

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20210153
Разрешение №	66345 21-08-2024
BG/MA/MP -	/
Одобрение №	/

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Зиадекс 360 mg филмирани таблетки
Ziadex 360 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Зиадекс 360 mg филмирани таблетки
Всяка филмирана таблетка съдържа 360 mg деферазирокс (deferasirox).

Помощни вещества с известно действие
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Зиадекс 360 mg филмирани таблетки
Тъмно сини, елипсовидни, двойноизпъкнали филмирани таблетки от едната страна с вдлъбнато релефно обозначение "360", а от другата с логото „Nobel”.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Зиадекс е показан за лечение на хронично свръхнатрупване на желязо поради чести кръвопреливания (≥ 7 ml/kg/месец еритроцитна маса) при пациенти с бета таласемия майор на възраст на и над 6 години.

Зиадекс е показан също за лечение на хронично свръхнатрупване на желязо поради кръвопреливания, когато лечението с дефероксамин е противопоказано или недостатъчно при следните групи пациенти:

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

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението със Зиадекс трябва да се започва и поддържа от лекари с опит в лечението на хроничното свръхнатрупване на желязо.



Дозировка

Свърхнатрупване на желязо поради трансфузия

Препоръчва се лечението да се започне след трансфузия на приблизително 20 единици (около 100 ml/kg) еритроцитна маса (ЕМ), или ако от клиничното проследяване има доказателства за хронично свърхнатрупване на желязо (напр. серумен феритин $>1\,000\,\mu\text{g/l}$). Дозите (в mg/kg) трябва да се изчисляват и закръглят към най-близката разфасовка на таблетките.

Целите на хелатиращата терапия са да се отстрани количеството желязо, получено в резултат на трансфузиите и ако се налага, да се намали съществуващото натоварване с желязо.

При всички пациенти е необходимо повишено внимание по време на хелатиращата терапия, за да се сведе до минимум рискът от свръхобразуване на хелати (вж. точка 4.4).

Зиадекс филмирани таблетки демонстрират по-висока бионаличност спрямо диспергиращи се таблетки, съдържащи дефериалокс (вж. точка 5.2). При преминаване от диспергиращи се таблетки към филмирани таблетки, дозата на филмираните таблетки трябва да бъде с 30% по-ниска от дозата на диспергиращите се таблетки, като се закръгли към най-близката цяла таблетка.

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



Таблица 1 Препоръчителни дози при свръхнатрупване на желязо

	Филмирани таблетки/гранули	Диспергиращи се таблетки	Трансфузии	Серумен феритин
Начална доза	14 mg/kg/ден	20 mg/kg/ден	След 20 единици (около 100 ml/kg) ЕМ	или >1,000 µg/l
Алтернативна начална доза	21 mg/kg/ден	30 mg/kg/ден	>14 ml/kg/месе чно ЕМ (приблизителн о >4 единици/ месечно при възрастен)	
	7 mg/kg/ден	10 mg/kg/ден	<7 ml/kg/месеч но ЕМ (приблизителн о <2 единици/ месечно при възрастен)	
При пациенти, повлияли се добре от дефероксамин	Една трета от дозата дефероксамин	Половината от дозата дефероксамин		
Проследяване				Всеки месец
Прицелен интервал				500-1 000 µg/l
Стъпки при коригиране на дозата	Повишаване			>2 500 µg/l
	3,5 - 7 mg/kg/ден до 28 mg/kg/ден	5-10 mg/kg/ден до 40 mg/kg/ден		
(всеки 3-6 месеца)	Понижаване			<2 500 µg/l
	3,5 - 7 mg/kg/ден При пациенти, лекувани с дози >21 mg/kg/ден	5-10 mg/kg/ден При пациенти, лекувани с дози >30 mg/kg/ден		
	- При постигане на целта			500-1 000 µg/l
Максимална доза	28 mg/kg/ден	40 mg/kg/ден		
Да се обмисли прекъсване				<500 µg/l



Начална доза

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

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

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

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

Коригиране на дозата

Препоръчва се серумният феритин да се проследява всеки месец и дозата на Зиадекс да се променя, ако е необходимо, на всеки 3 до 6 месеца въз основа на тенденцията в серумния феритин. Промените в дозата могат да се правят на стъпки от 3,5 до 7 mg/kg и трябва да са съобразени с отговора на пациента и терапевтичните цели (поддържане или понижение на количеството на желязото). При пациенти, при които не е постигнат задоволителен контрол с дози от 21 mg/kg (т.е. нивата на серумния феритин са трайно над 2 500 µg/l и не показват тенденция към понижение с течение на времето) могат да се обмислят дози от 28 mg/kg. Наличността на дългосрочни данни, свързани с ефикасността и безопасността от проведените клинични проучвания със диспергиращи се таблетки, съдържащи деферазирокс, при дози над 30 mg/kg понастоящем е ограничена (264 пациенти, проследявани средно за 1 година след повишаване на дозата). Ако е постигнат много слаб контрол на хемосидерозата с дози от 21 mg/kg, с допълнително повишаване на дозата (до максимална доза от 28 mg/kg) може да не се постигне задоволителен контрол и да се наложи обмисляне на алтернативни методи на лечение. Ако не се постигне задоволителен контрол с дози над 21 mg/kg, лечението с такива дози не трябва да се продължава, а трябва да се обмислят алтернативни варианти за лечение, когато е възможно. Дози над 28 mg/kg не се препоръчват, тъй като има ограничен опит с дозите над това ниво (вж. точка 5.1).

При пациентите, лекувани с дози по-високи от 21 mg/kg, при постигане на контрол (т.е. нива на серумен феритин трайно под 2 500 µg/l и показващи тенденция към понижение с течение на времето) трябва да се обмисли стъпаловидно намаляване на дозата с 3,5 до 7 mg/kg. При пациентите, при които нивата на серумния феритин са достигнали прицелните стойности (обикновено между 500 и 1 000 µg/l) трябва да се обмисли стъпаловидно намаляване на дозата с 3,5 до 7 mg/kg с цел запазване на нивата на серумния феритин в рамките на прицелния диапазон. Ако серумният феритин трайно спада под 500 µg/l трябва да се обмисли прекъсване на лечението (вж. точка 4.4).

Синдроми на нетрансфузионно-зависима таласемия

Хелатираща терапия трябва да се започне само ако има доказателства за свръхнатрупване на желязо (концентрация на желязо в черния дроб [LIC] ≥ 5 mg Fe/g сухо тегло [с.т.] или серумен феритин трайно >800 µg/l). LIC е предпочитан метод за определяне на свръхнатрупване на желязо и трябва да се използва, когато е наличен. При всички пациенти е необходимо повишено



внимание по време на хелатиращата терапия, за да се намали риска от свръхобразуване на хелати.

Зиадекс филмирани по-висока бионаличност се таблетки, съдържащи точка 5.2). При диспергиращи се таблетки таблетки, дозата на трябва да бъде с 30% по-диспергиращите се таблетки, като се закръгли към най-близката цяла таблетка.

[Grab your reader's attention with a great quote from the document or use this space to emphasize a key point. To place this text box anywhere on the page, just drag it.]

таблетки демонстрират спрямо диспергиращи деферазирокс (вж. преминаване от към филмирани филмираните таблетки ниска от дозата на

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

Таблица 2 Препоръчителни дози при синдроми на нетрансфузионно-зависима таласемия

	Филмирани таблетки/гранули	Диспергиращи се таблетки	Концентрация на желязо в черния дроб (LIC)*	Серумен феритин
Начална доза	7 mg/kg/ден	10 mg/kg/ден	≥5 mg Fe/g с.т.	или >800 µg/l
Проследяване				Всеки месец
Стъпки при коригиране на дозата (всеки 3-6 месеца)	Повишаване 3,5 - 7 mg/kg/ден	5-10 mg/kg/ден	≥7 mg Fe/g с.т.	или >2 000 µg/l
	Понижаване 3,5 - 7 mg/kg/ден	5-10 mg/kg/ден	<7 mg Fe/g с.т.	или ≤2 000 µg/l
Максимална доза	14 mg/kg/ден	20 mg/kg/ден		
	7 mg/kg/ден	10 mg/kg/ден		
	При възрастни		Не е оценявана	или ≤2 000 µg/l
	При педиатрични пациенти			
Прекъсване			<3 mg Fe/g с.т.	или <300 µg/l
Подновяване на лечението			Не се препоръчва	

*LIC е предпочитаният метод за определяне на натрупването на желязо



Начална доза

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

Коригиране на дозата

Препоръчва се нивото на серумния феритин да се мониторира всеки месец, за да се оцени отговорът на пациентите към терапията и да се сведе до минимум рискът от свръхобразуване на хелати (вж. точка 4.4). На всеки 3 до 6 месеца лечение, трябва да се обмисли повишаване на дозата с 3,5 до 7 mg/kg при пациентите с LIC ≥ 7 mg Fe/g с.т. или със серумен феритин трайно $>2\,000\ \mu\text{g/l}$, непоказващ тенденция за понижаване, понасящи добре лекарствения продукт. Не се препоръчват дози над 14 mg/kg поради липсата на опит с по-високи дози при пациенти със синдроми на нетрансфузионно-зависима таласемия.

При пациенти, при които не е правена оценка на LIC и серумният феритин е $\leq 2\,000\ \mu\text{g/l}$, дозата не трябва да превишава 7 mg/kg.

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

Прекратяване на лечението

При постигане на задоволителни нива на желязо в организма (LIC <3 mg Fe/g с.т. или серумен феритин $<300\ \mu\text{g/l}$), лечението трябва да се спре. Липсват данни относно повторното лечение на пациенти, при които отново се наблюдава натрупване на желязо след постигане на задоволителни нива на желязото в организма и поради тази причина не може да се препоръча повтаряне на лечението.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст (>65 годишна възраст)

Препоръките за дозиране при пациенти в напреднала възраст са същите като описаните по-горе. В хода на клиничните проучвания пациентите в старческа възраст получават по-често нежелани реакции, отколкото по-младите пациенти (по-специално диария) и трябва да бъдат внимателно проследявани за поява на нежелани реакции, които могат да изискват коригиране на дозата.

Педиатрична популация

Свръхнатрупване на желязо поради трансфузия:

Препоръките за дозиране при педиатрични пациенти на възраст 2 до 17 години със свръхнатрупване на желязо поради трансфузия, са същите, както при възрастни пациенти (вж. точка 4.2). Препоръчва се нивото на серумния феритин да се мониторира всеки месец, за да се оцени отговорът на пациентите към терапията и да се сведе до минимум рискът от свръхобразуване на хелати (вж. точка 4.4). Промените в теглото на децата с времето трябва да се имат предвид, когато се изчислява дозата.

При деца със свръхнатрупване на желязо поради трансфузия, на възраст между 2 и 5 години, експозицията е по-ниска, отколкото при възрастни (вж. точка 5.2). Тази възрастова група може следователно да налага по-високи дози, отколкото са необходими при възрастни. Въпреки това, началната доза трябва да е същата като при възрастни, последвана от индивидуално титриране.

Синдроми на нетрансфузионно-зависима таласемия:

При педиатричните пациенти със синдроми на нетрансфузионно-зависима таласемия дозата трябва да превишава 7 mg/kg. При тези пациенти внимателното следене на LIC и серумния феритин е от съществена важност, за да се избегне свръхобразуване на хелати: в допълнение към месечното определяне на серумния феритин е необходимо на всеки три месеца проследяване на LIC, когато серумният феритин е $\leq 800\ \mu\text{g/l}$.



Деца от раждането до 23 месеца:

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

Пациенти с бъбречно увреждане

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

Пациенти с чернодробно увреждане

Зиадекс не се препоръчва при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Клас C по Child-Pugh). При пациенти с умерено чернодробно увреждане (Клас B по Child-Pugh) дозата трябва да се намали значително, след което постепенно да се увеличи до 50% (вж. точки 4.4 и 5.2) и Зиадекс трябва да се използва предпазливо при такива пациенти. Чернодробната функция при всички пациенти трябва да се проследява преди лечението, на всеки 2 седмици през първия месец и след това всеки месец (вж. точка 4.4).

Начин на приложение

За перорално приложение.

Филмираните таблетки трябва да се поглъщат цели с малко количество вода. При пациентите, които не могат да погълнат целите таблетки, филмираните таблетки могат да се приложат натрошени и чрез поръсване на цялата доза върху мека храна, напр. кисело мляко или ябълково пюре. Дозата трябва да се приеме незабавно и изцяло, и да не се съхранява за следваща употреба.

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

4.3 Противопоказания

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

Комбинацията с други видове хелатираща терапия за желязо, тъй като безопасността на такива комбинации не е установена (вж. точка 4.5).

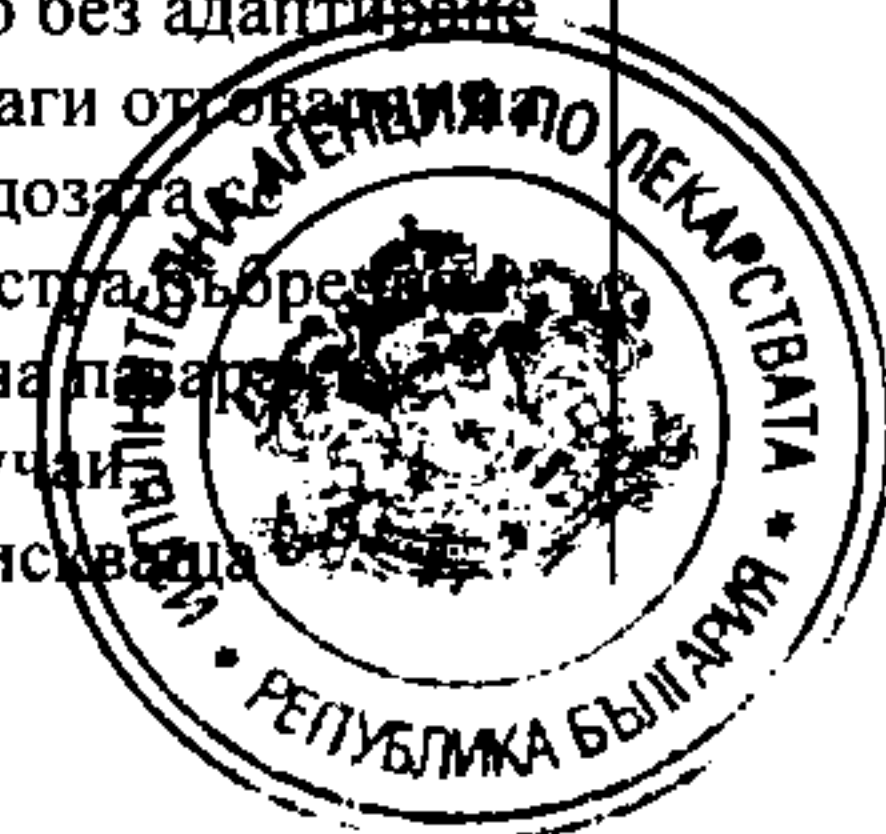
Пациенти с изчислен креатининов клирънс $<60 \text{ ml/min}$.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Бъбречна функция

Деферазирокс е проучван само при пациенти с изходен серумен креатинин в рамките на референтните граници за възрастта.

При клиничните проучвания повишения на серумния креатинин с $>33\%$ в ≥ 2 последователни определяния, понякога над горната референтна граница, възникват при около 36% от пациентите. Тези повишения са дозозависими. При около две трети от пациентите, показващи повишение на серумния креатинин е наблюдаван обратен спад под 33% нивото без адаптиране на дозата. При останалата трета повишаванията на серумния креатинин не винаги отговарят на понижаване на дозата или на спирането ѝ. В някои случаи след понижаване на дозата се наблюдава стабилизиране на стойностите на серумния креатинин. Случаи на остра бъбречна недостатъчност са съобщени при употребата на деферазирокс след пускането на пазара (вж. точка 4.8). При част от съобщенията по време на постмаркетинговия период случаи на влошаването на бъбречната функция е довело до бъбречна недостатъчност, изискваща бъбречна



временна или постоянна диализа.

Причините за покачванията на серумния креатинин не са изяснени. Следователно трябва да се обръща особено внимание на проследяването на серумния креатинин при пациентите, които получават като съпътстваща терапия лекарства, които потискат бъбречната функция и при пациентите, които получават високи дози деферазирокс и/или по-редки кръвопреливания ($<7\text{ml/kg/месец}$ еритроцитна маса или <2 единици/месец при възрастни). Въпреки че в хода на клиничните проучвания при увеличаване на дозата диспергиращи се таблетки, съдържащи деферасирокс над 30 mg/kg не се наблюдава нарастване на бъбречните нежелани събития, повишаване на риска от възникване на бъбречни нежелани събития при прием на филмирани таблетки при дози над 21 mg/kg не може да се изключи.

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

Има постмаркетингови съобщения за случаи на метаболитна ацидоза, възникнала по време на лечението с деферазирокс. Болшинството от пациентите са имали бъбречни нарушения, бъбречна тубулопатия (синдром на Fanconi) или диария, или някакви други състояния, при които нарушението на киселинно-алкалното равновесие е известно усложнение. В тези популации киселинно-алкалното равновесие трябва да се проследява съгласно клиничните показания. При пациентите, при които се развие метаболитна ацидоза, трябва да се обмисли прекъсване на лечението със Зиадекс.

Таблица 3 Коригиране на дозата и прекъсване на лечението при проследяване на бъбречната функция

	Серумен креатинин		Креатининов клирънс
Преди започване на терапията	Двукратно (2х)	и	Еднократно (1х)
Противопоказан			$<60\text{ ml/min}$
Проследяване - Първия месец след започване на терапията или при промяна на дозата (включително преминаване към друга лекарствена форма) - След това	Веднъж седмично Веднъж месечно	и и	Веднъж седмично Веднъж месечно
Намаляване на дневната доза със 7 mg/kg/ден (филмирана таблетка), ако следните показатели за оценка на бъбречната функция се наблюдават при две последователни визити и не могат да се свържат с други причини			
Възрастни пациенти	$>33\%$ над средните стойности преди започване на лечението	и	Понижение $<\text{ДГН}^*$ ($<90\text{ ml/min}$)
Педиатрични пациенти	$>\text{ГГН}^{**}$ за съответната възраст	и/или	Понижение $<\text{ДГН}^*$ ($<90\text{ ml/min}$)



След намаляване на дозата, лечението се прекъсва, ако			
Възрастни и педиатрични пациенти	Остава >33% над средните стойности преди започване на лечението	и/или	Понижение <ДГН* (<90 ml/min)
*ДГН: долна граница на нормата			
**ГГН: горна граница на нормата			

Лечението може да се поднови в зависимост от клиничните обстоятелства.

Намаляване на дозата или прекъсване на лечението може също да се има предвид, ако се установят отклонения в показателите за оценка на бъбречната тубулна функция и/или при клинични показания:

- Протеинурия (изследването трябва да се направи преди започване на лечението и всеки месец след това)
 - Глюкозурия при пациенти без диабет и ниски нива на калий, фосфати, магнезий или урати в серума, фосфатурия, аминокиселинурия (проследяване при нужда).
- Бъбречна тубулопатия се съобщава предимно при деца и юноши с бета таласемия, лекувани с Зиадекс.

Пациентите трябва да бъдат насочени към нефролог и допълнителни специализирани изследвания (като бъбречна биопсия), ако описаните по-долу симптоми се появят въпреки намаляването на дозата и прекъсването на лечението:

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

Чернодробна функция

Наблюдават се повишения на чернодробните функционални тестове при пациенти, лекувани с деферазирокс. В постмаркетинговия период има съобщения за случаи на чернодробна недостатъчност, понякога с фатален край, при пациенти, лекувани с деферазирокс. Повечето от съобщенията за възникнала чернодробна недостатъчност са свързани с пациенти със значителен брой заболявания, включително предшестваща чернодробна цироза. Въпреки това, не може да се отхвърли значението на деферазирокс като допринасящ или влошаващ състоянието фактор (вж. точка 4.8). Могат да възникнат тежки форми, свързани с промени в съзнанието в контекста на хиперамониенична енцефалопатия при пациенти, лекувани с деферазирокс, особено деца. Препоръчва се да се има предвид възможността за възникване на хиперамониенична енцефалопатия и да се измерват нивата на амоняк при пациенти, развиващи необясними промени в психичния статус докато са на лечение с деферазирокс. Трябва да се внимава да се поддържа адекватна хидратация при пациентите, при които настъпят събития, свързани с намаляване на циркулаторния обем (като диария или повръщане), особено при деца с остро заболяване.

Препоръчва се изследване на серумните трансаминази, билирубина и алкалната фосфатаза преди започване на лечението, на всеки 2 седмици през първия месец от лечението и на всеки месец след това. Ако има персистиращо и прогресиращо повишение на нивата на серумните трансаминази, които не могат да се припишат на други причини, Зиадекс трябва да се спре. След като се изясни причината за патологичните промени в чернодробните функционални тестове или след връщане към нормалните нива, може да се има предвид предпазливо повторно започване на лечението с по-ниска доза, последвано от постепенно повишение на дозата.

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



Таблица 4 Обобщение на препоръките за проследяване на безопасността

Изследване	Честота
Серумен креатинин	Двукратно преди започване на терапията. Всяка седмица през първия месец от терапията или след промяна на дозата (включително преминаване към друга лекарствена форма). Ежемесечно след това.
Креатининов клирънс и/или плазмен цистатин С	Преди започване на терапията. Всяка седмица през първия месец от терапията или след промяна на дозата (включително преминаване към друга лекарствена форма). Ежемесечно след това.
Протеинурия	Преди започване на терапията. Ежемесечно след това.
Други маркери за оценка на бъбречната тубулна функция (като например глюкозурия при пациенти без диабет и ниски нива на серумния калий, фосфат, магнезий или урат, фосфатурия, аминокиселиноурия)	Според нуждите.
Серумни трансминази, билирубин, алкална фосфатаза	Преди започване на терапията. На всеки 2 седмици през първия месец от терапията. Ежемесечно след това.
Изследване на слуха и очите	Преди започване на терапията. Ежегодно след това.
Телесно тегло, ръст и сексуално развитие	Преди започване на терапията. Ежегодно при педиатрични пациенти.

При пациенти, при които очакваната продължителност на живота не е голяма (напр. при високорисков миелодиспластичен синдром), особено когато съпътстващи заболявания могат да повишат риска от поява на нежелани събития, ползите от Зиадекс могат да бъдат ограничени и да не превъзхождат рисковете. Вследствие на това, не се препоръчва лечение със Зиадекс при такива пациенти.

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

Данните при деца с нетрансфузионно-зависима таласемия са много ограничени (вж. точка 5.1). В следствие на това, терапията със Зиадекс трябва да бъде внимателно мониторирана, за установяване на нежелани реакции и проследяване на натоварването с желязо в педиатричната популация. Освен това, преди започване на лечение Зиадекс при деца с тежко натоварване с желязо, с трансфузионно-независима таласемия, лекарят трябва да е наясно, че последствията от дългосрочната експозиция при такива пациенти към момента са неизвестни.

Стомашно-чревни нарушения

Съобщава се за поява на язви и кървене от горните отдели на гастроинтестиналния тракт при пациенти, включително деца и подрастващи, получаващи деферазирокс. При част от пациентите се наблюдават множествени язви (вж. точка 4.8). Има съобщения за язви, усложнени с гастроинтестинална перфорация. Също така има съобщения за случаи на фатални гастроинтестинални хеморагии, особено при пациенти в старческа възраст със злокачествени заболявания.



хематологични заболявания и/или нисък брой на тромбоцитите. По време на лечението със Зиадекс лекуващите лекари и пациентите трябва да бъдат с повишено внимание за признаци и симптоми на стомашно-чревна язва или кървене и при съмнение за сериозна нежелана реакция от страна на гастроинтестиналния тракт веднага да започнат по-нататъшно изследване или лечение. Необходимо е повишено внимание при пациенти, които приемат Зиадекс едновременно с вещества с изявен улцерогенен потенциал, като НСПВС, кортикостероиди или перорални бифосфонати, при пациенти, получаващи антикоагуланти, както и при пациенти с тромбоцити под $50\,000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^9/\text{l}$) (вж. точка 4.5).

Нарушения на кожата

По време на лечението със Зиадекс може да се появят кожни обриви. В повечето случаи обривите отзвучават спонтанно. Когато се налага прекъсване на лечението, след отшумяване на обрива, то може да се възобнови с по-ниска доза, последвана от постепенно повишаване на дозата. При тежките случаи, това възобновяване може да се проведе в комбинация с кратък период на приложение на перорални кортикостероиди. Съобщават се случаи на тежки кожни нежелани реакции (SCARs), включително синдром на Stevens-Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN) и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), които могат да бъдат животозастрашаващи или летални. Ако се подозира SCAR, Зиадекс трябва да се спре незабавно и да не се прилага отново. При предписване на лекарството пациентите трябва да бъдат запознати с признаците и симптомите на тежките кожни реакции и да бъдат внимателно наблюдавани.

Реакции на свръхчувствителност

Случаи на сериозни реакции на свръхчувствителност (като анафилактичен шок и ангиоедем) са съобщени при пациенти, получаващи деферазирокс, като началото на реакцията при повечето от случаите, настъпва през първия месец от лечението (вж. точка 4.8). Ако възникнат такива реакции, приемът на Зиадекс трябва да бъде преустановен и да се осигури адекватна медицинска помощ. Лечението с деферазирокс не трябва да се подновява при пациенти, които са имали реакция на свръхчувствителност, поради риск от анафилактичен шок (вж. точка 4.3).

Зрителни и слухови нарушения

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

Нарушения на кръвта

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

Други

Препоръчва се ежесечно проследяване на серумния феритин, за да се оцени отговора на пациента към терапията (вж. точка 4.2). При лечение с високи дози и когато серумните нива на феритина са близи до таргетните се препоръчва понижаване на дозата или по-стриктно проследяване на бъбречната и чернодробната функция и серумните нива на феритин. Ако серумният феритин спада трайно под $500\,\mu\text{g/l}$ (при свръхнатрупване на желязо поради трансфузия) или под $300\,\mu\text{g/l}$ (при синдроми на нетрансфузионно-зависима таласемия), да се обмисли спиране на лечението.

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



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

Сърдечната дисфункция е известно усложнение на тежкото свръхнатрупване на желязо. По време на дългосрочното лечение със ЗИАДЕКС трябва да се проследява сърдечната функция при пациентите с тежко свръхнатрупване на желязо.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Безопасността на деферазирокс в комбинация с други хелатори на желязото не е установена. Затова той не трябва да се комбинира с други видове хелатираща терапия (вж. точка 4.3).

Взаимодействие с храна

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

Средства, които могат да понижат системната експозиция на Зиадекс

Метаболизмът на деферазирокс зависи от UGT ензимите. В проучване при здрави доброволци едновременно прилагане на деферазирокс (еднократно приложена доза от 30 mg/kg под формата на диспергиращи се таблетки) и мощния UGT индуктор, рифампицин, (многократно приложена доза от 600 mg/ден) води до намаляване на експозицията на деферазирокс с 44% (90% CI: 37% - 51%). Следователно, едновременно прилагане на Зиадекс с мощен UGT индуктор (т.е. рифампицин, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, ритонавир) може да доведе до понижаване на ефикасността на Зиадекс. Серумният феритин на пациента трябва да се проследява по време и след комбинацията и дозата на Зиадекс трябва да се промени, ако е необходимо.

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

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

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

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

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



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

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

Допълнителна информация

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

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

Едновременното прилагане на деферазирокс и бусулфан води до повишаване на експозицията на бусулфан (AUC), но механизмът на взаимодействие остава неясен. Ако е възможно, трябва да се извърши оценка на фармакокинетика (AUC, клирънс) на тест доза на бусулфан, за да извърши корекция на дозата.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

За деферазирокс няма клинични данни за експозирани бременности. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност при токсични за майката дози (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен.

Препоръчително е Зиадекс да не се използва по време на бременност, като предпазна мярка, освен в случаите на категорична необходимост.

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

Кърмене

При проучванията върху животни е доказано, че деферазирокс се екскретира бързо и в значителна степен в кърмата на майката. Не се наблюдава никакъв ефект върху поколението. Не е известно дали деферазирокс се екскретира в човешката кърма. Не се препоръчва кърмене, докато се приема Зиадекс.

Фертилитет

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



4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Зиадекс повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите, имащи нечестата нежелана реакция на замаяност трябва да подхождат предпазливо и с нужното внимание при шофиране и работа с машини (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

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

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

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

Таблично представяне на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са подредени по-долу съобразно следния принцип: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 5

Нарушения на кръвта и лимфната система	
С неизвестна честота:	Панцитопения ¹ , тромбоцитопения ¹ , агравирана анемия ¹ , неутропения ¹
Нарушения на имунната система	
С неизвестна честота:	Реакции на свръхчувствителност (включително анафилактични реакции и ангиоедем) ¹
Нарушения на метаболизма и храненето	
С неизвестна честота:	Метаболитна ацидоза ¹
Психични нарушения	
Нечести:	Тревожност, нарушения на съня
Нарушения на нервната система	
Чести:	Главоболие
Нечести:	Замаяност



Нарушения на очите

Нечести:	Катаракта, макулопатия
Редки:	Оптичен неврит

Нарушения на ухото и лабиринта

Нечести:	Глухота
----------	---------

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести:	Ларингеална болка
----------	-------------------

Стомашно-чревни нарушения

Чести:	Диария, запек, повръщане, гадене, коремни болки, подуване на корема, диспепсия
Нечести:	Гастроинтестинален кръвоизлив, стомашна язва (включително множествени язви), язва на дванадесетопръстника, гастрит Езофагит
Редки:	Гастроинтестинална перфорация ¹ , остър панкреатит ¹
С неизвестна честота:	

Хепатобилиарни нарушения

Чести:	Повишаване на трансаминазите
Нечести:	Хепатит, холелитиаза
С неизвестна честота:	Чернодробна недостатъчност ^{1, 2}

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести:	Обрив, сърбеж
Нечести:	Нарушена пигментация
Редки:	Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) Синдром на Stevens-Johnson ¹ , хиперсензитивен васкулит ¹ , уртикария ¹ , еритема мултиформе ¹ , алоpecia ¹ , токсична епидермална некролиза (TEN) ¹
С неизвестна честота:	

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Много чести:	Повишен креатинин в кръвта
Чести:	Протеинурия
Нечести:	Бъбречна тубулопатия ² (придобит синдром на Fanconi), глюкозурия Остра бъбречна недостатъчност ^{1, 2} , тубулоинтерстициален нефрит ¹ , нефролитиаза ¹ , ренална тубулна некроза ¹
С неизвестна честота:	

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Нечести:	Пирексия, оток, умора
----------	-----------------------

- 1 Нежелани реакции, съобщени по време на постмаркетинговия опит. Те са обобщени от спонтанни съобщения, за които не винаги е възможно надеждно да се установи честотата или причинно-следствената връзка с експозицията на лекарствения продукт.
- 2 Съобщава се за тежки форми, свързани с промени в съзнанието в контекста на хипераммонемична енцефалопатия.

Описание на избрани нежелани реакции

Жлъчни камъни и свързани билиарни нарушения се съобщават при около 2% от пациентите. Повишения на серумните трансаминази се съобщават като нежелана лекарствена реакция при 2% от пациентите. Повишенията на трансаминазите повече от 10 пъти над горната референтна граница, които предполагат хепатит, не са чести (0,3%). По време на постмаркетинговия опит с деферазирокс под формата на диспергиращи се таблетки се съобщава за случаи на чернодробна недостатъчност, понякога фатална, особено при пациенти с



предшестваща чернодробна цироза (вж. точка 4.4). Има постмаркетингови съобщения за случаи на метаболитна ацидоза. Болшинството от пациентите са имали бъбречни нарушения, бъбречна тубулопатия (синдром на Fanconi) или диария, или някакви други състояния, при които нарушението на киселинно-алкалното равновесие е известно усложнение (вж. точка 4.4). Наблюдавани са сериозни случаи на остър панкреатит, без документиран подлежащи билиарни нарушения. Както при останалите видове хелатираща терапия за желязо, загуба на слух за високите честоти и помътняване на лещата (ранна катаракта) се наблюдават нечесто при пациентите, лекувани с деферазирокс (вж. точка 4.4).

Креатининов клирънс при свръхнатрупване на желязо поради трансфузия

В ретроспективен мета-анализ, проведен при 2 102 възрастни и педиатрични пациенти с бета таласемия и свръхнатрупване на желязо поради трансфузии (включващ пациенти с различни характеристики, като например интензивност на трансфузиите, дозировка и продължителност на лечението), лекувани с деферазирокс под формата на диспергиращи се таблетки в две рандомизирани клинични проучвания и четири отворени проучвания, с продължителност до пет години, се наблюдава средно понижаване на креатининовия клирънс с 13,2% при възрастните пациенти (95% CI: -14,4% до -12,1%; n=935) и с 9,9% (95% CI: -11,1% до -8,6%; n=1 142) при педиатричните пациенти, през първата година от лечението. При 250 пациенти, проследявани за период до пет години, не се наблюдава по-нататъшно понижаване в средния креатининов клирънс.

Клинично проучване при пациенти със синдроми на нетрансфузионно-зависима таласемия

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

Педиатрична популация

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

При педиатрични пациенти на възраст 2 до 5 години се съобщава по-често за поява на диария, отколкото при по-възрастните пациенти.

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

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция директно на Изпълнителна агенция по лекарствата (ИАЛ):

БЪЛГАРИЯ, София 1303, ул. Дамян Груев 8

Тел.: +359 2 8903417

Ел. Поща: bda@bda.bg

уебсайт: www.bda.bg



4.9 Предозиране

Симптоми

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

Лечение

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Желязо хелатиращи средства, АТС код: V03AC03

Механизъм на действие

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

Фармакодинамични ефекти

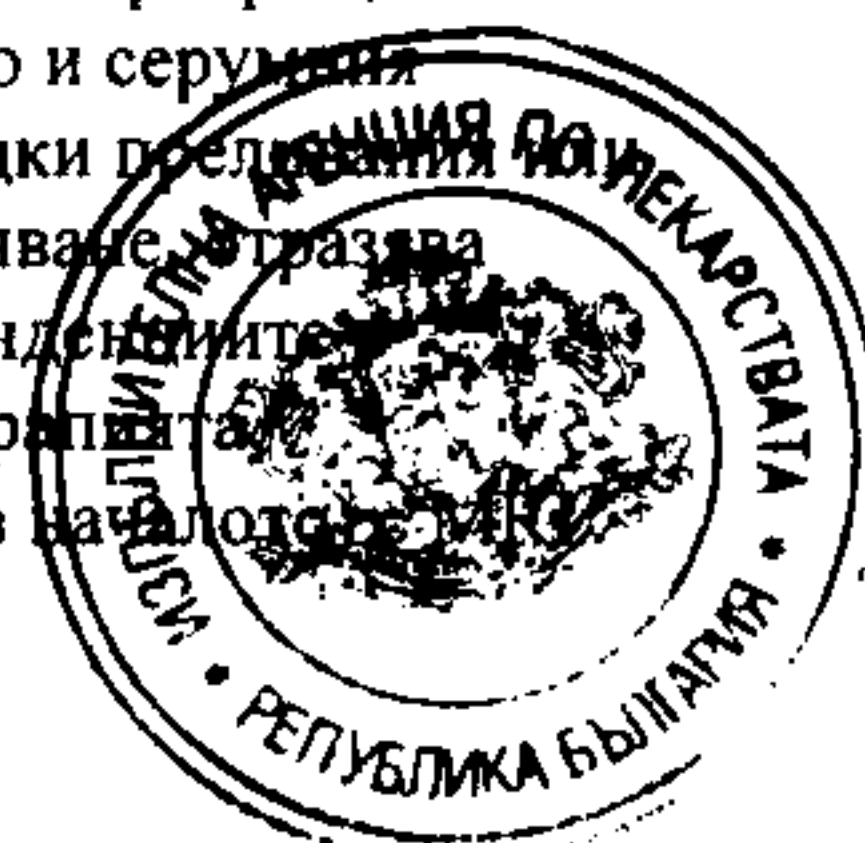
При едно метаболитно проучване на желязното равновесие на възрастни пациенти с таласемия със свръхнатрупване на желязо, деферазирокс в дневни дози от 10, 20 и 40 mg/kg под формата на диспергиращи се таблетки индуцира средна нетна екскреция съответно на 0,119, 0,329 и 0,445 mg Fe/kg телесно тегло/ден.

Клинична ефикасност и безопасност

Проведени са изпитвания за клинична ефикасност на деферазирокс под формата на диспергиращи се таблетки.

Деферазирокс е изследван при 411 възрастни (на възраст ≥ 16 години) и 292 деца (на възраст от 2 до <16 години) с хронично свръхнатрупване на желязо поради кръвопреливания. От децата 52 са на възраст от 2 до 5 години. Основните заболявания, налагащи преливане, включват бета таласемия, сърповидно-клетъчна анемия и други наследствени и придобити анемии (миелодиспластични синдроми, синдром на Diamond-Blackfan, апластична анемия и други много редки анемии).

Ежедневното лечение с деферазирокс под формата на диспергиращи се таблетки в дози от 20 и 30 mg/kg за една година при често трансфузирани възрастни пациенти и деца с бета таласемия води до понижение на показателите за желязото в организма. Чернодробните концентрации на желязо са понижени със съответно около -0,4 и -8,9 mg Fe/g черен дроб (биопсично сухо тегло (с.т.)) средно, а серумният феритин е понижен със съответно около -36 и -962 $\mu\text{g/l}$ средно. В същите дози отношенията на екскрецията на желязо: приемът на желязо е съответно 1,02 (показващо нетния желязен баланс) и 1,67 (показващо нетното отделяне на желязо). Деферазирокс индуцира сходни отговори при пациентите със свръхнатрупване на желязо с други видове анемия. Дневните дози от 10 mg/kg под формата на диспергиращи се таблетки за една година може да поддържат нивата на чернодробното желязо и серумния феритин и индуцират нетен желязен баланс при пациентите, получаващи редки преливания обменни преливания. Серумният феритин, оценен чрез ежемесечно проследяване, отразява промените в концентрациите на чернодробното желязо, което показва, че тенденциите на серумния феритин може да се използват за проследяване на отговора към терапията. Ограничените клинични данни (29 пациенти с нормална сърдечна функция в началото на



показват, че лечението с деферазирокс 10-30 mg/kg/ден под формата на диспергиращи се таблетки за 1 година може също да понижи нивата на желязото в сърцето (средно MRI T2*повишение от 18,3 до 23,0 милисекунди).

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

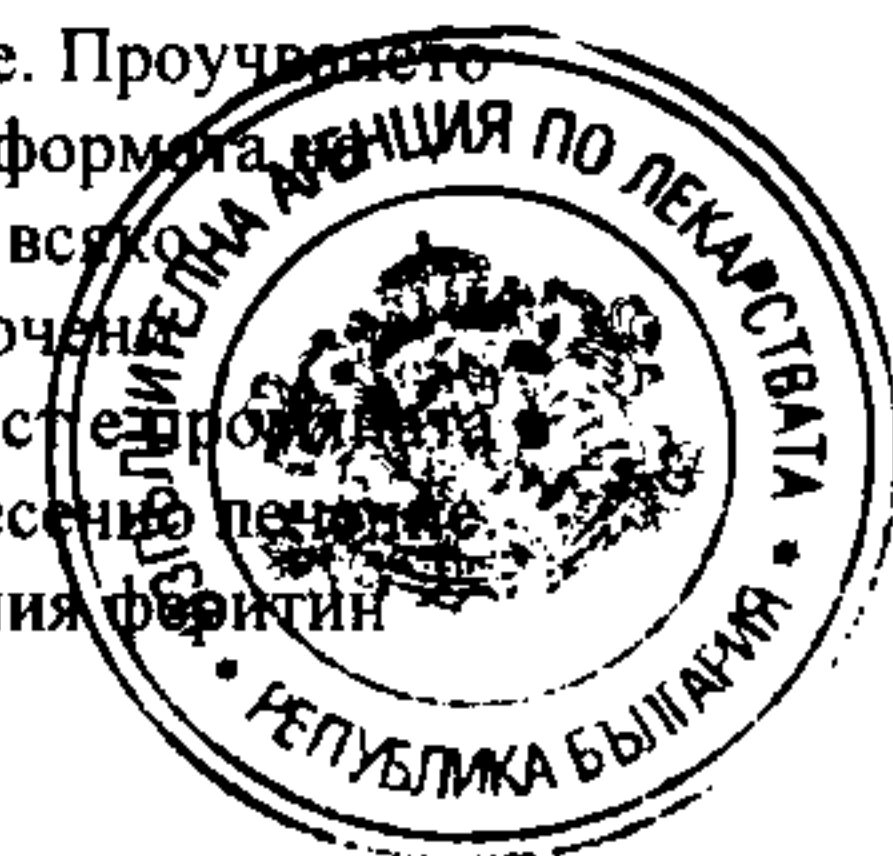
От предклиничните и клиничните проучвания изглежда, че деферазирокс под формата на диспергиращи се таблетки може да е толкова активен, колкото дефероксамин, когато се използва в дозово съотношение 2:1 (т.е. доза на деферазирокс под формата на диспергиращи се таблетки, която числено е наполовина от дозата на дефероксамин). При деферазирокс филмирани таблетки може да се обмисли дозово съотношение 3:1 (т.е. доза деферазирокс филмирани таблетки, която числено е една трета от дозата на дефероксамин). Въпреки това тези препоръки за дозиране не са оценени проспективно при клинични проучвания.

Освен това, при пациентите с чернодробна концентрация на желязото ≥ 7 mg Fe/g ст с различни видове редки анемии или сърповидно-клетъчна анемия, деферазирокс под формата на диспергиращи се таблетки в доза до 20 и 30 mg/kg води до понижение на чернодробната концентрация на желязото и на серумния феритин, които са сравними с получените при пациенти с бета таласемия.

В 5-годишно обсервационно проучване, в рамките на което 267 деца на възраст от 2 до < 6 години (при включване в проучването) с трансфузионна хемосидероза приемат деферазирокс, не се установява клинично значима разлика в профила на безопасност и поносимост на ЗИАДЕКС при педиатрични пациенти на възраст от 2 до < 6 години спрямо общата популация от възрастни и по-големи педиатрични пациенти, включително повишаване на серумния креатинин с $> 33\%$ и над горната граница на нормата в ≥ 2 последователни случая (3,1%) и повишаване на аланин аминотрансферазата (ALT) над 5 пъти горната граница на нормата (4,3%). Съобщават се единични случаи на повишаване на ALT и аспартат аминотрансферазата съответно при 20,0% и 8,3% от 145-те пациенти, завършили проучването.

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

При пациенти със синдроми на нетрансфузионно-зависима таласемия и свръхнатрупване на желязо лечението с деферазирокс под формата на диспергиращи се таблетки е оценено в хода на 1-годишно, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване. Проучването сравнява ефикасността на две различни схеми на лечение с деферазирокс под формата на диспергиращи се таблетки (начална доза от 5 и 10 mg/kg/ден, 55 пациенти във всяко терапевтично рамо) и лечение с плацебо (56 пациенти). В проучването са включени 145 възрастни и 21 педиатрични пациенти. Първичният показател за ефикасност е промяната на концентрацията на желязото в черния дроб (LIC) спрямо изходната след 12-месечно лечение. Един от вторичните показатели за ефикасност е промяната в нивото на серумния феритин.



между изходно ниво и четвъртото тримесечие. При начална доза от 10 mg/kg/ден деферазирокс под формата на диспергиращи се таблетки води до понижаване на показателите за общото съдържание на желязо в организма. Средно, концентрацията на желязо в черния дроб се понижава с 3,80 mg Fe/g с.т. при пациентите, лекувани с деферазирокс под формата на диспергиращи се таблетки (начална доза от 10 mg/kg/ден) и се повишава с 0,38 mg Fe/g с.т. при пациентите, лекувани с плацебо ($p < 0,001$). Средно, нивото на серумния феритин се понижава с 222,0 $\mu\text{g/l}$ при пациентите, лекувани с деферазирокс под формата на диспергиращи се таблетки (начална доза от 10 mg/kg/ден) и се повишава с 115 $\mu\text{g/l}$ при пациентите, лекувани с плацебо ($p < 0,001$).

5.2 Фармакокинетични свойства

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

Абсорбция

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

Изпитване за ефекта на храната, включващо прилагането на филмирани таблетки при здрави доброволци на гладно и с бедна на мазнини (съдържание на мазнини $< 10\%$ от калориите) или богата на мазнини (съдържание на мазнини $> 50\%$ от калориите) храна показва, че AUC и C_{max} са леко понижени след приема на бедна на мазнини храна (съответно с 11% и 16%). След прием на богата на мазнини храна, AUC и C_{max} са повишени (съответно с 18% и 29%). Повишението на C_{max} поради смяната на лекарствената форма или поради ефекта на богатата на мазнини храна, може да бъде адитивен и поради тази причина се препоръчва филмираните таблетки да се приемат или на гладно или с лека храна.

Разпределение

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

Биотрансформация

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

Деферазирокс се глюкуронира главно от UGT1A1 и в по-малка степен от UT1A3.

Катализираният от CYP450 (оксидативен) метаболизъм на деферазирокс изглежда е минимален при хора (около 8%). Не се наблюдава никакво инхибиране на метаболизма на деферазирокс от хидроксиурея *in vitro*.

Елиминиране

Деферазирокс и метаболитите му се екскретират основно във фецеса (84% от дозата). Бъбречната екскреция на деферазирокс и метаболитите му е минимална (8% от дозата).



Средният елиминационен полуживот ($t_{1/2}$) варира от 8 до 16 часа. В билиарната екскреция на деферазирокс участват транспортерите MRP2 и MXR (BCRP).

Линейност/нелинейност

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

Характеристики на пациентите

Педиатрични пациенти

Общата експозиция на юношите (12 до ≤ 17 години) и деца (2 до < 12 години) на деферазирокс след еднократни и многократни дози е по-ниска от тази при възрастни пациенти. При деца под 6-годишна възраст експозицията е около 50% по-ниска, отколкото при възрастни. Тъй като дозата се променя индивидуално в зависимост от отговора, не се очаква това да има последствия.

Пол

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

Пациенти в старческа възраст

Фармакокинетиката на деферазирокс не е проучвана при пациенти в напреднала възраст (на възраст на и над 65 години).

Бъбречно или чернодробно увреждане

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

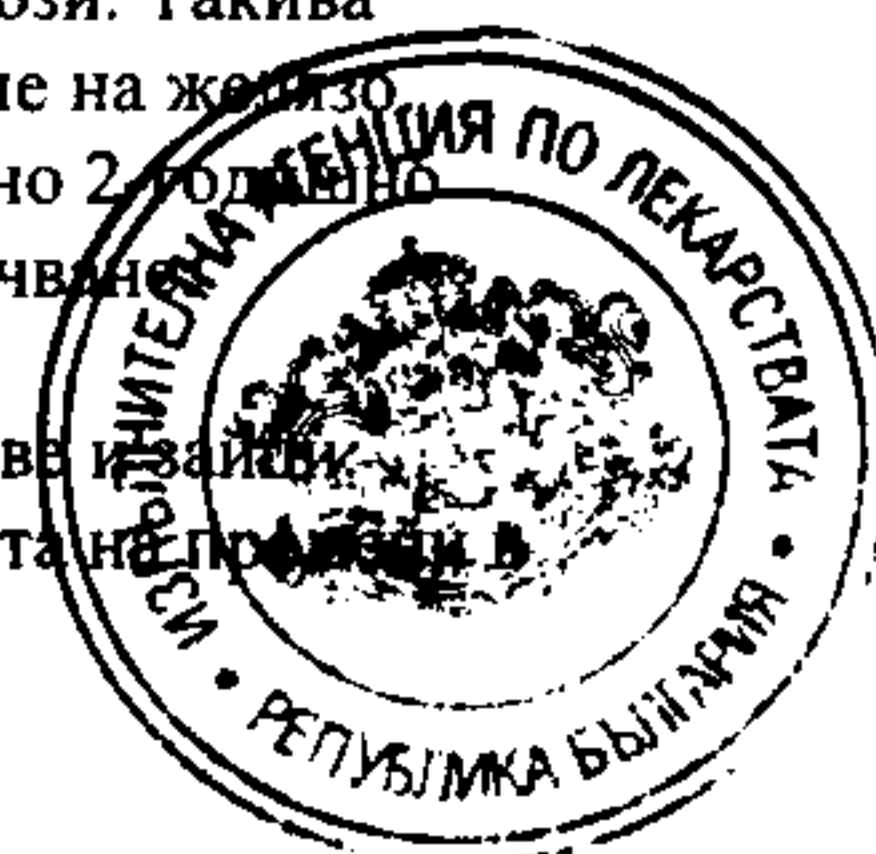
В клинично проучване при еднократен прием на деферазирокс под формата на диспергиращи се таблетки в доза от 20 mg/kg, средната експозиция е била повишена с 16%, при пациенти с леко чернодробно увреждане (Клас А по Child-Pugh) и с 76% при пациентите с умерено чернодробно увреждане (Клас В по Child-Pugh),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

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

Тестовите за генотоксичност *in vitro* са отрицателни (тест на Ames, тест за хромозомни аберации), макар че деферазирокс предизвиква образуване на микроядра *in vivo* в костния мозък, но не и в черния дроб, на плъхове без натрупване на желязо в летални дози. Такива ефекти не се наблюдават при плъхове, при които има предварително натрупване на желязо. Деферазирокс не се е оказал канцерогенен, при приложение на плъхове при едно 2-годишно проучване и трансгенни p53+/- хетерозиготни мишки при едно 6-месечно проучване.

Потенциалът за токсичност към репродуктивните функции е оценен при плъхове и зайци. Деферазирокс не е бил тератогенен при плъхове, но е довел до повишена честота на пропусци в



скелета и до мъртви раждания при прилагане във високи дози, оказали се силно токсични за женските при които не е имало свръхнатрупване на желязо. Деферазирокс няма други ефекти върху фертилитета или репродуктивните възможности.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетка:

Микрокристална целулоза PH 101
Микрокристална целулоза PH 102
Кросповидон (Kollidon ®CL)
Повидон K30
Полоксамер 188
Колоиден силициев диоксид
Магнезиев стеарат

Филмово покритие:

Опадрай II Синьо 85F20578 (Поливинил алкохол, полиетилен гликол 3350, титанов диоксид, талк, FD&C синьо #2 / Индигокармин алуминиев лак, жълт железен оксид (172)
Кросповидон (Kollidon ®CL-SF)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25 °C
Да се съхранява в оригиналната опаковка.
Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Филмираните таблетки са опаковани в прозрачни блистери от PVC/PE/PVDC/алуминиево фолио.

Зиадекс 360 mg се предлага в картонена опаковка, съдържаща 30 филмирани таблетки (3 блистера).

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Нобел Фарма ЕООД
Околовръстен път 36,
София 1415, България
Тел: 02/962 62 80
факс: 02/962 90 36
Ел.поща: info@nobelpharma.bg



8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег.№ 20210153

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

Дата на първо разрешаване: 04.06.2021 г.

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

07/2024

