



Σημαντικές Πληροφορίες για Επαγγελματίες Υγείας σχετικά με τη θεραπεία με **Deferasirox/RAFARM®** Deferasirox

Αυτός ο οδηγός παρέχει λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με τη δοσολογία και την παρακολούθηση των ασθενών που λαμβάνουν deferasirox, για την ελαχιστοποίηση βασικών ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένων των σφαλμάτων φαρμακευτικής αγωγής κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ο οδηγός πληροί τους όρους της άδειας κυκλοφορίας και έχει εγκριθεί από την αρμόδια αρχή (Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων).



Παρακαλώ ανατρέξτε στην Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) Deferasirox/RAFARM για περισσότερες λεπτομέρειες. Μπορείτε να βρείτε την ΠΧΠ και στην ιστοσελίδα του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων (ΕΟΦ): <https://services.eof.gr/human-search/home.xhtml> ή με σάρωση του παρακείμενου κωδικού QR:



Πίνακας Περιεχομένων

1. Τι είναι το deferasirox;	4
2. Φαρμακοτεχνική μορφή και τρόπος χορήγησης	5
3. Δοσολογία ανά ένδειξη - σημαντικές διαφορές για την ελαχιστοποίηση της πιθανότητας σφαλμάτων φαρμακευτικής αγωγής	6
3.1 Μη εξαρτώμενα από μετάγγιση σύνδρομα μεσογειακής αναιμίας (NTDT)	6
3.2 Δοσολογία για ασθενείς με χρόνια υπερφόρτωση σίδηρου λόγω μεταγγίσεων	7
4. Ασφάλεια και σημαντικές απαιτήσεις παρακολούθησης	9
4.1 Παρακολούθηση βάρους, ύψους και σεξουαλικής ανάπτυξης σε παιδιατρικούς ασθενείς	9
4.2 Δοσο-εξαρτώμενη αύξηση στην κρεατινίνη ορού	9
4.3 Δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας	11
4.4 Ακουστικές διαταραχές (μείωση ικανότητας ακοής)	11
4.5 Οφθαλμολογικές διαταραχές (θολερότητες του φακού)	12
4.6 Υπερχηλίωση σε ασθενείς με NTDT	12
5. Διακοπή θεραπείας και συστάσεις παρακολούθησης	13
6. Αναφορά ύποπτων ανεπιθύμητων ενεργειών	15

Θεραπευτικές ενδείξεις

Χρόνια υπερφόρτωση με σίδηρο

Το Deferasirox / RAFARM ενδείκνυται για τη θεραπεία της χρόνιας υπερφόρτωσης με σίδηρο λόγω των συχνών μεταγγίσεων αίματος (≥ 7 ml/kg/μήνα συμπυκνωμένων ερυθροκυττάρων) σε ασθενείς με μείζονα β-μεσογειακή αναιμία ηλικίας 6 ετών και άνω.

Το Deferasirox / RAFARM ενδείκνυται επίσης για τη θεραπεία της χρόνιας υπερφόρτωσης με σίδηρο λόγω των μεταγγίσεων αίματος εάν η θεραπεία με δεφεροξαμίνη αντενδείκνυται ή είναι ανεπαρκής στις παρακάτω ομάδες ασθενών:

- σε παιδιατρικούς ασθενείς με μείζονα β-μεσογειακή αναιμία με χρόνια υπερφόρτωση με σίδηρο λόγω των συχνών μεταγγίσεων αίματος (≥ 7 ml/kg/μήνα συμπυκνωμένων ερυθροκυττάρων) ηλικίας από 2 έως 5 ετών
- σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς με μείζονα β-μεσογειακή αναιμία με υπερφόρτωση σιδήρου λόγω μη συχνών μεταγγίσεων αίματος (< 7 ml/kg/μήνα συμπυκνωμένων ερυθροκυττάρων) ηλικίας 2 ετών και άνω
- σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς με άλλους τύπους αναιμίας ηλικίας 2 ετών και άνω.

Μη εξαρτώμενα από μετάγγιση σύνδρομα μεσογειακής αναιμίας (Non-Transfusion-Dependent Thalassaemia (NTDT))

Το Deferasirox / RAFARM ενδείκνυται επίσης για τη θεραπεία της χρόνιας υπερφόρτωσης με σίδηρο που απαιτεί θεραπεία με χηλικό παράγοντα όταν η θεραπεία με δεφεροξαμίνη αντενδείκνυται ή είναι ανεπαρκής σε ασθενείς με μη εξαρτώμενα από μετάγγιση σύνδρομα μεσογειακής αναιμίας ηλικίας 10 ετών και άνω.

Το Deferasirox / RAFARM χορηγείται ως επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο το οποίο είναι διαθέσιμο σε τρεις συγκεντρώσεις: 90 mg, 180 mg, 360 mg.

Άλλα προϊόντα deferasirox μπορεί να είναι διαθέσιμα στο εμπόριο, με διαφορετική μορφή από τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (δισκία διασπειρόμενα, κοκκία):

- Για την αποφυγή σφαλμάτων φαρμακευτικής αγωγής, οι συνταγές πρέπει να προσδιορίζουν τον τύπο του σκευάσματος, τη συνταγογραφούμενη δόση σε mg/kg/ημέρα και την υπολογισμένη δόση ανά ημέρα, με την περιεκτικότητα της επιλεγμένης φαρμακευτικής μορφής.
- Θα πρέπει να συμβουλευέστε τις αντίστοιχες ΠΧΠ για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την επαρκή δοσολογία και τις συνθήκες χορήγησης.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Deferasirox / RAFARM προορίζονται για από του στόματος χρήση και θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με λίγο νερό. Για τους ασθενείς που δεν μπορούν να καταπιούν ολόκληρα δισκία, τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία μπορούν να συνθλίβονται και να χορηγηθούν διασπείροντας την πλήρη δόση πάνω σε μαλακή τροφή, π.χ. γιαούρτι ή σάλτσα μήλου (πολτοποιημένα μήλα). Η δόση θα πρέπει να καταναλώνεται αμέσως και πλήρως, και δεν πρέπει να φυλάσσεται για μελλοντική χρήση.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία θα πρέπει να λαμβάνονται μία φορά την ημέρα κατά προτίμηση την ίδια ώρα κάθε μέρα και μπορεί να λαμβάνονται με άδειο στομάχι ή με ένα ελαφρύ γεύμα.

3.1 Μη εξαρτώμενα από μετάγγιση σύνδρομα μεσογειακής αναιμίας (NTDT)

Συνιστώμενη αρχική δόση deferasirox: 7 mg/kg βάρους σώματος/ημέρα

Δόσεις > 14 mg/kg/ημέρα δεν συστήνονται

Μόνο ένας κύκλος θεραπείας με deferasirox συστήνεται για ασθενείς με NTDT

Παρακολουθήστε τακτικά τη νεφρική και ηπατική λειτουργία και μηνιαία τα επίπεδα φερριτίνης ορού των ασθενών σας για να εξασφαλίσετε την κατάλληλη θεραπεία

Η θεραπεία χηλίωσης θα πρέπει να ξεκινά όταν στοιχειοθετείται υπερφόρτωση σιδήρου (συγκέντρωση σιδήρου στο ήπαρ [LIC] ≥ 5 mg Fe/g ξηρού βάρους [dw] ή φερριτίνη ορού σταθερά >800 µg/l)

Προσοχή πρέπει να δίνεται κατά την διάρκεια θεραπείας χηλίωσης για ελαχιστοποίηση του κινδύνου υπερχηλίωσης σε όλους τους ασθενείς

Deferasirox: Δόση έναρξης και προσαρμογή δόσης για ασθενείς με NTDT

ΕΝΑΡΞΗ deferasirox ^a	ΤΙΤΛΟΠΟΙΗΣΗ ΠΡΟΣ ΤΑ ΠΑΝΩ για την επίτευξη του στόχου όταν είναι απαραίτητο Μηνιαία Παρακολούθηση*	ΤΙΤΛΟΠΟΙΗΣΗ ΠΡΟΣ ΤΑ ΚΑΤΩ για αποφυγή υπερχηλίωσης Μηνιαία Παρακολούθηση*	ΔΙΑΚΟΠΗ της θεραπείας χηλίωσης μόλις ο στόχος επιτευχθεί
7 mg/kg/ημέρα	Αύξηση δόσης κατά 3,5 έως 7 mg/kg/ημέρα έως τη μέγιστη δόση των 14 mg/kg/ημέρα για ενήλικες ασθενείς ^a	Μειώστε τη δόση σε 7 mg/kg/ημέρα ή λιγότερο	Η επανάληψη θεραπείας δεν συνιστάται για ασθενείς με NTDT
LIC ^b ≥ 5 mg Fe/g dw Ή SF σταθερά >800 µg/l	LIC ^b ≥ 7 mg Fe/g dw Ή SF σταθερά >2000 µg/l ^c	LIC ^b <7 mg Fe/g dw Ή SF σταθερά ≤ 2000 µg/l	ΣΤΟΧΟΣ LIC ^b <3 mg Fe/g dw Ή SF σταθερά <300 µg/l

dw: ξηρό βάρος, LIC: συγκέντρωση σιδήρου στο ήπαρ, NTDT: Μη εξαρτώμενα από μετάγγιση σύνδρομα μεσογειακής αναιμίας, SF: φερριτίνη ορού.

^a Δόσεις πάνω από 14 mg/kg δεν συνιστώνται για ενήλικες ασθενείς με NTDT. Σε παιδιατρικούς ασθενείς με NTDT, η δόση δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 7mg/kg. Σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς όπου η LIC δεν έχει αξιολογηθεί και η SF είναι ≤ 2000 µg/l, η δόση δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 7mg/kg.

^b Η LIC είναι η μέθοδος εκλογής του καθορισμού της υπερφόρτωσης σιδήρου.

^c Επιπλέον, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αύξησης της δόσης μόνο εάν ο ασθενής ανέχεται καλά το φαρμακευτικό προϊόν.

3.2 Δοσολογία για ασθενείς με χρόνια υπερφόρτωση σιδήρου λόγω μεταγγίσεων

Συνιστώμενη-αρχική δόση: 14 mg/kg βάρους σώματος/ημέρα

Δόσεις >28 mg/kg/ημέρα δεν συνιστώνται

Παρακολουθήστε τακτικά τη νεφρική και ηπατική λειτουργία και μηνιαία τα επίπεδα φερριτίνης ορού των ασθενών σας για να εξασφαλίσετε την κατάλληλη θεραπεία

Προσοχή πρέπει να δίνεται κατά τη διάρκεια θεραπείας χηλίωσης για ελαχιστοποίηση του κινδύνου υπερχηλίωσης σε όλους τους ασθενείς

Deferasirox:

Δόση έναρξης και προσαρμογή δόσης για ασθενείς με υπερφόρτωση σιδήρου λόγω μεταγγίσεων

ΕΝΑΡΞΗ θεραπείας με deferasirox	ΤΙΤΛΟΠΟΙΗΣΗ ΠΡΟΣ ΤΑ ΠΑΝΩ για την επίτευξη του στόχου όταν είναι απαραίτητο Μηνιαία Παρακολούθηση*	ΤΙΤΛΟΠΟΙΗΣΗ ΠΡΟΣ ΤΑ ΚΑΤΩ για αποφυγή υπερχηλίωσης Μηνιαία Παρακολούθηση*	ΔΙΑΚΟΠΗ της θεραπείας χηλίωσης
14 mg/kg βάρους σώματος ανά ημέρα (συνιστώμενη αρχική δόση) 20 U (~100 ml/kg) PRBCs ή SF >1000 μg/l	Αύξηση δόσης κατά 3,5 έως 7 mg/kg/ημέρα μέχρι τη μέγιστη δόση των 28 mg/kg/ημέρα	Μείωση δόσης σε βήματα από 3,5 έως 7 mg/kg/ημέρα όταν SF = 500 με 1000	SF συνεχώς <500 μg/l
7 mg/kg βάρους σώματος ανά ημέρα <7 ml/kg/μήνα PRBCs (~<2 μονάδες/μήνα για έναν ενήλικα)	Αύξηση δόσης κατά 3,5 έως 7 mg/kg/ημέρα μέχρι τη μέγιστη δόση των 28 mg/kg/ημέρα	—	
21 mg/kg βάρους σώματος ανά ημέρα >14 ml/kg/ μήνα PRBCs (~>4 μονάδες/μήνα για έναν ενήλικα)	Αύξηση δόσης κατά 3,5 έως 7 mg/kg/ημέρα μέχρι τη μέγιστη δόση των 28 mg/kg/ημέρα	Μείωση δόσης σε βήματα από 3,5 έως 7 mg/kg/ ημέρα όταν η SF είναι επίμονα ≤2500 μg/l και δείχνει τάση μείωσης στον χρόνο	
Για ασθενείς καλά ελεγχόμενους υπό δεφεροξαμίνη Αρχική δόση deferasirox που είναι αριθμητικά το ένα τρίτο της δόσης δεφεροξαμίνης	Αύξηση δόσης κατά 3,5 έως 7 mg/kg/ημέρα αν η δόση είναι <14 mg/kg βάρους σώματος ανά ημέρα και δεν επιτευχθεί επαρκής αποτελεσματικότητα	Για τους ασθενείς που λαμβάνουν δόσεις >21 mg/kg, μείωση δόσης σε βήματα από 3,5 έως 7 mg/kg/ημέρα όταν η SF είναι επίμονα ≤2500 μg/l και δείχνει τάση μείωσης στον χρόνο	

PRBCs: συμπυκνωμένα ερυθροκύτταρα, SF: φερριτίνη ορού, U: μονάδες

* Συνιστάται η φερριτίνη ορού να παρακολουθείται κάθε μήνα και οι δόσεις του deferasirox να προσαρμόζονται, αν είναι αναγκαίο, κάθε 3 με 6 μήνες βάσει των τάσεων της φερριτίνης ορού.



Παιδιατρικοί ασθενείς με Υπερφόρτωση σιδήρου λόγω μεταγγίσεων

- Οι συνιστώμενες δοσολογίες για τους παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 έως 17 ετών με υπερφόρτωση σιδήρου λόγω μεταγγίσεων είναι οι ίδιες, όπως και για τους ενήλικες ασθενείς. Αλλαγές στο βάρος των παιδιατρικών ασθενών με την πάροδο του χρόνου θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά τον υπολογισμό της δόσης.
- Σε παιδιά με υπερφόρτωση σιδήρου λόγω των μεταγγίσεων αίματος ηλικίας 2 έως 5 ετών, η έκθεση είναι μικρότερη από αυτή των ενηλίκων (βλ. παράγραφο 5.2 της ΠΧΠ). Η συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα μπορεί επομένως να απαιτεί υψηλότερες δόσεις από αυτές που είναι απαραίτητες στους ενήλικες. Ωστόσο, η αρχική δόση πρέπει να είναι ίδια με αυτή των ενηλίκων και κατόπιν να ακολουθεί εξατομικευμένη τιτλοποίηση.
- Συστήνεται η φερριτίνη ορού να παρακολουθείται κάθε μήνα για την αξιολόγηση της ανταπόκρισης του ασθενή στην θεραπεία και για ελαχιστοποίηση του κινδύνου υπερβολικής χηλίωσης.

4

Ασφάλεια και σημαντικές απαιτήσεις παρακολούθησης

4.1 Παρακολούθηση βάρους, ύψους και σεξουαλικής ανάπτυξης σε παιδιατρικούς ασθενείς

Εξετάσεις βάρους, ύψους και σεξουαλικής ανάπτυξης θα πρέπει να διεξάγονται ετησίως σε παιδιατρικούς ασθενείς.

4.2 Δοσο-εξαρτώμενη αύξηση στην κρεατινίνη ορού

Παρακολούθηση κρεατινίνης ορού και κάθαρση κρεατινίνης (Creatinine Clearance (CrCl))

Το deferasirox μπορεί να προκαλέσει σοβαρά νεφρικά προβλήματα, τα οποία μπορεί να είναι θανατηφόρα. Συνιστάται ο διπλός προσδιορισμός της κρεατινίνης ορού πριν την έναρξη της θεραπείας. Η κρεατινίνη ορού, η κάθαρση κρεατινίνης (εκτιμώμενη με τον τύπο Cockcroft-Gault ή MDRD σε ενήλικες και με τον τύπο Schwartz σε παιδιά) ή/και τα επίπεδα της κυστατίνης C στο πλάσμα θα πρέπει να παρακολουθούνται πριν από τη θεραπεία, κάθε εβδομάδα τον πρώτο μήνα μετά την έναρξη ή την τροποποίηση της θεραπείας με deferasirox (περιλαμβανομένης και της μετάβασης από τη μία μορφή στην άλλη) και κατόπιν μηνιαίως.

Μέθοδοι εκτίμησης CrCl

Για την αναφορά σας, παρακάτω δείτε μία σύντομη σφαιρική εικόνα των μεθόδων για την εκτίμηση της CrCl στους ενήλικες και στα παιδιά όταν συνταγογραφείτε deferasirox.

Ενήλικες

Αφού επιλεγεί μια μέθοδος, δεν πρέπει να αλλάζετε ή να εναλλάσσετε τύπους.

■ Cockcroft-Gault

■ MDRD

Παιδιά

■ Τύπος Schwartz

Νεφρική Παρακολούθηση και ενέργειες

	Κρεατινίνη ορού		Κάθαρση κρεατινίνης
Πριν την έναρξη της θεραπείας	Δis (2x)	και	Άπαξ (1x)
Αντενδείκνυται			<60 ml/min
Τον πρώτο μήνα μετά την έναρξη της θεραπείας ή την τροποποίηση της δόσης	Εβδομαδιαίως	και	Εβδομαδιαίως
Μετάπειτα	Μηνιαίως	και	Μηνιαίως
Μείωση της ημερήσιας δόσης κατά 7 mg/kg/ημέρα (μορφή επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων), αν οι ακόλουθες νεφρικές παράμετροι παρατηρηθούν σε δύο διαδοχικές επισκέψεις και δεν μπορούν να αποδοθούν σε άλλα αίτια			
Ενήλικες ασθενείς	>33% πάνω από τη μέση τιμή προ θεραπείας	και	Μειώσεις <LLN (<90 ml/min)
Παιδιατρικοί ασθενείς	> από την ορθή για την ηλικία τιμή ULN	ή/και	Μειώσεις <LLN (<90 ml/min)
Μετά τη μείωση της δόσης, διακόψτε τη θεραπεία, εάν			
Ενήλικες και παιδιατρικοί	Παραμένει >33% πάνω από την μέση τιμή προ θεραπείας	ή/και	Μειώσεις <LLN (<90 ml/min)

Προσαρμογή από ΠΧΠ

LLN: κατώτερο όριο του φυσιολογικού εύρους, ULN: ανώτερο όριο του φυσιολογικού εύρους.

Η θεραπεία μπορεί να αρχίσει ξανά ανάλογα με τις εξατομικευμένες κλινικές συνθήκες.

Μείωση της δόσης ή διακοπή μπορεί επίσης να εξετασθεί αν παρουσιαστούν ανωμαλίες στους δείκτες της λειτουργίας των νεφρικών σωληναρίων ή/και όπως ενδείκνυται κλινικά:

- Πρωτεϊνουρία (ο έλεγχος πρέπει να γίνεται πριν από τη θεραπεία και μετάπειτα μηνιαίως)
- Γλυκοζουρία σε μη διαβητικούς ασθενείς και χαμηλά επίπεδα καλίου, φωσφορικών, μαγνησίου ή ουρικών στον ορό, φωσφατουρία, αμινοξουρία (παρακολούθηση όπως απαιτείται)

Συνιστάται να λαμβάνεται υπόψη η υπεραμμωνιαϊκή εγκεφαλοπάθεια και να μετρώνται τα επίπεδα αμμωνίας, αν οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με deferasirox αναπτύξουν ανεξήγητες αλλαγές της νοτικής κατάστασης, ιδιαίτερα σε παιδιά.

Μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου υπήρξαν αναφορές εμφάνισης μεταβολικής οξέωσης κατά την διάρκεια θεραπείας με deferasirox. Η πλειοψηφία αυτών των ασθενών παρουσίαζε νεφρική δυσλειτουργία και νεφρική σωληναριοπάθεια (σύνδρομο Fanconi) ή διάρροια, ή παθήσεις όπου η διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας είναι γνωστή επιπλοκή. Η διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας θα πρέπει να παρακολουθείται όπως ενδείκνυται κλινικά σε αυτούς τους πληθυσμούς. Διακοπή της θεραπείας με deferasirox θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς που εμφάνισαν μεταβολική οξέωση.

Νεφρική σωληναριοπάθεια έχει κυρίως αναφερθεί σε παιδιά και εφήβους με β-μεσογειακή αναιμία οι οποίοι υποβάλλονται σε θεραπεία με deferasirox. Οι παιδιατρικοί ασθενείς με μεσογειακή αναιμία μπορεί να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για νεφρική σωληναριοπάθεια (ιδιαίτερα μεταβολική οξέωση).

Οι ασθενείς θα πρέπει να παραπέμπονται σε ειδικό νεφρολόγο και θα πρέπει να εξετάζεται η διενέργεια περαιτέρω εξειδικευμένων εξετάσεων (όπως βιοψία νεφρών) εάν παρά τη μείωση της δόσης και τη διακοπή παρουσιασθούν τα ακόλουθα:

- Η κρεατινίνη του ορού παραμένει σημαντικά αυξημένη. Το deferasirox δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία και αντενδείκνυται σε ασθενείς με εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης <60 ml/min
- Επίμονη ανωμαλία σε έναν άλλο δείκτη νεφρικής λειτουργίας (π.χ. πρωτεϊνουρία, σύνδρομο Fanconi).

4.3 Δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας

Σε ασθενείς που λαμβάνουν deferasirox έχουν παρατηρηθεί αυξημένες τιμές σε δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας. Μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ηπατικής ανεπάρκειας, μερικές εκ των οποίων με μοιραία έκβαση. Οι περισσότερες αναφορές ηπατικής ανεπάρκειας αφορούσαν σε ασθενείς με σημαντική συννοσηρότητα συμπεριλαμβανομένων προϋπαρχουσών χρόνιων ηπατικών παθήσεων όπως κίρρωση και ηπατίτιδα C και της πολυοργανικής ανεπάρκειας. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο ρόλος του deferasirox ως επιβαρυντικός παράγοντας ή παράγοντας συνεισφοράς.

Το deferasirox δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Απαιτήσεις παρακολούθησης για εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας

Παρακολούθηση	Συχνότητα
Τρανσαμινάσες ορού Χολερυθρίνη Αλκαλική φωσφατάση	Οι τρανσαμινάσες ορού, η χολερυθρίνη και η αλκαλική φωσφατάση θα πρέπει να ελέγχονται πριν τη θεραπεία κάθε 2 εβδομάδες κατά τον πρώτο μήνα θεραπείας και ακολούθως μηνιαίως.

Εάν υπάρχει μία επίμονη και προοδευτική αύξηση των επιπέδων των τρανσαμινασών ορού, η οποία δεν μπορεί να αποδοθεί σε άλλες αιτίες, το deferasirox θα πρέπει να διακόπτεται. Μετά τον προσδιορισμό της αιτίας των μη φυσιολογικών τιμών των δοκιμασιών της ηπατικής λειτουργίας ή μετά την επιστροφή τους στα φυσιολογικά επίπεδα, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο επανέναρξης της θεραπείας με προσοχή, σε χαμηλότερη δόση με σταδιακή αύξηση της δόσης.

4.4 Ακουστικές διαταραχές (μείωση ικανότητας ακοής)

Έχουν αναφερθεί ακουστικές (μείωση της ικανότητας ακοής) διαταραχές σε ασθενείς υπό θεραπεία με deferasirox, ωστόσο είναι όχι συχνές.

Ακουστικός έλεγχος συνιστάται πριν την έναρξη της θεραπείας και έπειτα σε τακτικά διαστήματα (κάθε 12 μήνες).

Αν παρατηρηθούν διαταραχές κατά τη διάρκεια της θεραπείας, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη μείωση ή διακοπή της δόσης.

Παρακολούθηση	Συχνότητα	Δράση
Ακοής	Ακουστικός έλεγχος συνιστάται πριν την έναρξη της θεραπείας και έπειτα ετησίως	Αν παρατηρηθούν διαταραχές κατά τη διάρκεια της θεραπείας, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη μείωση ή διακοπή της δόσης

4.5 Οφθαλμολογικές διαταραχές (θολερότητες του φακού)

Οφθαλμολογικές διαταραχές (θολερότητες του φακού) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς υπό θεραπεία με deferasirox, ωστόσο είναι όχι συχνές.

Οφθαλμολογικός έλεγχος (συμπεριλαμβανομένης της βυθοσκόπησης) συνιστάται πριν την έναρξη της θεραπείας και έπειτα σε τακτικά διαστήματα (κάθε 12 μήνες).

Αν παρατηρηθούν διαταραχές κατά τη διάρκεια της θεραπείας, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη μείωση ή διακοπή της δόσης.

Παρακολούθηση	Συχνότητα	Δράση
Οφθαλμολογική (συμπεριλαμβανομένης της βυθοσκόπησης)	Οφθαλμολογικός έλεγχος συνιστάται πριν την έναρξη της θεραπείας και έπειτα ετησίως	Αν παρατηρηθούν διαταραχές στην όραση κατά τη διάρκεια της θεραπείας, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη μείωση της δόσης ή διακοπή της θεραπείας

4.6 Υπερχηλίωση σε ασθενείς με NTDT

Θεραπεία χηλίωσης θα πρέπει να ξεκινάει μόνο όταν στοιχειοθετείται υπερ-φόρτωση σιδήρου (LIC ≥ 5 mg Fe/g ξηρού βάρους [dw] ή φερριτίνη ορού σταθερά >800 $\mu\text{g/l}$). Η LIC είναι η προτιμυτέα μέθοδος καθορισμού του φορτίου σιδήρου και θα πρέπει να χρησιμοποιείται κάθε φορά που είναι διαθέσιμη. Θα πρέπει να λαμβάνονται μέτρα κατά την διάρκεια της θεραπείας χηλίωσης για ελαχιστοποίηση του κινδύνου υπερχηλίωσης σε όλους τους ασθενείς. Προτείνεται ένας μόνο κύκλος θεραπείας για ασθενείς με NTDT.

Στους παιδιατρικούς ασθενείς με NTDT, η δόση δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 7 mg/kg/ημέρα. Τα δεδομένα σε παιδιά με NTDT είναι πολύ περιορισμένα. Σε αυτούς τους ασθενείς, είναι απαραίτητη η στενότερη παρακολούθηση του LIC και της φερριτίνης ορού για την αποφυγή υπερχηλίωσης. Επιπλέον της μηνιαίας αξιολόγησης της φερριτίνης ορού, η LIC θα πρέπει να παρακολουθείται κάθε 3 μήνες όταν η φερριτίνη ορού είναι ≤ 800 $\mu\text{g/l}$. Οι συνέπειες της μακροχρόνιας έκθεσης σε αυτούς τους ασθενείς δεν είναι επί του παρόντος γνωστές.

Παρακολούθηση	Συχνότητα	Δράση
Φερριτίνη ορού (SF)	Πριν την θεραπεία και μηνιαίως μετά	Αν η SF <300 $\mu\text{g/l}$, να διακοπεί η θεραπεία
Συγκέντρωση σιδήρου στο ήπαρ (LIC)	Όλοι οι ασθενείς: Πριν την θεραπεία Παιδιατρικοί ασθενείς μόνο: Κάθε 3 μήνες αν η SF είναι ≤ 800 $\mu\text{g/l}$	Αν LIC <3 mg Fe/g dw, να διακοπεί η θεραπεία

Ανατρέξτε στον παρακάτω πίνακα για τις συνθήκες διακοπής της θεραπείας.

Θεώρηση	Συνθήκες διακοπής θεραπείας
SF	Σταθερά <500 μg/l (σε υπερφόρτωση με σίδηρο λόγω μεταγγίσεων) ή <300 μg/l (σε σύνδρομο NTDT)
Κρεατινίνη ορού	Ενήλικες και παιδιά: μετά τη μείωση της δόσης, όταν η κρεατινίνη ορού παραμένει >33% πάνω από τα αρχικά επίπεδα ή/και CrCl <LLN (90 ml/min) - παραπέμψτε επίσης τον ασθενή σε νεφρολόγο και εξετάστε τη διενέργεια βιοψίας
LIC, συγκέντρωση σιδήρου στο ήπαρ, για σύνδρομο NTDT (μέθοδος εκλογής προσδιορισμού της υπερφόρτωσης σιδήρου)	Όταν έχει επιτευχθεί ένα ικανοποιητικό επίπεδο σιδήρου στο σώμα (LIC <3 mg Fe/g dw ή φερριτίνη ορού <300 μg/l), η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται.
Πρωτεϊνουρία	Επίμονη ανωμαλία - παραπέμψτε επίσης τον ασθενή σε νεφρολόγο και εξετάστε τη διενέργεια βιοψίας
Δείκτες λειτουργίας νεφρικών σωληναρίων	Ανωμαλίες στους δείκτες της λειτουργίας των νεφρικών σωληναρίων ή/και όπως ενδείκνυται κλινικά - παραπέμψτε επίσης τον ασθενή σε νεφρολόγο και εξετάστε τη διενέργεια βιοψίας (εξετάστε επίσης τη μείωση της δόσης)
Τρανσαμινάσες ορού (ALT και AST)	Επίμονη και προοδευτική αύξηση των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων
Μεταβολική οξέωση	Ανάπτυξη μεταβολικής οξέωσης
SJS, TEN, ή κάποια άλλη σοβαρή δερματική αντίδραση (πχ. DRESS)	Εάν υπάρχει υποψία για Σοβαρή Δερματική Ανεπιθύμητη Ενέργεια (SCAR): πρέπει να διακόπτεται αμέσως και να μην επαναχορηγείται
Αντιδράσεις υπερευαισθησίας (πχ. αναφυλαξία, αγγειοοίδημα)	Εάν παρουσιασθούν τέτοιες αντιδράσεις: πρέπει να διακόπτεται και να αρχίζει η κατάλληλη ιατρική παρέμβαση. Δεν πρέπει να επαναχορηγείται σε ασθενείς που έχουν παρουσιάσει αντίδραση υπερευαισθησίας εξαιτίας του κινδύνου αναφυλακτικής καταπληξίας
Όραση και ακοή	Διαταραχές κατά τη διάρκεια της θεραπείας (εξετάστε επίσης τη μείωση της δόσης)
Αδικοιολόγητη κυτταροπενία	Ανάπτυξη αδικοιολόγητης κυτταροπενίας

ALT: αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, AST: ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, CrCl: κάθαρση κρεατινίνης, DRESS: αντίδραση στο φάρμακο με πωσνοφιλία και συστηματικά συμπτώματα, LLN: κατώτερο όριο του φυσιολογικού εύρους, NTDT: μη εξαρτώμενα από μετάγγιση σύνδρομο μεσογειακής αναιμίας, SF: φερριτίνη ορού, SJS: σύνδρομο Stevens-Johnson, TEN: τοξική επιδερμική νεκρόλυση.

Ανατρέξτε στον παρακάτω πίνακα για κατάλληλη παρακολούθηση και δείκτες ασθένειας.

	Αρχικά επίπεδα	Τον πρώτο μήνα μετά την έναρξη ή την τροποποίηση της δόσης με deferasirox	Μηνιαίως	Κάθε 3 μήνες	Ετησίως
SF	✓		✓		
LIC ^a	✓			✓ (για παιδιατρικούς ασθενείς με NTDT μόνο, αν η SF είναι ≤800 μg/l)	
Κρεατινίνη ορού	2x	Εβδομαδιαία	✓		
Κάθαρση κρεατινίνης ή/και κυστατίνη C πλάσματος	✓	Εβδομαδιαία	✓		
Πρωτεϊνουρία	✓		✓		
Τρανσαμινάσες ορού, χολερυθρίνη, αλκαλική φωσφατάση	✓	Κάθε 2 εβδομάδες	✓		
Σωματικό βάρος, ύψος και σεξουαλική ανάπτυξη	✓				✓ ^b
Ακουστικός και οφθαλμολογικός έλεγχος (συμπεριλαμβανομένης της βυθοσκόπησης)	✓				✓

LIC: συγκέντρωση σιδήρου στο ήπαρ, SF: φερριτίνη ορού.

^a Για ασθενείς με NTDT, η LIC είναι η μέθοδος εκλογής του καθορισμού της υπερφόρτωσης σιδήρου και θα πρέπει να χρησιμοποιείται κάθε φορά που είναι διαθέσιμη. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με χηλικό παράγοντα θα πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις ώστε να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος υπερχηλίωσης σε όλους τους ασθενείς. Συνιστάται μείωση της δόσης ή συχνότερος έλεγχος της νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας και των επιπέδων φερριτίνης ορού κατά τη διάρκεια περιόδων θεραπείας με υψηλές δόσεις και όταν τα επίπεδα φερριτίνης ορού πλησιάζουν το επιθυμητό εύρος τιμών, για να αποφευχθεί η υπερχηλίωση.

^b Για παιδιατρικούς ασθενείς μόνο.

Τα αποτελέσματα των εξετάσεων για κρεατινίνη ορού CrCl, κυστατίνη C πλάσματος, πρωτεϊνουρία, φερριτίνη ορού, τρανσαμινάσες ορού, χολερυθρίνη και αλκαλική φωσφατάση πρέπει να καταγράφονται και να εξετάζονται τακτικά για τυχόν παρουσία τάσεων. Τα αποτελέσματα θα πρέπει επίσης να σημειώνονται στα διαγράμματα του ασθενούς, μαζί με τα αρχικά επίπεδα πριν από τη θεραπεία για όλες τις εξετάσεις.

Τοπικά στοιχεία επικοινωνίας για αναφορά ύποπτης ανεπιθύμητης ενέργειας

Η αναφορά ύποπτων ανεπιθύμητων ενεργειών είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος.

Παρακαλούνται οι επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν τις ύποπτες ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται σε ασθενείς που λαμβάνουν deferasirox. Είναι σημαντικό να καταγραφεί τόσο η **εμπορική ονομασία** όσο και ο **αριθμός παρτίδας** του προϊόντος που λαμβάνει ο ασθενής. Κατά την αναφορά, παρακαλείσθε να παρέχετε όσο το δυνατόν περισσότερες πληροφορίες, συμπεριλαμβανομένων των πληροφοριών σχετικά με το ιατρικό ιστορικό, οποιαδήποτε συγχορήγηση άλλου φαρμάκου, καθώς και τις ημερομηνίες εμφάνισης και θεραπείας.

Υπενθυμίζεται ότι οι ύποπτες ανεπιθύμητες ενέργειες που συνδέονται με τη χρήση deferasirox αναφέρονται σύμφωνα με το εθνικό σύστημα αυθόρμητων αναφορών στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Τμήμα Ανεπιθύμητων Ενεργειών, με την υποβολή της Κίτρινης Κάρτας με τους εξής τρόπους:

- Ηλεκτρονική υποβολή της Κίτρινης Κάρτας μέσω της ιστοσελίδας του ΕΟΦ <http://www.eof.gr> ή απευθείας στο <https://kitrinikarta.gr>
- Σάρωση, μέσω του «έξυπνου» κινητού σας, του παρακείμενου κωδικού QR, για να μεταβείτε στην ιστοσελίδα <http://www.eof.gr>, για τη συμπλήρωση της «ΚΙΤΡΙΝΗΣ ΚΑΡΤΑΣ».
- Έντυπη μορφή, αποστολή μέσω ταχυδρομείου, ατελώς, στο Τμήμα Ανεπιθύμητων Ενεργειών του ΕΟΦ (Μεσογείων 284, 15562, Χολαργός) τηλέφωνο επικοινωνίας: 213-2040337



Εναλλακτικά, αυτές οι πληροφορίες μπορούν να αναφερθούν στον Κάτοχο Αδείας Κυκλοφορίας όπως παρατίθενται παρακάτω:

RAFARM A.E.B.E.**Κορίνθου 12, 154 51, Νέο Ψυχικό, Αθήνα, Ελλάδα**

Τηλέφωνο επικοινωνίας 24/7: +30 211 1761723

Ηλεκτρονική Διεύθυνση: pharmacovigilance@rafarm.gr

Αριθμός Τηλεομοιοτυπίας: +30 210 6645813

RAFARM A.E.B.E.

Κορίνθου 12, 154 51, Νέο Ψυχικό, Αθήνα, Ελλάδα

T: +30 211 176 1000 | F: +30 210 6776552

E: info@rafarm.gr