro e della ferritina sierica paragonabile a quanto ottenuto nei pazienti con beta-talassemia.

Uno studio randomizzato controllato verso placebo è stato condotto in 225 pazienti con MDS (a rischio basso/intermedio 1) e con sovraccarico di ferro su base trasfusionale. I risultati di questo studio suggeriscono che vi sia un impatto positivo di deferasirox sulla sopravvivenza libera da eventi (event free survival – EFS, un endpoint composito che includeva eventi cardiaci o epatici non fatali) e sui livelli di ferritina sierica. Il profilo di sicurezza era coerente con precedenti studi condotti su pazienti adulti con MDS.

In uno studio osservazionale della durata di 5 anni in cui 267 bambini di età compresa tra 2 e <6 anni (all'arruolamento) con emosiderosi trasfusionale hanno ricevuto deferasirox, non ci sono state differenze clinicamente significative nel profilo di sicurezza e di tollerabilità di deferasirox rispetto alla popolazione adulta complessiva e alla popolazione pediatrica più grande, compresi aumenti della creatinina sierica >33% e al di sopra del limite superiore di normalità in ≥2 occasioni consecutive (3,1%), e aumenti dell'alanina aminotransferasi (ALT) superiori a 5 volte il limite superiore di normalità (4,3%). Eventi singoli di aumento della ALT e dell'aspartato aminotransferasi sono stati riportati rispettivamente nel 20,0% e nell'8,3% dei 145 pazienti che hanno completato lo studio.

In uno studio per valutare la sicurezza di deferasirox compresse rivestite con film e compresse dispersibili, 173 pazienti adulti e pediatrici con sindromi talassemiche o mielodisplastiche trasfusione dipendenti sono stati trattati per 24 settimane. È stato osservato un profilo di sicurezza comparabile per le compresse rivestite con film e per le compresse dispersibili.

Uno studio randomizzato 1:1 in aperto è stato condotto su 224 pazienti pediatrici con anemia trasfusione-dipendente e sovraccarico di ferro di età compresa tra 2 e <18 anni per valutare la compliance al trattamento, l'efficacia e la sicurezza della formulazione di deferasirox in granuli rispetto alla formulazione in compresse dispersibili. La maggior parte dei pazienti in studio (142, 63,4%) presentava beta-talassemia major, 108 (48,2%) erano pazienti mai trattati prima con la terapia di chelazione del ferro (iron chelation therapy, ICT) (età mediana 2 anni, il 92,6% di età compresa tra 2 e <10 anni) e 116 pazienti (51,8%) erano stati pretrattati con ICT (età mediana 7,5 anni, il 71,6% di età compresa tra 2 e <10 anni) di cui il 68,1% aveva precedentemente ricevuto deferasirox.
Nell'analisi primaria eseguita in pazienti mai trattati prima con la ICT dopo 24 settimane di trattamento, il tasso di compliance è stato rispettivamente dell'84,26% e dell'86,84% nel braccio deferasirox compresse dispersibili e nel braccio deferasirox granulato, senza differenze statisticamente significative. Analogamente, non vi è stata alcuna differenza statisticamente significativa nelle variazioni medie rispetto al basale dei valori di ferritina sierica (serum ferritin, SF) tra i due bracci di trattamento (-171,52 µg/l [IC 95%: -517,40, 174,36] per le compresse dispersibili [DT] e 4,84 µg/l [IC 95%: -333,58, 343,27] per la formulazione in granuli, differenza tra le medie [granulato – DT] 176,36 µg/l [IC 95%: -129,00, 481,72], valore di p a due code = 0,25). Lo studio ha concluso che la compliance e l'efficacia del trattamento non erano diverse tra i bracci di deferasirox granulato e di deferasirox compresse dispersibili a tempi diversi (24 e 48 settimane). Il profilo di sicurezza era complessivamente comparabile tra le formulazioni in granuli e compresse dispersibili.

Nei pazienti con sindromi talassemiche non trasfusione-dipendenti e con sovraccarico di ferro, il trattamento con deferasirox compresse dispersibili è stato valutato in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, della durata di un anno. Lo studio ha confrontato l'efficacia di due differenti regimi di deferasirox compresse dispersibili (dosi iniziali di 5 e 10 mg/kg/die, 55 pazienti in ogni braccio) e del corrispondente placebo (56 pazienti). Nello studio sono stati arruolati 145 pazienti adulti e 21 pazienti pediatrici. Il parametro primario di efficacia era la variazione della concentrazione epatica di ferro (LIC) rispetto al basale dopo 12 mesi di trattamento. Uno dei parametri secondari di efficacia era la variazione della ferritina sierica tra il basale e il quarto trimestre. Alla dose iniziale di 10 mg/kg/die, deferasirox compresse dispersibili ha portato alla riduzione degli indicatori del ferro corporeo totale. In media, la concentrazione epatica di ferro è diminuita di 3,80 mg Fe/g peso secco nei pazienti trattati con deferasirox compresse dispersibili (dose iniziale di 10 mg/kg/die) ed è aumentata di 0,38 mg Fe/g peso secco nei pazienti trattati con placebo (p<0,001). In media, la ferritina sierica è diminuita di 222,0 µg/l nei pazienti trattati con deferasirox compresse dispersibili (dose iniziale di 10 mg/kg/die) ed è aumentata di 115 µg/l nei pazienti trattati con placebo (p<0,001).

5.2 Proprietà farmacocinetiche
Deferasirox compresse rivestite con film mostra una maggiore biodisponibilità rispetto alla formulazione di deferasirox compresse dispersibili. Dopo aggiustamento del dosaggio, la formulazione in compresse rivestite con film (dosaggio 360 mg) era equivalente a deferasirox compresse dispersibili (dosaggio 500 mg) rispetto alla media dell'area sotto la curva della concentrazione plasmatica nel tempo (AUC) in condizioni di digiuno. La C_{max} era aumentata del 30% (90%IC: 20,3% - 40,0%); tuttavia un'analisi clinica dell'esposizione/risposta non ha rivelato alcuna evidenza di effetti clinicamente rilevanti di tale aumento.

Assorbimento
Deferasirox (formulazione in compresse dispersibili) viene assorbito dopo somministrazione orale con un tempo mediano per raggiungere la concentrazione plasmatica massima (tmax) di circa da 1,5 a 4 ore. La biodisponibilità assoluta (AUC) di deferasirox (formulazione in compresse dispersibili) è di circa il 70% rispetto a una dose per via endovenosa. La biodisponibilità assoluta della formulazione in compresse rivestite con film non è stata determinata. La biodisponibilità di deferasirox compresse rivestite con film è risultata del 36% superiore rispetto a quella con le compresse dispersibili.

Uno studio sugli effetti del cibo sulla somministrazione delle compresse rivestite con film a volontari sani a digiuno e con un pasto a basso contenuto di grassi (contenuto di grassi <10% delle calorie) o ad alto contenuto di grassi (contenuto di grassi >50% delle calorie) ha mostrato che l'AUC e la Cmax erano leggermente diminuite dopo un pasto a basso contenuto di grassi (rispettivamente dell'11% e del 16%). Dopo un pasto ad alto contenuto di grassi, l'AUC e la C_{max} erano aumentate (rispettivamente del 18% e del 29%). Gli aumenti della C_{max} dovuti al cambiamento di formulazione e per l'effetto di un pasto ad alto contenuto di grassi possono essere additivi e, pertanto, si raccomanda che le compresse rivestite con film siano prese o a stomaco vuoto o con un pasto leggero.

Distribuzione
Deferasirox è altamente (99%) legato alle proteine plasmatiche, quasi esclusivamente all'albumina sierica, e ha un esiguo volume di distribuzione di circa 14 litri negli adulti.

Biotrasformazione
La glucuronidazione è la via metabolica principale per deferasirox, con successiva escrezione biliare. È probabile che si verifichino la deconiugazione dei glucuronidati nell'intestino e il successivo riassorbimento (ricircolo enteroepatico): in uno studio su volontari sani, la somministrazione di colestiramina dopo una dose singola di deferasirox ha determinato una diminuzione del 45% dell'AUC di deferasirox.

Deferasirox è principalmente glucuronidato tramite UGT1A1 e in misura minore UGT1A3. Il metabolismo (ossidativo) di deferasirox catalizzato dal CYP450 sembra essere minore nell'uomo (circa l'8%). *In vitro* non è stata osservata inibizione del metabolismo di deferasirox da parte dell'idrossiurea.

Eliminazione
Deferasirox e i suoi metaboliti sono escreti principalmente nelle feci (84% della dose). L'escrezione renale di deferasirox e dei suoi metaboliti è minima (8% della dose). L'emivita di eliminazione media (t1/2) varia da 8 a 16 ore. I trasportatori MRP2 e MXR (BCRP) sono coinvolti nell'escrezione biliare di deferasirox.

Linearità/Non linearità
In condizioni di steady-state, la C_{max} e l'AUC_{0-24h} di deferasirox aumentano in modo approssimativamente lineare con la dose. Con somministrazioni multiple, l'esposizione aumenta di un fattore di accumulo da 1,3 a 2,3.

Caratteristiche dei pazienti
Pazienti pediatrici
L'esposizione complessiva degli adolescenti (da 12 a ≤17 anni) e dei bambini (da 2 a <12 anni) a deferasirox, dopo dosi singole e ripetute, è stata inferiore rispetto a quella nei pazienti adulti. Nei bambini di età inferiore a 6 anni, l'esposizione è stata di circa il 50% inferiore rispetto a quella degli adulti. Dal momento che il dosaggio viene aggiustato su base individuale secondo la risposta, non si prevede che ciò abbia conseguenze cliniche.

Sesso
Le femmine hanno una clearance apparente moderatamente più bassa (del 17,5%) per deferasirox rispetto ai maschi. Dal momento che il dosaggio viene aggiustato su base individuale secondo la risposta, non si prevede che ciò abbia conseguenze cliniche.

Pazienti anziani
La farmacocinetica di deferasirox non è stata studiata in pazienti anziani (di età pari o superiore a 65 anni).

Compromissione renale o epatica
La farmacocinetica di deferasirox non è stata studiata in pazienti con compromissione renale. La farmacocinetica di deferasirox non è influenzata da livelli di transaminasi epatiche fino a 5 volte il limite superiore dell'intervallo di normalità.

In uno studio clinico con dosi singole di 20 mg/kg di deferasirox compresse dispersibili, l'esposizione media era aumentata del 16% nei soggetti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh Class A) e del 76% nei soggetti con compromissione epatica moderata (Child-Pugh Class B) in confronto a soggetti con funzionalità epatica normale. In

soggetti con compromissione epatica da lieve a moderata la C_{max} media di deferasirox è aumentata del 22%. In un soggetto con compromissione epatica grave (Child-Pugh Class C) l'esposizione era aumentata di 2,8 volte (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza
I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità o potenziale cancerogeno. Le evidenze principali sono state tossicità renale ed opacità del cristallino (cataratta). Risultati simili sono stati osservati in animali neonati e giovani. Si ritiene che la tossicità renale sia principalmente dovuta alla perdita del ferro in animali che non avevano un precedente sovraccarico di ferro.

I test di genotossicità *in vitro* sono risultati negativi (test di Ames, test di aberrazione cromosomica) mentre deferasirox ha causato la formazione di micronuclei *in vivo* nel midollo osseo, ma non nel fegato, di ratti cui non era stato somministrato un carico di ferro a dosi letali. Non sono stati osservati tali effetti in ratti cui era stato somministrato un carico di ferro. Deferasirox non è risultato cancerogeno quando somministrato nei ratti in uno studio della durata di 2 anni e nei topi eterozigoti p53+/- transgenici in uno studio della durata di 6 mesi.

Il potenziale di tossicità riproduttiva è stato valutato nei ratti e nei conigli. Deferasirox non è risultato teratogeno, ma nei ratti, a dosi elevate, risultate gravemente tossiche per la madre non sovraccaricata di ferro, ha causato un aumento della frequenza di variazioni scheletriche e nati morti. Deferasirox non ha causato altri effetti sulla fertilità o sulla riproduzione.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti
Nucleo della compressa:
Crospovidone (E1202)
Povidone (E1201)
Cellulosa microcristallina (E460)
Magnesio stearato (E470b)
Polossamero
Silice colloidale anidra (E551)

Componenti del rivestimento:
Ipromellosa (E464)
Titanio diossido (E171)
Macrogol (E1521)
Talco (E553b)
Indigotina lacca d'alluminio (E132)

6.2 Incompatibilità
Non pertinente.

6.3 Periodo di validità
3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione
Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore
Blister in Alluminio-PVC/PE/PVDC.

La lamina del blister consiste in una pellicola di base in PVC/PE/PVDC sigillata con una lamina di alluminio di copertura.

Il blister contiene 30 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento
Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
DOC Generici S.r.l.
Via Turati 40
20121 Milano
Italia

8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
048501011 - 90 mg compresse rivestite con film - 30 compresse in blister Al-Pvc/Pe/Pvdc
048501023 - 180 mg compresse rivestite con film - 30 compresse in blister Al-Pvc/Pe/Pvdc

048501035 - 360 mg compresse rivestite con film - 30 compresse in blister Al-Pvc/Pe/Pvdc

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
Data della prima autorizzazione: Ottobre 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO
Dicembre 2023