

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20210166
Разрешение №	16-07-2026
BG/MA/MP -	72438
Одобрение №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ферупантил 180 mg филмирани таблетки
Ferupantil 180 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Ферупантил 180 mg филмирани таблетки:

Всяка филмирана таблетка съдържа 180 mg деферазирокс (deferasirox).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Ферупантил 180 mg филмирани таблетки:

Синя, елипсовидна, двойноизпъкнала филмирана таблетка без делителна черта, със скосени ръбове, с надпис „NVR“ от едната страна и „180“ върху лек наклон нагоре между две релефни извити линии от другата страна. Размери: приблизително 14 x 5,5 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ферупантил 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.

Ферупантил 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 на и над 2 години.

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Ферупантил трябва да се започва и поддържа от лекари с опит в лечението на хронично свръхнатрупване на желязо.



Дозировка

Трансфузионното натоварване с желязо и таласемичните синдроми, които не зависят от трансфузии, изискват различни дозови режими. Всички лекари, които възнамеряват да предписват Ферупантил, трябва да се уверят, че са получили и са запознати с обучителните материали за лекари (Ръководство за медицински специалисти, което включва и контролен списък на лекаря).

Свърхнатрупване на желязо поради трансфузия

Дозите (в mg/kg) трябва да се изчисляват и закръглят към най-близката разфасовка на таблетките.

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).

Поради различните фармакокинетични профили е необходима с 30% по-ниска доза от Ферупантил филмирани таблетки в сравнение с препоръчаната доза за деферазирокс диспергиращи се таблетки (виж раздел 5.1).

Начална доза

Препоръчва се лечението да започне след трансфузия на приблизително 20 единици (около 100 ml/kg) еритроцитна маса (ЕМ) или когато има клинични данни за наличие на хронично свръхнатрупване на желязо (напр. серумен феритин >1 000 µg/l) (виж Таблица 1).

Таблица 1. Препоръчителни начални дози при свръхнатрупване на желязо

Препоръчителна начална доза			
Серумен феритин		Пациенти	Препоръчителна начална доза
>1 000 µg/l	или	Пациенти, които вече са получили приблизително 20 единици (около 100 ml/kg) еритроцитна маса (ЕМ).	14 mg/kg/ден
Алтернативни начални дози			
Пациенти			Алтернативна начална доза
Пациенти, които не се нуждаят от намаляване на нивата на желязо в организма и които получават <7 ml/kg/месечно еритроцитна маса (ЕМ) (приблизително <2 единици/месечно за възрастен). Отговорът на пациента трябва да се наблюдава и да се обмисли увеличаване на дозата, ако не се постигне достатъчна ефективност.			7 mg/kg/ден
Пациенти, които се нуждаят от намаляване на повишените нива на желязо в организма и които получават >14 ml/kg/месечно еритроцитна маса (ЕМ) (приблизително >4 единици/месечно за възрастен).			21 mg/kg/ден
Пациенти, които са добре контролирани с дефероксамин.			Една трета от дозата на дефероксамин *
<i>* Началната доза трябва да бъде числено една трета от дозата на дефероксамин (напр. пациент, който получава 40 mg/kg/ден дефероксамин 5 дни в седмицата [или еквивалентно], може да бъде прехвърлен на начална дневна доза от 14 mg/kg/ден Ферупантил филмирани таблетки. Когато това води до дневна доза под 14 mg/kg, отговора на пациента трябва да се наблюдава и да се обмисли увеличаване на дозата, ако не се постигне достатъчна ефективност (виж точка 5.1).</i>			



Коригиране на дозата

Препоръчва се серумният феритин да се проследява всеки месец и дозата на Ферупантил да се променя, ако е необходимо, на всеки 3 до 6 месеца въз основа на тенденцията в серумния феритин (вж. таблица 2). Промените в дозата могат да се правят на стъпки от 3,5 до 7 mg/kg/ден и трябва да са съобразени с отговора на пациента и терапевтичните цели (поддържане или понижение на количеството желязо).

Таблица 2 Препоръчителни корекции на дозата при трансфузионно свръхнатрупване на желязо

Серумен феритин (месечно мониториране)	Препоръчителна корекция на дозата
Постоянно >2 500 µg/l и без тенденция към намаляване с времето	Увеличавайте дозата на всеки 3 до 6 месеца на стъпки от 3,5 до 7 mg/kg/ден. Максимално допустимата доза е 28 mg/kg/ден. Ако при дози до 21 mg/kg/ден се постига много слаб контрол на хемосидерозата, допълнително увеличение (до максимум 28 mg/kg/ден) може да не доведе до задоволителен контрол и трябва да се обмислят алтернативни терапевтични възможности. Ако при дози над 21 mg/kg/ден не се постига задоволителен контрол, лечението с такива дози не трябва да се поддържа и трябва да се обмислят алтернативни възможности за лечение, когато това е възможно.
>1 000 µg/l, но постоянно ≤2 500 µg/l с тенденция към намаляване с времето	Намалявайте дозата на всеки 3 до 6 месеца на стъпки от 3,5 до 7 mg/kg/ден при пациенти, лекувани с дози >21 mg/kg/ден, докато се достигне целевото ниво от 500 до 1 000 µg/l.
500 до 1 000 µg/l (целеви диапазон)	Намалявайте дозата на стъпки от 3,5 до 7 mg/kg/ден на всеки 3 до 6 месеца, за да поддържате нивата на серумен феритин в целевия диапазон и да минимизирате риска от свръхобразуване на хелати.
Постоянно <500 µg/l	Обмислете прекъсване на лечението (вж. точка 4.4).

Наличието на дългосрочни данни за ефикасност и безопасност от клинични проучвания с диспергиращи се таблетки деферазирокс, използвани в дози над 30 mg/kg (еквивалентно на 21 mg/kg при приложение като филмирани таблетки), е ограничено към настоящия момент (264 пациенти, проследени средно за 1 година след увеличаване на дозата). Дози над 28 mg/kg/ден не се препоръчват, тъй като има ограничен опит с прилагането на такива дози (вж. точка 5.1).

Синдроми на трансфузионно-независима таласемия

Хелатираща терапия трябва да се започне само ако има доказателства за свръхнатрупване на желязо (концентрация на желязо в черния дроб [КЖЧД] ≥5 mg Fe/g сухо тегло [с.т.] или серумен феритин трайно >800 µg/l). КЖЧД е предпочитан метод за определяне на свръхнатрупването 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 (вж. точка 4.4).

Поради различните фармакокинетични профили е необходима с 30% по-ниска доза от Ферупантил филмирани таблетки в сравнение с препоръчителната доза за диспергиращите се таблетки деферазирокс (вж. точка 5.1).

Начална доза

Препоръчителната начална дневна доза на Ферупантил филмирани таблетки при пациенти със синдром на трансфузионно-независима таласемия е 7 mg/kg телесно тегло/ден.

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). Препоръчителните корекции на дозата при синдроми на таласемия, независими от кръвопреливане, са обобщени в Таблица 3.

Таблица 3 Препоръчителни корекции на дозата при синдроми на трансфузионно-независима таласемия

Серумен феритин (месечно мониториране)		Концентрация на желязо в черния дроб (КЖЧД)*	Препоръчителна корекция на дозата
Постоянно >2 000 µg/l и без тенденция към намаляване	или	≥7 mg желязо/g сухо тегло	Увеличавайте дозата на всеки 3 до 6 месеца на стъпки от 3,5 до 7 mg/kg/ден, ако пациентът понася добре лекарствения продукт. Максимално допустимата доза е 14 mg/kg/ден за възрастни пациенти и 7 mg/kg/ден за педиатрични пациенти. Дози над 14 mg/kg/ден не се препоръчват, тъй като няма опит с прилагането на такива дози при пациенти със синдроми на таласемия, независими от кръвопреливане.
≤2 000 µg/l	или	<7 mg желязо/g сухо тегло	Намалявайте дозата на всеки 3 до 6 месеца на стъпки от 3,5 до 7 mg/kg/ден до достигане на доза от 7 mg/kg/ден (или по-ниска) при пациенти, лекувани с дози >7 mg/kg/ден.
<300 µg/l	или	<3 mg желязо/g сухо тегло	Лечението трябва да бъде прекратено, след като се постигне задоволително ниво на желязо в организма.
Няма налични данни за повторно лечение на пациенти, при които има отново натрупване на желязо след постигане на задоволително ниво на желязо в организма, поради което повторно лечение не може да бъде препоръчано.			
*КЖЧД е предпочитаният метод за определяне на свръхнатрупване на желязо.			

При педиатрични и възрастни пациенти, при които не е оценена концентрацията на желязо в черния дроб (КЖЧД) и серумният феритин е ≤2 000 µg/l, дозата на Ферупантил филмирани таблетки не трябва да надвишава 7 mg/kg/ден.

Специални популации

Старческа възраст (≥65-годишна възраст)

Препоръките за дозиране при пациенти в напреднала възраст са същите като описаните по-горе. В хода на клиничните проучванияр 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 трансфузионно-независима таласемия:

При педиатрични пациенти със синдроми на трансфузионно-независима таласемия дозата на Ферупантил филмирани таблетки не трябва да превишава 7 mg/kg/ден. При тези пациенти внимателното следене на КЖЧД и серумния феритин е от съществена важност, за да се избегне свръхобразуване на хелати (вж. точка 4.4). В допълнение към месечното определяне на серумния феритин е необходимо на всеки три месеца проследяване на КЖЧД, когато серумния феритин е $\leq 800 \mu\text{g/l}$.

Деца от раждането до 23 месеца:

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

Пациенти с бъбречно увреждане

Ферупантил 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

Ферупантил не се препоръчва при пациенти с тежко чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh). При пациенти с умерено чернодробно увреждане (клас В по Child-Pugh) дозата трябва да се намали значително, след което постепенно да се увеличи до 50% от препоръчителната доза на лечение за пациенти с нормална чернодробна функция (вж. точки 4.4 и 5.2) и Ферупантил 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 вода. За пациенти, които не могат да погълнат цели таблетки, филмираните таблетки могат да бъдат смачкани и прилагани чрез разпръскване на пълната доза върху мека храна, напр. кисело мляко или ябълков сос (пюрирана ябълка). Дозата трябва да се консумира незабавно и напълно и да не се съхранява за бъдеща употреба.

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

4.3 Противопоказания

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

Комбинацията с други видове желязо-хелатираща терапия, 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 определения, 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 понижение 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, влошаването на бъбречната функция е довело до бъбречна недостатъчност, изискваща 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 пациенти, които получават като съпътстваща терапия лекарства, които потискат бъбречната функция и при пациентите, които получават високи дози деферазирокс и/или по-редки кръвопреливания (<7 ml/kg/месец еритроцитна маса или <2 единици/месец при възрастни). Въпреки че в хода на клиничните проучвания при увеличаване на дозата деферазирокс диспергиращи се таблетки над 30 mg/kg не се наблюдава нарастване на бъбречните нежелани събития, повишаване на риска от възникване на бъбречни нежелани събития при деферазирокс филмирани таблетки в дози над 21 mg/kg не може да се изключи.

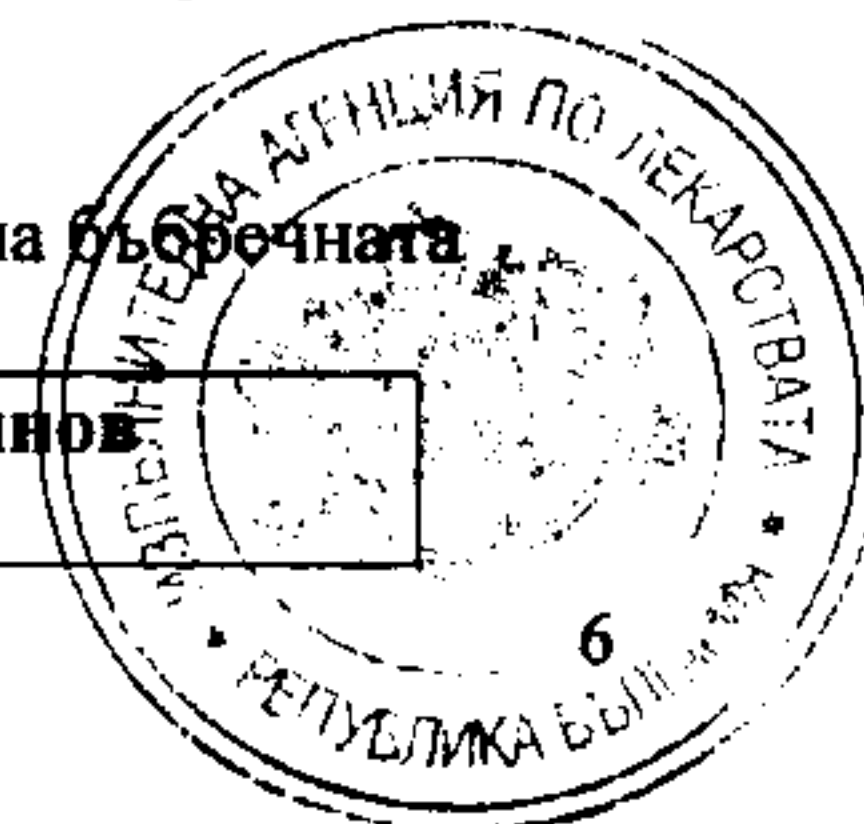
Препоръчва се серумният креатинин да бъде оценен двукратно преди започване на терапията. **Серумният креатинин, креатининовият клирънс** (изчислени по формулата на Cockcroft-Gault или по MDRD формулата при възрастни или по формулата на Schwartz при деца) и/или плазмените нива на цистатин С трябва да се проследяват преди започване на терапията, **ежеседмично през първия месец след започване или промяна на терапията с Ферупантил (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 с Ферупантил.

В постмаркетинговия период има съобщения за случаи на тежка форма на бъбречна тубулопатия (като синдром на Fanconi) и бъбречна недостатъчност, свързани с промени в съзнанието в контекста на хиперамиемична енцефалопатия при пациенти, лекувани с деферазирокс, предимно при деца. Препоръчва се да се има предвид възможността за възникване на хиперамиемична енцефалопатия и да се измерват нивата на амоняк при пациенти, развиващи необясними промени в психичния статус докато са на лечение с Ферупантил.

Таблица 4. 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 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	Веднъж седмично Веднъж месечно
Намаляване на дневната доза с 7 mg/kg/ден (филмирани таблетки), ако следните показатели за оценка на бъбречната функция се наблюдават при две последователни визити и не могат да се свържат с други причини			
Възрастни пациенти	>33% над средните стойности преди започване на лечението	и	Понижение <ДГН* (<90 ml/min)
Педиатрични пациенти	>за съответната възраст ГГН**	и/или	Понижение <ДГН* (<90 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 (изследване 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, аминокиселиноурия (проследяване при нужда).

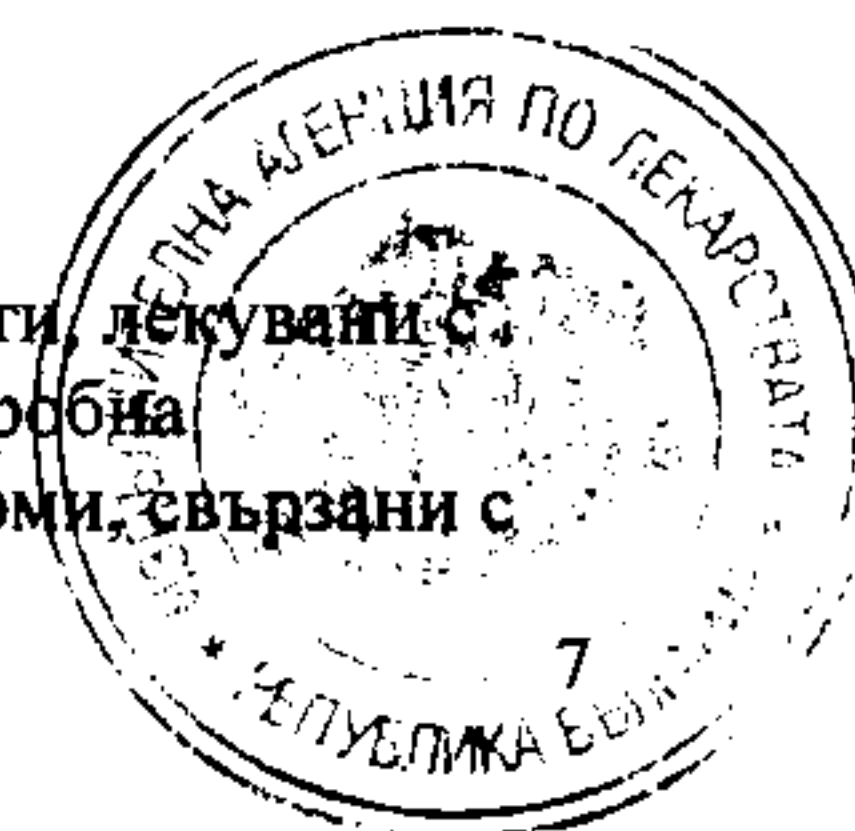
Бъбречна тубулопатия се съобщава предимно при деца и юноши с бета-таласемия, лекувани с Ферупантил.

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 трайно отклонение 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, част от които са с летален изход. Могат да възникнат тежки форми, свързани с



промени в съзнанието в контекста на хиперамониемична енцефалопатия при пациенти, лекувани с деферазирокс, особено при деца. Препоръчва се да се има предвид възможността за възникване на хиперамониемична енцефалопатия и да се измерват нивата на амоняка при пациенти, развиващи необясними промени в психичния статус, докато са на лечение с Ферупантил. 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. Повечето от съобщенията за възникнала чернодробна недостатъчност са свързани с пациенти със значителен брой съпътстващи заболявания, включително предшествващи хронични чернодробни състояния (включително цироза и хепатит С) и полиорганна недостатъчност. Не може да се отхвърли значението на деферазирокс като допринасящ или влошаващ състоянието фактор (вж. точка 4.8).

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, Ферупантил 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.

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

Таблица 5. 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, аминокацидурия)	Според нуждите.
Серумни трансаминази, 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 полово 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 Ферупантил могат да бъдат ограничени и да не превъзхождат рисковете. Вследствие на това, не се препоръчва лечение с Ферупантил 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 трансфузионно-независима таласемия са много ограничени (вж. точка 5.1). Вследствие на това, терапията с Ферупантил 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, Ферупантил 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 стомашно-чревния 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 със стомашно-чревна перфорация. Също така, има съобщения за случаи на фатални стомашно-чревни хеморагии, особено при пациенти в старческа възраст със злокачествени хематологични заболявания и/или нисък брой на тромбоцитите. По време на лечението с Ферупантил лекуващите лекари и пациентите трябва да бъдат бдителни за признаци и симптоми на стомашно-чревна язва или кървене от страна на стомашно-чревния тракт. В случай на стомашно-чревна язва или кървене, лечението с Ферупантил трябва да се прекрати и да се започне своевременно допълнително изследване и лечение. Необходимо е повишено внимание при пациенти, които приемат Ферупантил едновременно с вещества с изявен улцерогенен потенциал, като НСВПС, 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 с Ферупантил 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, последвано 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 (ТКНР), включително синдром на Stevens-Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (ТЕН) и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), които могат да бъдат животозастрашаващи или летални. Ако се подозира ТКНР, Ферупантил 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.

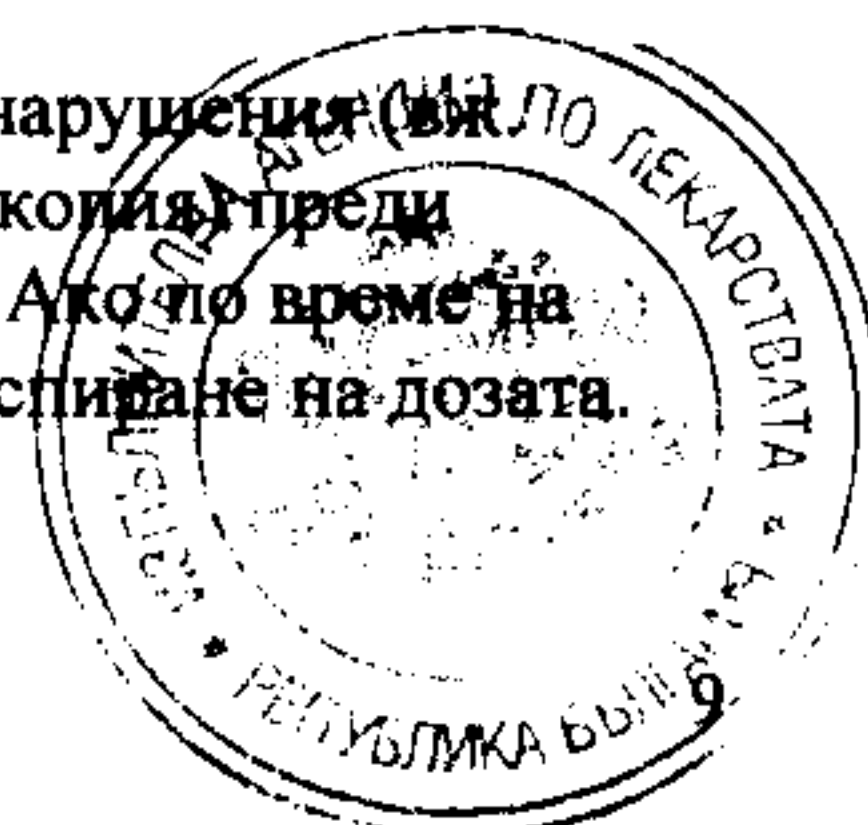
Реакции на свръхчувствителност

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 Ферупантил 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 зрителни (потъмняване 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 има предвид 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, допринасяща 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 ежемесечно проследяване на серумния феритин, за да се оцени отговора на пациента към терапията и да се избегне свръхобразуване на хелати (вж. точка 4.2). Препоръчва се намаляване на дозата или по-внимателно проследяване на бъбречната и чернодробната функция и на нивата на серумния феритин, по време на лечението с високи дози и когато нивата на серумния феритин са близки до таргетните граници. Ако серумният феритин спада трайно под 500 µg/l (при свръхнатрупване на желязо поради трансфузия) или под 300 µg/l (при синдроми на трансфузионно-независима таласемия), трябва да се обмисли спиране на лечението.

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

В три 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 с Ферупантил 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%) когато се приема с храна богата на мазнини. Ферупантил филмирани таблетки трябва да се приемат на гладно или с лека храна, за предпочитане по едно и също време всеки ден (вж. точки 4.2 и 5.2).

Средства, които могат да понижат системната експозиция на Ферупантил

Метаболизмът на деферазирокс зависи от UGT ензимите. В проучване при здрави доброволци едновременното 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, едновременното прилагане на Ферупантил с мощен UGT индуктор (напр. рифампицин, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, ритонавир) може да доведе до понижаване на ефикасността на Ферупантил. Серумният феритин на пациента трябва да се проследява по време и след комбинацията и дозата на Ферупантил 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 едновременното приложение на деферазирокс диспергиращи се таблетки и мидазолам (субстрат на CYP3A4) води до намаляване на експозицията на мидазолам със 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 (напр. 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 дневно, диспергиращи се таблетки) и репаглинид, CYP2C8 субстрат, прилаган в еднократна доза от 0,5 mg, повишава AUC с 2,3 пъти (90% CI [2,03-2,63]) и C_{max} с 1,6 пъти (90% CI [1,42-1,84]) за репаглинид. 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 взаимодействие между деферазирокс и други субстрати на CYP2C8 като паклитаксел.

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

В проучване при здрави доброволци едновременно прилагане на деферазирокс като инхибитор на CYP1A2 (многократно прилагане в доза от 30 mg/kg/ден, 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 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.

Друга информация

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

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 стомашно-чревна токсичност (вж. точка 4.4). Едновременното прилагане на деферазирокс с антикоагуланти може също така да повиши риска от стомашно-чревен кръвоизлив. Необходимо е внимателно клинично проследяване при комбиниране на деферазирокс с тези вещества.

Съпътстващото прилагане на деферазирокс и бусулфан води до повишаване на експозицията на бусулфан (AUC), но механизмът на взаимодействието остава неясен. Ако е възможно, трябва да се оцени фармакокинетиката (AUC, клирънс) на тест-доза бусулфан, за да може да се адаптира 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.

Като предпазна мярка се препоръчва Ферупантил да не се използва по време на бременност, освен в случай на категорична необходимост.



Ферупантил 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 Ферупантил.

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 Ферупантил.

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

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-честите реакции, съобщавани по време на хронично лечение с деферазирокс диспергиращи се таблетки при възрастни пациенти и деца, включват стомашно-чревни нарушения (основно 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 чернодробните трансаминази. Препоръчва се редовно проследяване на бъбречните и чернодробните показатели. Слуховите (понижен слух) и зрителните (потъмняване на лещата) нарушения не са чести и се препоръчват ежегодни прегледи (вж. точка 4.4).

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

Таблично представяне на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са подредени по-долу съобразно следната конвенция:

много чести ($\geq 1/10$)

чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$)

редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$)

много редки ($< 1/10\,000$)

с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.



Таблица 6.

Нарушение на кръвта и лимфната система	
С неизвестна честота	Панцитопения ¹ , тромбоцитопения ¹ , агравирание на 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	Неврит на зрителния нерв
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	Стомашно-чревен кръвоизлив, стомашна язва (включително множествени язви), язва на дванадесетопръстника, гастрит
Редки	Езофагит
С неизвестна честота	Стомашно-чревна перфорация ¹ , остър панкреатит ¹
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)
С неизвестна честота	Синдром на Stevens-Johnson ¹ , хиперсензитивен васкулит ¹ , уртикария ¹ , еритема мултиформе ¹ , алоpecia ¹ , токсична епидермална некролиза (ТЕН) ¹
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Много чести	Повишен креатинин в кръвта
Чести	Протеинурия
Нечести	Бъбречна тубулопатия ² (придобит синдром на Fanconi), глюкозурия
С неизвестна честота	Остра бъбречна недостатъчност ^{1,2} , тубулоинтерстициален нефрит ¹ , нефролитиаза ¹ , бъбречна тубулна некроза ¹
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Нечести	Пирексия, оток, умора



¹Нежелани 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 към лекарствения продукт.

²Съобщават се тежки форми, свързани с промени в съзнанието, в контекста на хиперамниемична 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 се съобщава за случаи на чернодробна недостатъчност, понякога фатална (вж. точка 4.4). Има постмаркетингови съобщения за случаи на метаболитна ацидоза. Болшинството от пациентите са имали бъбречни нарушения, бъбречна тубулопатия (синдром на Fanconi) или диария, или 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 желязо-хелатиращи терапии, при пациенти, лекувани с деферазирокс, нечесто се наблюдават загуба на слух за високите честоти и помътняване на лещата (ранна катаракта) (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, лекувани с деферазирокс диспергиращи се таблетки в две рандомизирани клинични проучвания и четири отворени проучвания, с продължителност до пет години, се наблюдава средно понижение на креатининовия клирънс с 13,2% при възрастните пациенти (95% CI: -14,4% до -12,1%; n=935) и 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 понижение в средния креатининов клирънс.

Клинично проучване при пациенти със синдроми на трансфузионно-независима таласемия

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

Педиатрична популация

В три клинични проучвания растежът и половото развитие на педиатричните пациенти, лекувани с деферазирокс в продължение на 5 години, не са се повлияли (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 чрез национална система за съобщаване: Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Ранните признаци на остро предозиране са прояви от страна на храносмилателната система като коремна болка, диария, гадене и повръщане. Съобщават се чернодробни и бъбречни нарушения, включително случаи на повишаване на чернодробните ензими и креатинина, които претърпяват обратно развитие след преустановяване на лечението. Приложена по погрешка еднократна доза от 90 mg/kg е довела до синдром на Fanconi, който е отзвучал след лечение.

Липсва специфичен антидот на 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: Всички други терапевтични продукти, желязо хелитиращи 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

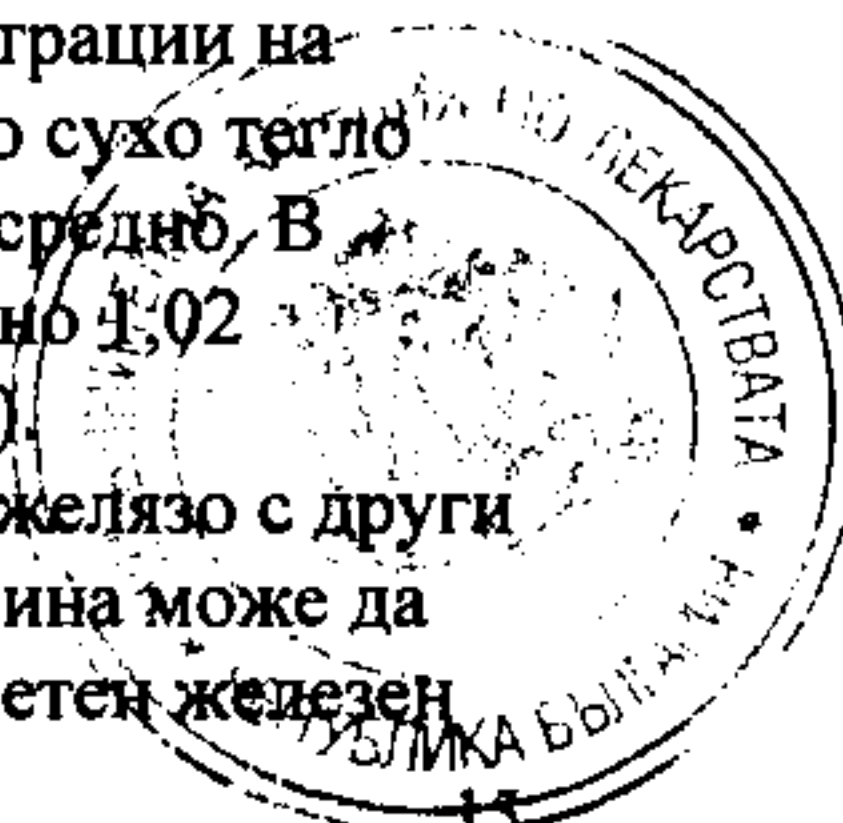
При едно метаболитно проучване на желязното равновесие при възрастни пациенти с таласемия със свръхнатрупване на желязо, деферазирокс в дневни дози от 10, 20 и 40 mg/kg (диспергиращи се таблетки) индуцира средна нетна екскреция съответно на 0,119, 0,329 и 0,445 mg Fe/kg телесно тегло/ден.

Клинична ефикасност и безопасност

Проведени са изпитвания за клинична ефикасност с деферазирокс диспергиращи се таблетки (наричан по-долу 'деферазирокс'). В сравнение с диспергиращата се таблетна форма на деферазирокс, дозата на филмираните таблетки деферазирокс е с 30% по-ниска, като се закръгля до най-близката цяла таблетка (вж. точка 5.2).

Деферазирокс е изследван при 411 възрастни (на възраст ≥ 16 години) и 292 педиатрични пациенти (на възраст от 2 до <16 години) с хронично свръхнатрупване на желязо поради кръвопреливания. От педиатричните пациенти 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 [МДС], синдром на Diamond-Blackfan, апластична анемия и други много редки анемии).

Ежедневното лечение с деферазирокс диспергиращи се таблетки в дози от 20 и 30 mg/kg за една година при често трансфузирани възрастни пациенти и педиатрични пациенти с бета-таласемия води до понижение на показателите за желязо 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 -926 $\mu\text{g/l}$ 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 (диспергиращи се таблетки) за една година може да поддържат нивата на чернодробното желязо и серумния феритин и да индуцират нетен желязен



баланс при пациентите, получаващи редки преливания или обменни преливания. Серумният феритин, оценен чрез ежемесечно проследяване, отразява промените в концентрациите на чернодробното желязо, което показва, че тенденциите в серумния феритин може да се използват за проследяване на отговора към терапията. Ограничените клинични данни (29 пациенти с нормална сърдечна функция в началото) с MRI показват, че лечението с деферазирокс 10-30 mg/kg/ден (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 диспергиращи се таблетки спрямо дефероксамин в анализа на общата група пациенти. От post-hoc анализа на това проучване изглежда, че в подгрупата на пациентите с чернодробни концентрации на желязото ≥ 7 mg Fe/g с.т., лекувани с деферазирокс 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 с.т., лекувани с деферазирокс 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 с 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 диспергиращи се таблетки.

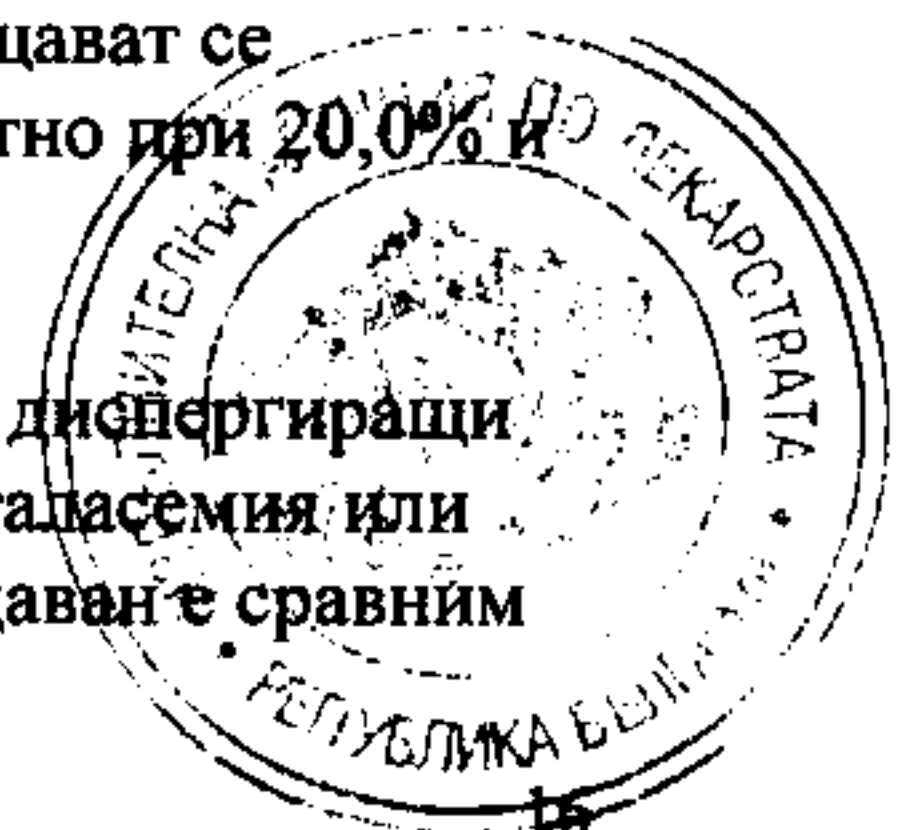
От предклиничните и клинични проучвания изглежда, че деферазирокс диспергиращи се таблетки може да е толкова активен, колкото дефероксамин, когато се използва в дозово съотношение 2:1 (т.е. доза на деферазирокс диспергиращи се таблетки, която числено е наполовина от дозата на дефероксамин). За деферазирокс филмирани таблетки може да се вземе предвид дозово съотношение 3:1 (т.е. доза на 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 с.т. с различни видове редки анемии или сърповидно-клетъчна анемия, деферазирокс 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.

Проведено е плацебо-контролирано, рандомизирано проучване при 225 пациенти с МДС (Нисък/Междинен-1 риск) и свръхнатрупване на желязо поради трансфузия. Резултатите от проучването предполагат, че деферазирокс оказва положително влияние върху преживяемостта без събития (ПБС, съставна крайна точка, включваща нелетални сърдечни или чернодробни събития) и нивата на серумния феритин. Профилът на безопасност съответства на този в предшестващи проучвания при възрастни пациенти с МДС.

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

В проучване за оценка на безопасността на деферазирокс филмирани таблетки 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 филмираните и диспергиращи се таблетки.



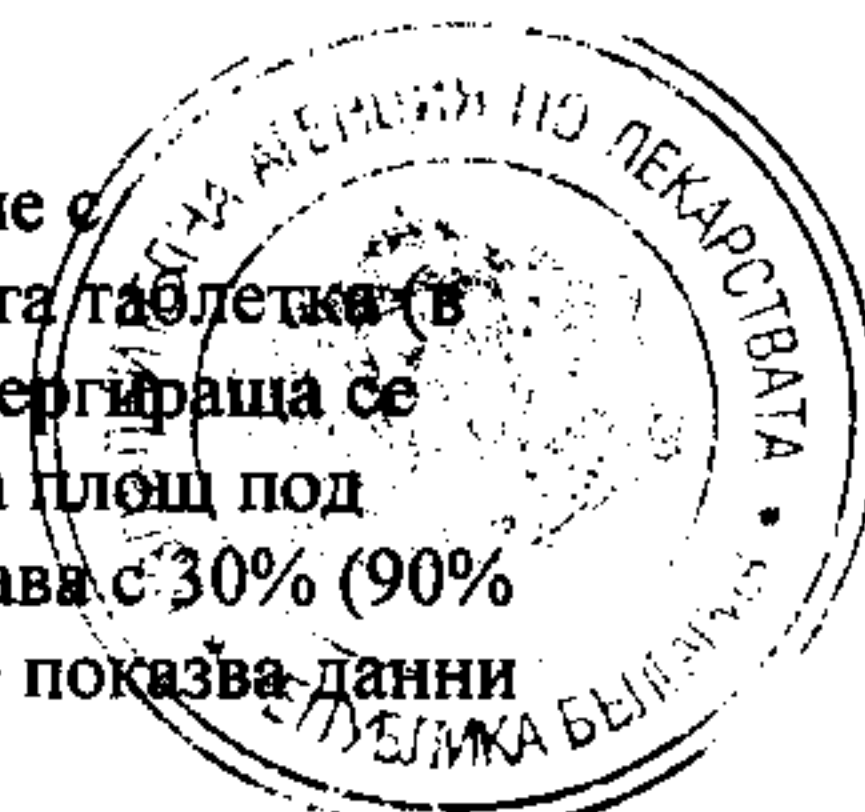
Проведено е открито, рандомизирано 1:1 проучване при 224 педиатрични пациенти на възраст 2 до <18 години с трансфузионно-зависима анемия и свръхнатрупване на желязо, за да се оцени придържане към лечението, ефикасност и безопасност на деферазирокс под формата на гранули в сравнение с лекарствената форма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

При пациенти със синдроми на трансфузионно-независима таласемия и свръхнатрупване на желязо, лечението с деферазирокс диспергиращи се таблетки е оценено в хода на 1-годишно, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване. Проучването сравнява ефикасността на две различни схеми на лечение с деферазирокс диспергиращи се таблетки (начална доза от 5 и 10 mg/kg/ден, 55 пациенти във всяко терапевтично рамо) и лечение с плацебо (56 пациенти). В проучването са включени 145 възрастни и 21 педиатрични пациенти. Първичният показател за ефикасност е промяната в концентрацията на желязото в черния дроб (КЖЧД) 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 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 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 µg/l при пациентите, лекувани с деферазирокс диспергиращи се таблетки (начална доза от 10 mg/kg/ден) и се повишава с 115 µg/l при пациентите, лекувани с плацебо (p<0,001).

В 5-годишно обсервационно проучване, включващо 45 педиатрични пациенти на възраст 10 до <18 години със синдроми на трансфузионно-независима таласемия и свръхнатрупване на желязо, лекувани с деферазирокс, не са установени нови съображения, свързани с дългосрочната безопасност. Анализът на данните от проучването предполага, че деферазирокс не оказва влияние върху растежа или сексуалното развитие в тази възрастова група педиатрични пациенти, но резултатите трябва да се тълкуват с повишено внимание поради ограничения брой пациенти и наличните данни.

5.2 Фармакокинетични свойства

Деферазирокс филмирани таблетки показват по-висока бионаличност, в сравнение с деферазирокс диспергиращи се таблетки. След коригиране на дозата, филмираната таблетка (в количество на активното вещество 360 mg) е еквивалентна на деферазирокс диспергираща се таблетка (в количество на активното вещество 500 mg) по отношение на средната площ под кривата на плазмената концентрация на времето (AUC) на гладно. C_{max} се увеличава с 30% (90% CI: 20,3% - 40,0%); въпреки това клиничният анализ на експозицията/отговора не показва данни за клинично значими ефекти от такова увеличение.



Абсорбция

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

Проучване за ефекта на храната, включващо прилагането на филмирани таблетки на здрави доброволци, приемани на гладно и заедно с храна с ниско съдържание на мазнини (съдържание на мазнини <10% от калориите) или с храна с високо съдържание на мазнини (съдържание на мазнини >50% от калориите) показва, че AUC и C_{max} са леко понижени след приема на храна с ниско съдържание на мазнини (съответно 11% и 16%). След прием на храна с високо съдържание на мазнини, AUC и C_{max} са увеличени (съответно с 18% и 29%). Увеличенията в C_{max} поради промяната в лекарствената форма и поради ефекта на храната с високо съдържание на мазнини може да са кумулативни и поради това 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 главния метаболитен път за деферазирокс с последваща билиарна екскреция. Вероятно е да възникне деконюгиране на глюкуронидите в червата и последваща реабсорбция (ентерохепатален цикъл): в проучване при здрави доброволци прилагането на холестерамин 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 UGT1A3. 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

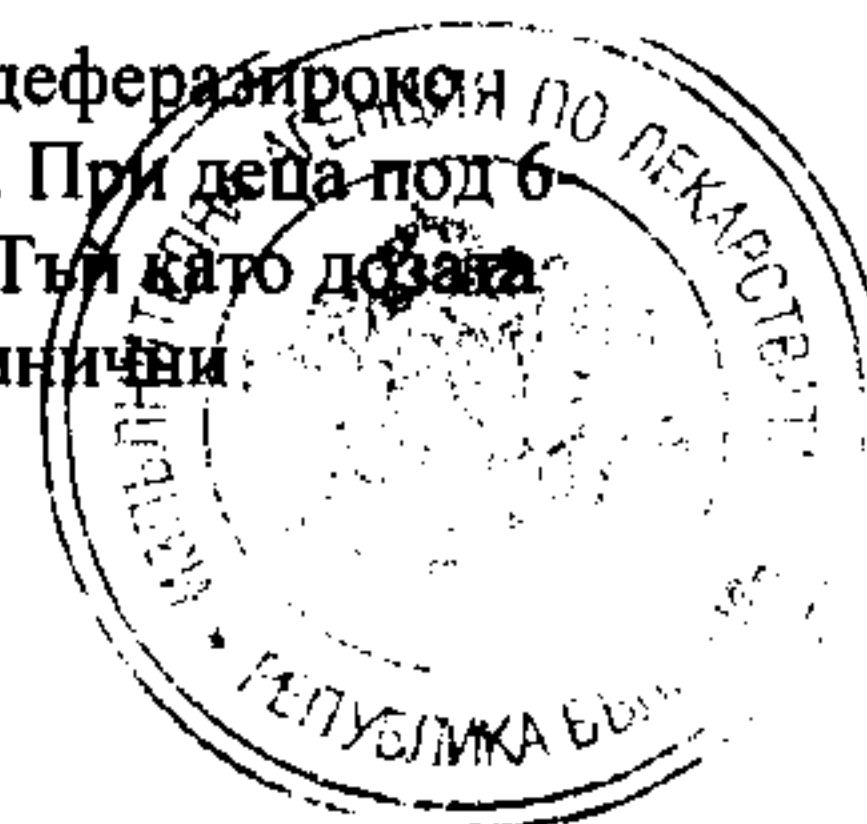
C_{max} и AUC_{0-24h} на деферазирокс се повишават приблизително линейно с дозата при условия на стационарно състояние. При многократно дозиране експозицията нараства с фактор на акумулиране от 1,3 до 2,3.

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 клинични последиствия.

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 последици.

Пациенти в старческа възраст

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

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 диспергиращи се таблетки в доза от 20 mg/kg, средната експозиция е била повишена с 16%, при пациенти с леко чернодробно увреждане (клас А по Child-Pugh) и със 76% при пациентите с умерено чернодробно увреждане (клас В по Child-Pugh), спрямо пациентите с нормална чернодробна функция. Средната C_{max} на деферазирокс при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане е била повишена с 22%. При един пациенти 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.

Изследвания 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 при 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 промени 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

Сърцевина на таблетката:

Целулоза, микрокристална

Кросповидон

Магнезиев стеарат

Повидон

Полоксамер

Силициев диоксид, колоиден безводен

Филмово покритие: Opadry синьо:



Хипромелоза
Титанов диоксид (E171)
Макрогол
Талк
Индигокармин алуминиев лак (E132)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистер от PVC/PVDC//Алуминий
Блистер от PA/AL/PVC//Алуминий

Видове опаковки:

Опаковки от 30, 90, 100, 300 и 300 (групова опаковка от 10x30) филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz d.d.
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Словения

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20210166

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

Дата на първо разрешаване: 16.06.2021
Дата на последно подновяване: 09.06.2026

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

06/2026

