

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Deferasirox Mylan 90 mg compresse rivestite con film
Deferasirox Mylan 180 mg compresse rivestite con film
Deferasirox Mylan 360 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Deferasirox Mylan 90 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 90 mg di deferasirox.

Deferasirox Mylan 180 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 180 mg di deferasirox.

Deferasirox Mylan 360 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 360 mg di deferasirox.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa)

Deferasirox Mylan 90 mg compresse rivestite con film

Una compressa a forma di capsula modificata, rivestita con film, color blu, biconvessa, con impresso “ M ” su un lato e “DF” sull'altro lato della compressa.
Dimensioni approssimative della compressa 10,00 mm × 4,5 mm.

Deferasirox Mylan 180 mg compresse rivestite con film

Una compressa a forma di capsula modificata, rivestita con film, color blu, biconvessa, con impresso “ M ” su un lato e “DF 1” sull'altro lato della compressa.
Dimensioni approssimative della compressa 12,8 mm × 6,00 mm.

Deferasirox Mylan 360 mg compresse rivestite con film

Una compressa a forma di capsula modificata, rivestita con film, color blu, biconvessa, con impresso “ M ” su un lato e “DF 2” sull'altro lato della compressa.
Dimensioni approssimative della compressa 17 mm × 6,7 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Deferasirox Mylan 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 o superiore a 6 anni.

Deferasirox Mylan 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, di età compresa tra 2 e 5 anni, con beta talassemia major con sovraccarico di ferro dovuto a frequenti emotrasfusioni (≥ 7 mL/kg/mese di globuli rossi concentrati),
- in pazienti adulti e pediatrici, di età pari o superiore a 2 anni, con beta talassemia major con sovraccarico di ferro dovuto a emotrasfusioni non frequenti (< 7 mL/kg/mese di globuli rossi concentrati),
- in pazienti adulti e pediatrici, di età pari o superiore a 2 anni, con altre anemie.

Deferasirox Mylan 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, di età pari e superiore a 10 anni, con sindromi talassemiche non trasfusione-dipendenti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Tutti i riferimenti alla formulazione in compresse dispersibili nell'RCP si riferiscono a medicinali di diversi titolari di autorizzazione all'immissione in commercio con formulazioni in compresse dispersibili del principio attivo deferasirox.

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

Posologia

Sovraccarico di ferro dovuto a emotrasfusioni

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 evidenzia con il monitoraggio clinico la presenza di un sovraccarico cronico di ferro (es., ferritina sierica > 1.000 $\mu\text{g/L}$). Le dosi (in mg/kg) devono essere calcolate e arrotondate alla compressa intera più vicina.

Gli obiettivi della terapia di chelazione del ferro sono di rimuovere la quantità di ferro somministrata nelle trasfusioni e, secondo necessità, di 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).

Nell'UE i medicinali contenenti deferasirox sono disponibili sotto forma di compresse rivestite con film e compresse dispersibili commercializzate con diversi nomi commerciali come alternative generiche di deferasirox. A causa dei diversi profili farmacocinetici, è necessaria una dose inferiore del 30% per le compresse rivestite con film di deferasirox rispetto alla dose raccomandata per le compresse dispersibili di deferasirox (vedere paragrafo 5.1).

Tabella 1 Dosi raccomandate per il sovraccarico di ferro dovuto a emotrasfusioni

	Compresse rivestite con film	Trasfusioni	Ferritina sierica
Dose iniziale	14 mg/kg/die	Dopo 20 unità (circa 100 mL/kg) di GRC	o >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			Mensilmente
Intervallo di riferimento			500 – 1.000 µg/L
Intervalli di aggiustamento della dose (ogni 3 – 6 mesi)	Aumento		
	3,5 – 7 mg/kg/die Fino a 28 mg/kg/die		>2.500 µg/L
	Riduzione		
	3,5 – 7 mg/kg/die Nei pazienti trattati con dosi >21 mg/kg/die quando il valore di riferimento è raggiunto		<2.500 µg/L 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 Mylan compresse rivestite con film è di 14 mg/kg di peso corporeo.

Può essere considerata una dose iniziale giornaliera di 21 mg/kg per i pazienti che necessitano di ridurre 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 per i pazienti che non necessitano di ridurre 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 sufficiente efficacia, 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 Mylan 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 deferoxamina per 5 giorni la settimana (o equivalente) potrebbe passare ad una dose iniziale giornaliera di 14 mg/kg/die di Deferasirox Mylan 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 sufficiente efficacia, deve essere preso in considerazione un aumento della dose (vedere paragrafo 5.1).

Adeguamento della dose

Si raccomanda di monitorare la ferritina sierica ogni mese e di adeguare la dose di Deferasirox, se necessario, ogni 3 – 6 mesi, sulla base dell'andamento dei valori della ferritina sierica. Gli adeguamenti della dose possono essere effettuati ad 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 compresse dispersibili di deferasirox utilizzato 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 ottenere un controllo soddisfacente, e si possono considerare opzioni alternative di trattamento. Se non si ottiene 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 ottenuto (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 consistentemente sotto i 500 µg/L, deve essere considerata la possibilità di interrompere il 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).

Nell'UE i medicinali contenenti deferasirox sono disponibili sotto forma di compresse rivestite con film e compresse dispersibili commercializzate con diversi nomi commerciali come alternative generiche di deferasirox. A causa dei diversi profili farmacocinetici, è necessaria una dose inferiore del 30% per le compresse rivestite con film di deferasirox rispetto alla dose raccomandata per le compresse dispersibili di deferasirox (vedere paragrafo 5.1).

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 $\mu\text{g/L}$
Monitoraggio			Mensilmente
Intervalli di aggiustamento della dose (ogni 3 – 6 mesi)	Aumento	≥ 7 mg Fe/g/peso secco	o >2.000 $\mu\text{g/L}$
	Riduzione	<7 mg Fe/g/peso secco	o ≤ 2.000 $\mu\text{g/L}$
Dose massima	14 mg/kg/die		
	Per pazienti adulti		
	7 mg/kg/die		
	Per pazienti pediatrici		
	7 mg/kg/die	non valutata	e ≤ 2.000 $\mu\text{g/L}$
	Per pazienti adulti e pazienti pediatrici		
Interruzione		<3 mg Fe/g/peso secco	o <300 $\mu\text{g/L}$
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 Mylan 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, deve essere preso in considerazione un aumento della dose, con incrementi da 3,5 a 7 mg/kg, se la LIC del paziente è ≥ 7 mg Fe/g/peso secco, o se la ferritina sierica è costantemente >2000 $\mu\text{g/L}$ e non mostra un andamento decrescente, e se il paziente tollera bene il medicinale. Dosi superiori a 14 mg/kg non sono raccomandate 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 $\mu\text{g/L}$, il dosaggio non deve superare i 7 mg/kg.

Per i pazienti in cui la dose è stata aumentata oltre i 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 $\mu\text{g/L}$.

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 $\mu\text{g/L}$). 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)

Per i pazienti anziani le raccomandazioni posologiche 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 controllati molto attentamente per reazioni avverse che possono richiedere un adeguamento della dose.

Popolazione pediatrica

Sovraccarico di ferro dovuto a emotrasfusioni:

Per i pazienti pediatrici, di età compresa tra 2 e 17 anni, con sovraccarico di ferro dovuto a emotrasfusioni, le raccomandazioni posologiche 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 emotrasfusioni, l'esposizione è minore rispetto a quella degli adulti (vedere paragrafo 5.2). Di conseguenza pazienti in questo gruppo di età potrebbero necessitare di 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 non deve superare i 7 mg/kg. In questi pazienti, un controllo più rigoroso 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 $\mu\text{g/L}$.

Bambini dalla nascita a 23 mesi di età:

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

Pazienti con compromissione renale

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

Pazienti con compromissione epatica

Deferasirox Mylan non è raccomandato in pazienti con grave compromissione epatica (Child-Pugh Class C). In pazienti con moderata compromissione 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, in tali pazienti, Deferasirox Mylan deve essere usato con cautela. In tutti i pazienti, prima del trattamento, la funzionalità epatica deve essere controllata 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 riescono a ingerire 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 non è stata stabilita la sicurezza di tali combinazioni (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 valori basali di creatinina sierica nell'intervallo di normalità appropriato per età.

Durante gli studi clinici, in circa il 36% dei pazienti, si è verificato un aumento >33% della creatinina sierica in ≥ 2 occasioni consecutive, talvolta al di sopra del limite superiore dell'intervallo di normalità. 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 adeguamento della dose. Nella restante parte dei pazienti, l'aumento della creatinina sierica non rispondeva sempre 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 registrati casi di insufficienza renale acuta dopo l'immissione in commercio di deferasirox (vedere paragrafo 4.8). In alcuni di questi casi, dopo l'immissione in commercio, il deterioramento della funzione renale ha portato a insufficienza renale che ha richiesto dialisi temporanea o permanente.

Le cause dell'aumento 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 stanno ricevendo alte dosi di deferasirox e/o bassa frequenza di emotrasfusioni (<7 mg/kg/mese di GRC 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 con compresse dispersibili oltre 30 mg/kg, non si può escludere un aumento del rischio di eventi avversi renali con dosi di compresse rivestite con film superiori a 21 mg/kg.

Prima di iniziare la terapia, si raccomanda di valutare la creatinina sierica due volte. **La creatinina sierica, la clearance della creatinina** (negli adulti stimate con la formula di Cockcroft-Gault o MDRD e, nei bambini, con la formula di Schwartz) 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.

Durante il trattamento con deferasirox, dopo l'immissione in commercio, sono stati segnalati casi di acidosi metabolica. La maggioranza di questi pazienti presentava compromissione renale, tubulopatia renale (Sindrome di Fanconi) o diarrea, o condizioni in cui uno squilibrio acido-base è una complicanza nota. In queste popolazioni il bilanciamento acido-base deve essere monitorato come clinicamente indicato. Nei pazienti che sviluppano acidosi metabolica, deve essere considerata l'interruzione della terapia con deferasirox .

In pazienti trattati con deferasirox, principalmente nei bambini, dopo l'immissione in commercio, sono stati registrati casi di gravi forme di tubulopatia renale (come la sindrome di Fanconi) e insufficienza renale, associate ad alterazioni della coscienza nel contesto di encefalopatia iperammoniemica. Nei pazienti che sviluppano cambiamenti inspiegabili dello stato mentale durante la terapia con Deferasirox Mylan, si raccomanda di considerare l'encefalopatia iperammoniemica e di misurare i livelli di ammonio.

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)	Settimanalmente	e	Settimanalmente
- Successivamente	Mensilmente	e	Mensilmente
Riduzione della dose giornaliera di 7 mg/kg/die (formulazione compresse rivestite con film), <i>se, in due visite consecutive, vengono rilevati i seguenti parametri renali e non possono essere attribuiti ad altre cause</i>			
Pazienti adulti	>33% sopra la media pretrattamento	e	Riduzione < LLN* (<90 mL/min)
Pazienti pediatrici	> ULN** appropriato per l'età	e/o	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: limite inferiore dell'intervallo di normalità			
** ULN: 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 manifestano 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 con bassi livelli sierici di potassio, fosfato, magnesio o urati, fosfaturia, aminoaciduria (monitorare secondo necessità).

La tubulopatia renale è stata principalmente segnalata in bambini e adolescenti con beta-talassemia, trattati con Deferasirox Mylan.

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

- Creatinina sierica che rimane significativamente elevata e
- Persistente anomalia di un altro marcatore della funzionalità renale (per es., proteinuria, Sindrome di Fanconi).

Funzione epatica

Nei pazienti trattati con deferasirox si è osservato un innalzamento dei valori nei tests di funzionalità epatica. In pazienti trattati con deferasirox, dopo l'immissione in commercio, sono stati registrati casi di insufficienza epatica, alcuni dei quali sono stati ad esito fatale. In pazienti trattati con deferasirox, in particolare in bambini, possono verificarsi gravi forme associate ad alterazioni della coscienza, nel contesto di encefalopatia iperammoniemica. Nei pazienti che, durante la terapia con Deferasirox Mylan, sviluppano cambiamenti inspiegabili dello stato mentale, si raccomanda di considerare l'encefalopatia iperammoniemica e di misurare i livelli di ammonio. Nei pazienti che manifestano episodi di deplezione del volume (come diarrea o vomito), in particolare nei bambini con malattia acuta, si deve prestare attenzione a mantenere un'adeguata idratazione. La maggior parte dei casi di insufficienza epatica riguardava pazienti con comorbidità significative, inclusa una preesistente condizione epatica cronica (inclusa cirrosi ed epatite C) ed insufficienza multi-organo. 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 Mylan non è raccomandato in pazienti con grave compromissione epatica (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 marcatori della funzione tubulare renale (ad es., glicosuria in pazienti non diabetici e bassi livelli di potassio sierico, fosfato, magnesio o urato, fosfaturia, aminoaciduria)	Quando necessario.
Transaminasi sieriche, bilirubina, fosfatasi alcalina	Prima di iniziare la terapia. Ogni 2 settimane durante il primo mese di terapia. Successivamente, una volta al mese.
Controlli uditivi ed oftalmici	Prima di iniziare la terapia. Successivamente, una volta all'anno.
Peso corporeo, altezza e sviluppo sessuale	Prima di iniziare la terapia. Annualmente, nei pazienti pediatrici.

Nei pazienti con breve aspettativa di vita (es., sindromi mielodisplastiche ad alto rischio), il beneficio di Deferasirox Mylan può essere limitato e inferiore ai rischi, in particolare quando morbidità concomitanti possono aumentare il rischio di eventi avversi. Di conseguenza, in questi pazienti il trattamento con Deferasirox Mylan 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 Mylan deve essere controllata molto attentamente per individuare le reazioni avverse e per monitorare il carico di ferro. Inoltre, prima di trattare con Deferasirox Mylan bambini con talassemia non trasfusione-dipendente ed eccessivo sovraccarico di ferro, 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

In pazienti in trattamento con deferasirox, inclusi bambini e adolescenti, sono state osservate ulcera ed emorragia a carico del tratto gastrointestinale superiore. 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 Mylan, se si sospetta una reazione avversa gastrointestinale grave, i medici e i pazienti devono prestare attenzione all'insorgenza di segni e sintomi di ulcerazioni ed emorragie gastrointestinali. In caso di ulcere gastrointestinali o emorragie, Deferasirox Mylan deve essere interrotto e una valutazione addizionale e un trattamento devono essere iniziati. Deve essere prestata attenzione nei pazienti che assumono Deferasirox Mylan in associazione con sostanze che hanno un riconosciuto potenziale ulcerogeno, come i farmaci antinfiammatori non-steroidi, i corticosteroidi, o i bisfosfonati orali, oltre che nei pazienti in trattamento con anticoagulanti, e nei pazienti con conta piastrinica inferiore a $50.000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^9/\text{L}$) (vedere paragrafo 4.5).

Patologie della cute

Durante il trattamento con Deferasirox Mylan possono comparire eruzioni cutanee. Nella maggior parte dei casi le eruzioni cutanee si risolvono spontaneamente. Qualora fosse necessaria l'interruzione del trattamento, questo potrà essere ripreso dopo la risoluzione dell'eruzione, ad un dosaggio inferiore che potrà poi essere gradualmente aumentato. In casi gravi, la ripresa del trattamento può essere effettuata in associazione alla somministrazione di steroidi per via orale per un breve periodo. Sono state segnalate gravi reazioni avverse cutanee (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 Mylan deve essere immediatamente interrotto e non deve essere reintrodotta. Al momento della prescrizione, i pazienti devono essere informati dei segni e sintomi di reazioni cutanee gravi e devono essere monitorati attentamente.

Reazioni di ipersensibilità

In pazienti in trattamento con deferasirox, sono stati segnalati casi di gravi reazioni di ipersensibilità (come anafilassi e angioedema), con insorgenza della reazione, nella maggior parte dei casi, entro il primo mese di trattamento (vedere paragrafo 4.8). Nel caso di insorgenza di tali reazioni, si deve interrompere Deferasirox Mylan ed istituire un intervento medico appropriato. Nei pazienti che hanno avuto una reazione di ipersensibilità, a causa del rischio di shock anafilattico, deferasirox non deve essere reintrodotta (vedere paragrafo 4.3).

Vista e udito

Sono stati segnalati disturbi uditivi (riduzione 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, durante il trattamento, si nota la comparsa di disturbi, può essere considerata una riduzione della dose o l'interruzione del trattamento.

Patologie del sangue

In pazienti trattati con deferasirox, dopo l'immissione in commercio, sono stati segnalati casi di leucopenia, trombocitopenia o pancitopenia (o peggioramenti di tali 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. Nei pazienti che sviluppano citopenia non attribuibile ad alcuna causa, deve essere considerata l'interruzione del trattamento.

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 raccomanda 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 emotrasfusioni) o sotto 300 µg/L (nelle sindromi talassemiche non trasfusione-dipendenti), deve essere considerata la possibilità di 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 di pazienti pediatrici (vedere paragrafo 4.8). Tuttavia, per la gestione di pazienti pediatrici, con sovraccarico di ferro dovuto a emotrasfusioni, come misura precauzionale generale, prima di iniziare la terapia e a intervalli regolari (ogni 12 mesi) devono essere monitorati peso corporeo, crescita e sviluppo sessuale.

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

Contenuto di sodio

Deferasirox Mylan contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

La sicurezza di deferasirox, in associazione con altri chelanti del ferro, non è stata stabilita. Pertanto, 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 Mylan compresse rivestite con film può essere preso 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 a Deferasirox Mylan

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

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 (substrato del citocromo CYP3A4), ha determinato una diminuzione dell'esposizione a 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 della loro 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 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]). Poiché l'interazione con dosaggi di repaglinide più alti di 0,5 mg non è stata determinata, 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). Non può essere esclusa un'interazione tra deferasirox e altri substrati del CYP2C8, come paclitaxel.

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 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, è previsto un aumento della C_{max} della teofillina. Pertanto, non è raccomandato l'uso concomitante di deferasirox e teofillina. Se deferasirox e teofillina sono usati concomitantemente, dovranno 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 citocromo CYP1A2 e che hanno uno stretto indice terapeutico (ad es., clozapina, tizanidina).

Altre informazioni

La somministrazione concomitante di deferasirox e preparati antiacidi contenenti alluminio, non è stata formalmente studiata. Anche se deferasirox ha 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-steroidi (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. Un attento monitoraggio clinico è necessario 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 adeguamento 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 risultate 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 Mylan durante la gravidanza se non in caso di assoluta necessità.

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

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 non è raccomandato durante l'assunzione di Deferasirox Mylan.

Fertilità

Non sono disponibili dati sulla fertilità nell'uomo. Negli animali, non sono stati osservati 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 Mylan altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti che notano la comparsa di 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

In studi clinici, condotti con deferasirox compresse dispersibili, in pazienti adulti e pediatrici, le reazioni più frequenti segnalate durante il trattamento cronico 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 si risolvono nella maggior parte dei casi 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 sia rimasta entro l'intervallo di normalità. In pazienti sia pediatrici sia adulti, con beta-talassemia e sovraccarico di ferro, durante il primo anno di trattamento, sono state osservate diminuzioni del valore medio di clearance della creatinina, ma ci

sono evidenze che questa non diminuisca 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 Mylan sono state riportate gravi reazioni avverse cutanee (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 ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); 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 , anemia aggravata ¹ , neutropenia ¹
Disturbi del sistema immunitario	
Non nota:	Reazioni da ipersensibilità (incluse reazioni anafilattiche e angioedema) ¹
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Non nota:	Acidosi metabolica ¹
Disturbi psichiatrici	
Non comune:	Ansia, disturbo del sonno
Patologie del sistema nervoso	
Comune:	Cefalea
Non comune:	Capogiri
Patologie dell'occhio	
Non comune:	Cataratta, maculopatia
Raro:	Neurite ottica
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Non comune:	Sordità
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Non comune:	Dolore della laringe
Patologie gastrointestinali	
Comune:	Diarrea, stipsi, vomito, nausea, dolore addominale, distensione addominale, dispepsia
Non comune:	Emorragia gastrointestinale, ulcera gastrica (incluso ulcere multiple), ulcera duodenale, gastrite
Raro:	Esofagite
Non nota:	Perforazione gastrointestinale ¹ , pancreatite acuta ¹
Patologie epatobiliari	
Comune:	Transaminasi aumentate
Non comune:	Epatite, colelitiasi
Non nota:	Insufficienza epatica ^{1,2}

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune:	Eruzione cutanea, prurito
Non comune:	Disturbo 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:	Creatinina ematica aumentata
Comune:	Proteinuria
Non comune:	Nefropatia tubulare ² (sindrome di Fanconi acquisita), glicosuria
Non nota:	Insufficienza renale acuta ^{1,2} , nefrite tubulo-interstiziale ¹ , nefrolitiasi ¹ , necrosi tubulare renale ¹

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comune:	Piressia, edema, stanchezza
-------------	-----------------------------

¹ Reazioni avverse segnalate durante l'esperienza dopo l'immissione in commercio. Esse derivano da segnalazioni spontanee per le quali non è sempre possibile stabilire in modo sicuro la frequenza o una relazione causale con l'esposizione al medicinale.

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

Descrizione di reazioni avverse selezionate

In circa il 2% dei pazienti sono stati segnalati calcoli biliari e disordini biliari correlati. Nel 2% dei pazienti, aumento delle transaminasi è stato riportato come reazione avversa al farmaco. Un aumento delle transaminasi più di 10 volte il limite superiore dell'intervallo di normalità, indicativo di epatite, è stato non comune (0,3%). Con deferasirox, successivamente all'immissione in commercio, è stata osservata, insufficienza epatica, talvolta fatale (vedere paragrafo 4.4). Dopo l'immissione in commercio, sono stati segnalati casi di acidosi metabolica. La maggioranza di questi pazienti presentava compromissione renale, tubulopatia renale (Sindrome di Fanconi) o diarrea, o condizioni in cui uno squilibrio acido-base è una complicanza nota (vedere paragrafo 4.4). Sono stati osservati casi di pancreatite acuta grave, in assenza di sottostanti alterazioni biliari documentate. Come con altri trattamenti con chelanti del ferro, nei pazienti trattati con deferasirox, sono stati osservati, non comunemente, ipoacusia alle alte frequenze e opacità del cristallino (cataratta precoce) (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, durante il primo anno di trattamento, 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). 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 sovraccarico di ferro (comprese 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%). Alterazione dei valori di creatinina sierica e clearance della creatinina sono state riportate, 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 modificato la crescita e lo sviluppo sessuale di pazienti pediatriche (vedere paragrafo 4.4).

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

La tubulopatia renale è stata principalmente segnalata in bambini e adolescenti con beta-talassemia trattati con deferasirox. In segnalazioni successivamente all'immissione in commercio, nei bambini, nel contesto di una sindrome di Fanconi, si è osservata un'alta percentuale di casi di acidosi metabolica.

E' 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 riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

I segni precoci di sovradosaggio acuto sono effetti digestivi quali dolore addominale, diarrea, nausea e vomito. Sono stati segnalati patologie epatiche 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 con le 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, condotto in pazienti adulti talassemici con sovraccarico di ferro, deferasirox alle dosi giornaliere di 10, 20 e 40 mg/kg (formulazione compresse dispersibili) ha indotto una escrezione media netta, 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. Rispetto alla formulazione di deferasirox compresse dispersibili, la dose della formulazione 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 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, malattia a cellule falciformi ed altre anemie congenite ed acquisite (sindromi mielodisplastiche, 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, con dosi di 20 e 30 mg/kg di deferasirox, nella formulazione compresse dispersibili, per un anno, ha portato alla riduzione degli indicatori del ferro corporeo totale; la concentrazione epatica di ferro risultava ridotta, in media, rispettivamente, di circa $-0,4$ e $-8,9$ mg Fe/g di fegato (peso secco da biopsia) e la ferritina sierica risultava ridotta, in media, rispettivamente di circa -36 e -926 $\mu\text{g/L}$. A queste stesse dosi, i rapporti tra escrezione di ferro e assunzione di ferro erano rispettivamente di 1,02 (indicando un bilancio netto di ferro) e 1,67 (indicando una netta eliminazione di ferro). Deferasirox ha indotto risposte simili in pazienti con sovraccarico di ferro affetti da altre anemie. In pazienti sottoposti a trasfusioni non frequenti o eritrocito aferesi, dosi giornaliere di 10 mg/kg (formulazione compresse dispersibili), per un anno, possono mantenere i livelli di ferro epatico e di ferritina sierica e indurre un bilancio netto di ferro. 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, al basale, funzione cardiaca normale), con l'uso della MRI, indicano che il trattamento con deferasirox 10 – 30 mg/kg/die (formulazione compresse dispersibili) per 1 anno, può ridurre anche i livelli di ferro nel cuore (in media, l'aumento del MRI T2* è stato da 18,3 a 23,0 millisecondi).

Nell'analisi della popolazione totale di pazienti, l'analisi principale dello studio registrativo di confronto, condotto in 586 pazienti affetti da beta talassemia e sovraccarico di ferro dovuto a emotrasfusioni, non ha dimostrato la non inferiorità di deferasirox compresse dispersibili nei confronti di deferoxamina. Da una analisi a posteriori ("*post-hoc*") di questo studio si evidenzia 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 con 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 con deferoxamina (da 20 a 35 mg/kg), non è stata stabilita la non inferiorità a causa dello squilibrio della dose dei due chelanti. Questo squilibrio si è presentato in quanto, ai pazienti in trattamento con deferoxamina era consentito di rimanere alla dose assunta nella fase di pre-studio, anche se maggiore della dose specificata dal protocollo. 56 pazienti di età inferiore ai 6 anni hanno partecipato allo studio pivotale, di cui 28 hanno ricevuto deferasirox compresse dispersibili.

Gli studi preclinici e clinici hanno mostrato 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, negli studi clinici, questa raccomandazione posologica non è stata valutata in modo prospettico.

Inoltre, in pazienti con concentrazione di ferro epatico ≥ 7 mg Fe/g/peso secco, affetti da diverse rare anemie o da malattie a cellule falciformi, deferasirox compresse dispersibili fino a 20 e 30 mg/kg, provoca una diminuzione della concentrazione epatica di ferro e della ferritina sierica, comparabile con 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 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 tollerabilità di deferasirox rispetto alla popolazione adulta complessiva e alla popolazione pediatrica più grande, compresi aumenti >33% della creatinina sierica 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 osservati, 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 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 $\mu\text{g/l}$ [IC 95%: -517,40, 174,36] per le compresse dispersibili [DT] e 4,84 $\mu\text{g/l}$ [IC 95%: -333,58, 343,27] per la formulazione in granuli, differenza tra le medie [granulato - DT] 176,36 $\mu\text{g/l}$ [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.

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, della durata di un anno, condotto in pazienti con sindromi talassemiche non trasfusione-dipendenti e sovraccarico di ferro, è stato valutato il trattamento con deferasirox compresse dispersibili. 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 placebo (56 pazienti). Nello studio sono stati arruolati 145 pazienti adulti e 21 pazienti pediatrici. Il parametro primario di efficacia era la variazione, dopo 12 mesi di trattamento, della concentrazione epatica di ferro (LIC), rispetto al basale. 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) e 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 $\mu\text{g/L}$ nei pazienti trattati con deferasirox compresse dispersibili (dose iniziale di 10 mg/kg/die) e aumentata di 115 $\mu\text{g/L}$ nei pazienti trattati con placebo ($p < 0,001$).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Deferasirox compresse rivestite con film mostra una maggiore biodisponibilità rispetto alla formulazione delle compresse dispersibili di deferasirox. Dopo adeguamento del dosaggio, in condizioni di digiuno, la formulazione compresse rivestite con film (dosaggio 360 mg) è risultata

equivalente a deferasirox compresse dispersibili (dosaggio 500 mg), rispetto alla media dell'area sotto la curva delle concentrazioni plasmatiche nel tempo (AUC). La C_{max} è risultata 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 compresse dispersibili), viene assorbito dopo somministrazione orale con un tempo mediano per raggiungere la concentrazione plasmatica massima (t_{max}) di circa 1,5-4 ore. La biodisponibilità assoluta (AUC) di deferasirox (formulazione compresse dispersibili) è di circa il 70% rispetto a una dose somministrata per via endovenosa. La biodisponibilità assoluta della formulazione compresse rivestite con film non è stata determinata. La biodisponibilità di deferasirox compresse rivestite con film è risultata del 36% superiore rispetto a quella delle compresse dispersibili.

Uno studio degli effetti del cibo sulla somministrazione delle compresse rivestite con film, in 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 C_{max} 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} a causa del cambiamento di formulazione e per effetto di un pasto ad alto contenuto di grassi possono essere additivi e, pertanto, si raccomanda che le compresse rivestite con film siano assunte o a stomaco vuoto o con un pasto leggero.

Distribuzione

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

Biotrasformazione

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

Deferasirox è principalmente glucuronidato attraverso UGT1A1 e in misura minore attraverso UGT1A3. Nell'uomo, il metabolismo (ossidativo) di deferasirox, catalizzato dal CYP450, sembra essere minore (circa l'8%). *In vitro* non è stata osservata inibizione del metabolismo di deferasirox dall'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 ($t_{1/2}$) 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 stato stazionario ("*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 a deferasirox degli adolescenti (da 12 a ≤ 17 anni) e dei bambini (da 2 a < 12 anni), 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 a quella degli adulti. Poiché il dosaggio viene adeguato su base individuale, secondo la risposta, non si prevede che ciò abbia conseguenze cliniche.

Genere

Le femmine hanno una clearance apparente moderatamente più bassa (del 17,5%) per deferasirox, rispetto ai maschi. Poiché il dosaggio viene adeguato 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 è aumentata del 16% nei soggetti con lieve compromissione epatica (Child-Pugh Class A) e del 76% nei soggetti con moderata compromissione epatica (Child-Pugh Class B), quando confrontata con quella di soggetti con normale funzionalità epatica. In soggetti con compromissione epatica, da lieve a moderata, la C_{max} media di deferasirox è aumentata del 22%. In un soggetto con grave compromissione della funzionalità epatica (Child-Pugh Class C), l'esposizione è 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). Evidenze simili sono state osservate 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, in ratti in cui non era stato somministrato un carico di ferro a dosi letali, deferasirox ha causato la formazione di micronuclei *in vivo* nel midollo osseo, ma non nel fegato. Questi effetti non sono stati osservati 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 nel ratto e nel coniglio. Deferasirox non è risultato teratogeno, ma, nel ratto, ha causato, a dosi elevate, risultate gravemente tossiche per la madre non sovraccaricata di ferro, 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:

Cellulosa microcristallina
Crospovidone (Tipo A)
Povidone (K30)
Magnesio stearato
Silice colloidale anidra
Poloxamer (P188)

Componenti del rivestimento:

Ipromellosa
Lacca alluminio indigo carmine (E132)
Titanio diossido (E171)
Macrogol/PEG (6000)
Talco

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 di PVC/PVDC/Alluminio chiari trasparenti contenenti 30 o 90 compresse rivestite con film e blister monodose di 30 × 1 compresse.

Deferasirox Mylan 360 mg compresse rivestite con film è disponibile anche in blister da 300 compresse.

Flacone di HDPE bianco con tappo a vite in polipropilene (PP) bianco opaco e sigillatura in alluminio contenente 90 o 300 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlanda

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Deferasirox Mylan 90 mg compresse rivestite con film

EU/1/19/1386/001
EU/1/19/1386/002
EU/1/19/1386/003
EU/1/19/1386/004
EU/1/19/1386/005

Deferasirox Mylan 180 mg compresse rivestite con film

EU/1/19/1386/006
EU/1/19/1386/007
EU/1/19/1386/008
EU/1/19/1386/009
EU/1/19/1386/010

Deferasirox Mylan 360 mg compresse rivestite con film

EU/1/19/1386/011
EU/1/19/1386/012
EU/1/19/1386/013
EU/1/19/1386/014
EU/1/19/1386/015
EU/1/19/1386/016

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 26 settembre 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

McDermott Laboratories t/a Gerard Laboratories t/a Mylan Dublin
35/36 Baldoyle Industrial Estate
Grange Road
Dublin 13
IRLANDA

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca 1
2900 Komarom
UNGHERIA

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe
Benzstrasse 1, Bad Homburg v. d. Hoehe, Hessen, 61352
GERMANIA

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;

- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).
- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio di Deferasirox Mylan in ogni Stato membro il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare con l'Autorità Nazionale Competente il contenuto e il formato del programma educativo, incluse le comunicazioni ai media, le modalità di distribuzione, e ogni altro aspetto del programma.

Il programma educativo ha lo scopo di informare gli operatori sanitari e i pazienti al fine di minimizzare i rischi di:

- Mancato rispetto della posologia e del monitoraggio biologico
- Errori terapeutici dovuti al passaggio tra le formulazioni disponibili in commercio da parte di diversi titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio (compresse dispersibili e compresse rivestite con film o granulato).

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che, al lancio, in ogni Stato membro dove Deferasirox Mylan è commercializzato, tutti gli operatori sanitari e i pazienti che sono potenziali prescrittori, dispensatori e utilizzatori di Deferasirox Mylan siano dotati del seguente pacchetto educativo:

- Materiale educativo per il medico
- Pacchetto informativo per il paziente

Dopo il lancio devono essere effettuate ulteriori distribuzioni periodiche, in particolare dopo modifiche sostanziali delle informazioni di sicurezza del prodotto che giustificano aggiornamenti del materiale educativo.

Il materiale educativo per il medico deve comprendere:

- Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
- La guida per gli operatori sanitari

La Guida per gli operatori sanitari deve comprendere i seguenti elementi chiave:

- Descrizione delle formulazioni disponibili di deferasirox in commercio (es. , compresse dispersibili, compresse rivestite con film e granulato)
 - o Diverso regime posologico
 - o Diverse condizioni di somministrazione
 - o Tabella di conversione delle dosi quando si cambia da una formulazione all'altra
- Le dosi raccomandate e le regole per l'inizio del trattamento
- La necessità di monitorare la ferritina sierica mensilmente
- Che in alcuni pazienti deferasirox causa aumenti della creatinina sierica
 - o La necessità di monitorare la creatinina sierica
 - Due volte prima di iniziare il trattamento
 - Ogni settimana durante il primo mese dopo l'inizio del trattamento e dopo la modifica della terapia
 - Successivamente una volta al mese

- La necessità di ridurre di 10 mg/kg la dose se l'aumento della creatinina sierica:
 - Adulti: >33% al di sopra del basale e clearance della creatinina < del limite inferiore dell'intervallo di normalità (LLN) (90 mL/min)
 - Pazienti pediatrici: sia > del limite superiore dell'intervallo di normalità (ULN) sia la clearance della creatinina scende < LLN in due visite consecutive.
- La necessità di interrompere il trattamento dopo una riduzione della dose se l'aumento della creatinina sierica:
 - Adulti e pazienti pediatrici: rimane >33% al di sopra del basale o la clearance della creatinina < LLN (90 mL/min)
- La necessità di considerare una biopsia renale:
 - Quando la creatinina sierica è elevata e se sono state notate altre anomalie (come proteinuria, evidenze della sindrome di Fanconi).
- L'importanza di misurare la clearance della creatinina
- Breve panoramica dei metodi utilizzati per la misurazione della clearance della creatinina
- Che un aumento delle transaminasi sieriche può insorgere in pazienti trattati con Deferasirox Mylan
 - La necessità di esami per la funzione epatica prima della prescrizione, quindi mensilmente o più frequentemente, se indicato clinicamente
 - Non prescrivere a pazienti con grave malattia epatica preesistente
 - La necessità di interrompere il trattamento se si è osservato un aumento persistente e progressive degli enzimi epatici.
- La necessità di esami uditivi ed oftalmici ogni anno
- La necessità di una tabella di riferimento che evidenzia i valori della creatinina sierica, della clearance della creatinina, della proteinuria, degli enzimi epatici, della ferritina prima dell'inizio del trattamento, come:

Prima dell'inizio del trattamento	
Creatinina sierica Giorno – X	Valore 1
Creatinina sierica Giorno – Y	Valore 2

X e Y sono i giorni (da determinare) di quando devono essere effettuate le determinazioni prima dell'inizio della terapia.

- Un'avvertenza sul rischio di un eccesso di chelazione e sulla necessità di un controllo rigoroso dei livelli di ferritina sierica e della funzione renale ed epatica.
- Le regole per l'aggiustamento e l'interruzione della dose di trattamento quando viene raggiunta la concentrazione di ferritina sierica +/- ferro epatico desiderata.
- Raccomandazioni per il trattamento delle sindromi talassemiche non trasfusione-dipendenti (NTDT):
 - Informazione che un solo ciclo di trattamento è proposto per i pazienti con NTDT
 - Un'avvertenza sulla necessità di un controllo più rigoroso della concentrazione del ferro epatico e della ferritina sierica nella popolazione pediatrica
 - Un'avvertenza sulle conseguenze di sicurezza attualmente non note di un trattamento a lungo termine nella popolazione pediatrica

Il pacchetto informativo per il paziente deve contenere:

- Il foglio illustrativo per il paziente
- La guida per il paziente

La guida per il paziente deve contenere i seguenti elementi chiave:

- Informazione sulla necessità di effettuare controlli regolari, e quando devono essere effettuati, della creatinina sierica, clearance della creatinina, della proteinuria, degli enzimi epatici, della ferritina
- Informazione che nel caso intervengano anomalie renali significative potrebbe essere considerata la biopsia renale
- Disponibilità di diverse formulazioni orali (es. , compresse dispersibili, compresse rivestite con film e granulato) e le principali differenze associate a queste formulazioni (come diverso regime posologico, diverse condizioni di somministrazione in particolare con il cibo).

Agenzia Italiana del Farmaco