

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

RCP adottato dal CHMP il 26.06.2008, in attesa di Decisione della Commissione Europea

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

EXJADE 125 mg compresse dispersibili

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa dispersibile contiene 125 mg di deferasirox.

Questo medicinale contiene lattosio. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa dispersibile

Compresse di colore biancastro, rotonde, piatte, con bordi smussati ed impresso NVR su un lato e J 125 sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

EXJADE è anche indicato per il trattamento del sovraccarico cronico di ferro dovuto a emotrasfusioni quando la terapia con deferoxamina è controindicata o inadeguata nei seguenti gruppi di pazienti:

- in pazienti con altre anemie,
- in pazienti di età compresa tra 2 e 5 anni,
- in pazienti con beta talassemia major con sovraccarico di ferro dovuto a emotrasfusioni non frequenti (< 7 ml/kg/mese di globuli rossi concentrati).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con EXJADE deve essere iniziato e mantenuto da medici esperti nel trattamento del sovraccarico cronico di ferro dovuto a emotrasfusioni. Si raccomanda di iniziare il trattamento dopo la trasfusione di circa 20 unità (circa 100 ml/kg) di globuli rossi concentrati o quando si evidenzia con il monitoraggio clinico la presenza di un sovraccarico cronico di ferro (es. ferritina sierica > 1.000 $\mu\text{g/l}$). Le dosi (in mg/kg) devono essere calcolate e arrotondate alla compressa intera più vicina. ~~EXJADE è disponibile in tre dosaggi (125 mg, 250 mg e 500 mg).~~

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

Dose iniziale

La dose giornaliera iniziale raccomandata di EXJADE è di 20 mg/kg di peso corporeo.

Può essere considerata una dose iniziale giornaliera di 30 mg/kg per i pazienti che necessitano di ridurre livelli corporei elevati di ferro e che stanno anche ricevendo più di 14 ml/kg/mese di globuli rossi concentrati (circa > 4 unità/mese per un adulto).

Può essere considerata una dose iniziale giornaliera di 10 mg/kg per i pazienti che non necessitano di ridurre i livelli corporei di ferro e che stanno anche ricevendo meno di 7 ml/kg/mese di globuli rossi

concentrati (circa <2 unità/mese per un adulto). Si deve controllare la risposta del paziente e se non si ottiene una sufficiente efficacia deve essere preso in considerazione un aumento della dose (vedere paragrafo 5.1)

Per i pazienti già adeguatamente trattati con deferoxamina, potrebbe essere considerata una dose iniziale di EXJADE che sia numericamente pari alla metà della dose di deferoxamina (es. un paziente che riceve 40 mg/kg/die di deferoxamina per 5 giorni la settimana (o equivalente) potrebbe passare ad una dose iniziale giornaliera di 20 mg/kg/die di EXJADE). Quando ciò comporta una dose giornaliera minore di 20 mg/kg di peso corporeo, si deve controllare la risposta del paziente e se non si ottiene una sufficiente efficacia deve essere preso in considerazione un aumento della dose (vedere paragrafo 5.1).

Dose di mantenimento

Si raccomanda di monitorare la ferritina sierica ogni mese e di aggiustare la dose di EXJADE, se necessario, ogni 3-6 mesi, sulla base dell'andamento dei valori della ferritina sierica. Gli aggiustamenti della dose possono essere effettuati in intervalli compresi tra 5 e 10 mg/kg e devono essere adattati alla risposta e agli obiettivi terapeutici del singolo paziente (mantenimento o riduzione del carico di ferro). Non sono raccomandate dosi superiori a 30 mg/kg perché vi è solo un'esperienza limitata con dosi superiori a questo livello. Se la ferritina sierica scende costantemente sotto 500 µg/l, deve essere considerata la possibilità di interrompere il trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Preparazione

EXJADE deve essere assunto una volta al giorno a stomaco vuoto, almeno 30 minuti prima dell'assunzione di cibo, preferibilmente ogni giorno alla stessa ora (vedere paragrafi 4.5 e 5.2). Le compresse vengono disciolte mescolandole in un bicchiere d'acqua o di succo d'arancia o di mela (100-200 ml), fino a ottenere una sospensione fine. Dopo aver ingerito la sospensione, l'eventuale residuo deve essere risospeso in una piccola quantità d'acqua o di succo e ingerito. Le compresse non devono essere masticate né ingerite intere (vedere anche paragrafo 6.2).

Pazienti anziani (>65 anni)

Le raccomandazioni posologiche per i pazienti anziani sono uguali a quelle descritte in precedenza.

Pazienti pediatrici (da 2 a 17 anni)

Le raccomandazioni posologiche per i pazienti pediatrici sono le stesse previste per i pazienti adulti. Il calcolo della dose deve tenere in considerazione le variazioni ponderali dei pazienti pediatrici nel corso del tempo. Nei bambini di età compresa tra 2 e 5 anni, l'esposizione è minore rispetto a quella degli adulti (vedere paragrafo 5.2). Di conseguenza pazienti in questo gruppo di età potrebbero necessitare di dosi maggiori di quelle necessarie negli adulti. Tuttavia la dose iniziale deve essere uguale a quella prevista negli adulti, seguita da una titolazione individuale.

Pazienti con compromissione della funzionalità renale

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

Pazienti con compromissione della funzionalità epatica

EXJADE non è stato studiato nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica e deve essere usato con cautela in tali pazienti. Le raccomandazioni di dosaggio iniziale per pazienti con compromissione della funzionalità epatica sono uguali a quelle sopra descritte. La funzionalità epatica deve essere controllata in tutti i pazienti prima del trattamento e quindi ogni mese (vedere paragrafo 4.4).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

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

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Funzione renale:

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

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

Le cause dell'aumento della creatinina sierica non sono state chiarite. Pertanto si deve porre particolare attenzione al monitoraggio della creatinina sierica in pazienti che stanno ricevendo alte dosi di EXJADE e/o bassa frequenza di emotrasfusioni (<7 mg/kg/mese di globuli rossi concentrati o <2 unità/mese per un adulto).

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

Per i pazienti adulti, la dose giornaliera può essere ridotta di 10 mg/kg se si osserva, in due visite consecutive, un aumento della creatinina sierica di >33% al di sopra della media dei valori misurati prima del trattamento ed una riduzione della clearance della creatinina stimata al di sotto del limite inferiore dell'intervallo di normalità (<90 ml/min) e se ciò non è attribuibile ad altre cause (vedere paragrafo 4.2). Per i pazienti pediatrici, la dose può essere ridotta di 10 mg/kg se la clearance della creatinina stimata scende al di sotto del limite inferiore dell'intervallo di normalità (<90 ml/min.) e/o i livelli della creatinina sierica, in due visite consecutive, aumentano oltre il limite superiore di normalità appropriato per l'età.

Se, dopo una riduzione della dose, nei pazienti adulti e pediatrici si osserva un aumento della creatinina sierica >33% al di sopra della media dei valori misurati prima del trattamento e/o la clearance della creatinina calcolata scende al di sotto del limite inferiore dell'intervallo di normalità, il trattamento deve essere interrotto. Il trattamento può essere ripreso a seconda delle circostanze cliniche individuali.

Particolare attenzione deve essere prestata anche al monitoraggio della creatinina sierica nei pazienti che assumono in concomitanza medicinali che deprimono la funzione renale.

Devono essere eseguiti ogni mese i test della proteinuria. Se necessario, possono essere anche monitorati altri marker della funzione tubulare renale (ad es. glicosuria in pazienti non diabetici e bassi livelli sierici di potassio, di fosfato, di magnesio o urati, fosfaturia, aminoaciduria). La riduzione della dose o l'interruzione del trattamento possono essere considerate se ci sono anomalie nei livelli dei marker della funzione tubulare e/o se clinicamente indicato.

Se, nonostante la riduzione della dose o l'interruzione del trattamento, la creatinina sierica rimane significativamente elevata e se c'è anche una persistente anomalia in un altro marker della funzione renale (per es. proteinuria, Sindrome di Fanconi), il paziente deve essere indirizzato ad un nefrologo, e possono essere considerati ulteriori esami specialistici (come la biopsia renale).

Funzione epatica:

~~EXJADE non è raccomandato in pazienti con grave insufficienza epatica in quanto non è stato studiato in tali pazienti. Il trattamento è stato avviato solo in pazienti con livelli basali di transaminasi epatiche fino a 5 volte il limite superiore della norma (vedere paragrafo 5.2).~~

Nei pazienti trattati con EXJADE si è osservato un innalzamento dei test di funzionalità epatica. In pazienti trattati con EXJADE, dopo la commercializzazione, sono stati riportati casi di insufficienza epatica, alcuni ad esito fatale. La maggior parte dei casi di insufficienza epatica riguardava pazienti con morbilità significative, inclusa preesistente cirrosi epatica. Tuttavia, non è possibile escludere il ruolo di EXJADE come fattore contribuyente o aggravante (vedere paragrafo 4.8).

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

~~EXJADE non è raccomandato in pazienti con grave compromissione epatica in quanto non è stato studiato in tali pazienti. Il trattamento è stato avviato solo in pazienti con livelli basali di transaminasi epatiche fino a 5 volte il limite superiore della norma (vedere paragrafo 5.2).~~

Ulcera ed emorragia a carico del tratto gastrointestinale superiore sono state segnalate in pazienti in trattamento con EXJADE, inclusi bambini e adolescenti. In alcuni pazienti sono state osservate ulcere multiple (vedere paragrafo 4.8). Durante la terapia con EXJADE i medici e i pazienti devono prestare attenzione all'insorgenza di segni e sintomi di ulcerazioni ed emorragie gastrointestinali e iniziare prontamente una valutazione e un trattamento concomitante se si sospetta un evento avverso grave gastrointestinale. Si deve prestare attenzione nei pazienti che assumono EXJADE in combinazione con medicinali che hanno un riconosciuto potenziale ulcerogeno, come i farmaci antinfiammatori non-steroidi, i corticosteroidi, e i bifosfonati orali, e nei pazienti in trattamento con anticoagulanti (vedere paragrafo 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione).

Durante il trattamento con EXJADE possono comparire eruzioni cutanee. Nella maggior parte dei casi le eruzioni cutanee si risolvono spontaneamente. Qualora fosse necessaria l'interruzione del trattamento, il trattamento può essere ripreso dopo la risoluzione dell'eruzione, ad un dosaggio inferiore che potrà poi essere gradualmente aumentato. In casi gravi, la ripresa del trattamento può essere effettuata in associazione alla somministrazione di steroidi per via orale per un breve periodo.

Sono stati segnalati casi di gravi reazioni di ipersensibilità (come anafilassi e angioedema) in pazienti in trattamento con EXJADE, con insorgenza della reazione nella maggior parte dei casi entro il primo mese di trattamento (vedere paragrafo 4.8). Nel caso di insorgenza di tali reazioni, si deve interrompere EXJADE ed istituire un intervento medico appropriato.

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

Si raccomanda di monitorare mensilmente i livelli di ferritina sierica per valutare la risposta del paziente alla terapia (vedere paragrafo 4.2). Se la ferritina sierica scende costantemente al di sotto 500 µg/l, deve essere considerata la possibilità di un'interruzione del trattamento.

I risultati dei test di creatinina sierica, di ferritina sierica e delle transaminasi sieriche devono essere registrati e valutati con regolarità per monitorarne l'andamento. I risultati devono essere anche riportati nel quaderno fornito al paziente.

Negli studi clinici ad 1 anno il trattamento con EXJADE non ha influenzato la crescita e lo sviluppo sessuale di pazienti pediatrici trattati. Tuttavia, come misura precauzionale generale per la gestione di pazienti pediatrici con sovraccarico di ferro dovuto a emotrasfusioni, il peso corporeo, la crescita e lo sviluppo sessuale devono essere monitorati a intervalli regolari (ogni 12 mesi).

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

Le compresse contengono lattosio (1,1 mg di lattosio per ogni mg di deferasirox). I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, da malassorbimento di glucosio-galattosio o grave deficit di lattasi non devono assumere questo medicinale.

Non è raccomandato l'uso concomitante di deferasirox con preparati antiacidi contenenti alluminio (vedere paragrafo 4.5).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

La somministrazione concomitante di EXJADE e preparati antiacidi contenenti alluminio non è stata formalmente studiata. Anche se deferasirox ha una minore affinità per l'alluminio rispetto al ferro, non è raccomandata l'assunzione di EXJADE compresse con preparati antiacidi contenenti alluminio (vedere paragrafo 4.4).

La biodisponibilità di deferasirox è risultata aumentata in misura variabile quando l'assunzione è concomitante con il cibo. EXJADE deve essere pertanto preso a stomaco vuoto almeno 30 minuti prima dell'assunzione di cibo, preferibilmente ogni giorno alla stessa ora (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Deferasirox viene metabolizzato a carico degli enzimi UGT. Non si può escludere una diminuzione della sua concentrazione plasmatica quando è somministrato con potenti induttori degli enzimi UGT come rifampicina, fenobarbitale o fenitoina. Si deve monitorare la ferritina sierica del paziente durante e dopo il trattamento concomitante e, se necessario, aggiustare la dose di EXJADE.

In uno studio su volontari sani, la concomitante somministrazione di EXJADE e midazolam (substrato del citocromo CYP3A4) ha determinato una diminuzione dell'esposizione di midazolam del 17% (90% IC: 8% - 26%). Nella pratica clinica questo effetto può essere più marcato. Pertanto si deve prestare attenzione quando deferasirox è associato a farmaci metabolizzati attraverso il CYP3A4 (es. ciclosporina, simvastatina, contraccettivi ormonali, bepridil, ergotamina) data la possibile riduzione della loro efficacia.

Non è stata stabilita la sicurezza di EXJADE in associazione con altri chelanti del ferro. Pertanto non deve essere associato ad altre terapie ferrochelanti (vedere paragrafo 4.3).

Non è stata osservata nessuna interazione tra EXJADE e digossina in volontari adulti sani.

Non può essere esclusa un'interazione tra deferasirox e substrati del CYP2C8 come paclitaxel e repaglinide.

La somministrazione concomitante di EXJADE e vitamina C non è stata formalmente studiata. Dosi di vitamina C fino a 200 mg al giorno non sono state associate a conseguenze avverse.

La somministrazione concomitante di EXJADE e sostanze che hanno un riconosciuto potenziale ulcerogeno, come i farmaci antinfiammatori non-steroidi (incluso l'acido acetilsalicilico ad alto dosaggio), i corticosteroidi, o i bifosfonati orali, così come gli anticoagulanti può aumentare il rischio di tossicità gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4). EXJADE può anche aumentare il rischio di emorragia degli anticoagulanti. Uno stretto monitoraggio clinico deve essere attuato quando deferasirox è associato con questi medicinali.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

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

Allattamento

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

Fertilità

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

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sugli effetti di EXJADE sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. I pazienti che notano la comparsa di capogiri, reazione avversa non comune, devono prestare cautela nella guida di veicoli o nell'uso di macchinari (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni più frequenti segnalate durante il trattamento cronico con EXJADE in pazienti adulti e pediatrici comprendono disturbi gastrointestinali in circa il 26% dei pazienti (principalmente nausea, vomito, diarrea o dolore addominale) ed eruzione cutanea in circa il 7% dei pazienti. La diarrea è stata segnalata più comunemente nei pazienti pediatrici di età compresa tra i 2 e i 5 anni rispetto ai pazienti di età superiore. Queste reazioni sono dipendenti dalla dose, per lo più di intensità da lieve a moderata, generalmente transitorie e si risolvono nella maggior parte dei casi anche se si continua il trattamento.

Durante gli studi clinici in circa il 36% dei pazienti si sono verificati aumenti >33% della creatinina sierica in ≥ 2 determinazioni consecutive, alcune volte al di sopra del limite superiore dell'intervallo di normalità. Essi erano dose dipendenti. Circa due terzi dei pazienti che hanno mostrato un aumento della creatinina sierica sono ritornati al livello al di sotto del 33% senza aggiustamento della dose. Nei rimanenti pazienti l'aumento della creatinina sierica non rispondeva sempre ad una riduzione della dose o ad un'interruzione del trattamento. Infatti in alcuni casi dopo la riduzione della dose si è osservata solo una stabilizzazione dei valori di creatinina sierica (vedere paragrafo 4.4).

In circa il 2% dei pazienti sono stati segnalati calcoli biliari e disordini biliari correlati. Un aumento delle transaminasi epatiche si è verificato è stato riportato come reazione avversa al farmaco nel 2% dei pazienti e non era dipendente dalla dose. Un aumento delle transaminasi più di 10 volte il limite superiore dell'intervallo di normalità, indicativo di epatite, è stato non comune (0,3%). Durante l'esperienza post-marketing, è stata riportata con EXJADE insufficienza epatica, talvolta fatale, specialmente nei pazienti con preesistente cirrosi epatica (vedere paragrafo 4.4). Come con altri trattamenti chelanti del ferro, ipoacusia alle alte frequenze e opacità del cristallino (cataratta precoce)

sono stati osservati non comunemente nei pazienti trattati con EXJADE (vedere paragrafo 4.4).

Le reazioni avverse sono classificate di seguito usando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1

Patologie del sistema nervoso	
Comune:	Cefalea
Non comune:	Capogiri
Patologie dell'occhio	
Non comune:	Cataratta precoce, maculopatia
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Non comune:	Perdita dell'udito
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Non comune:	Dolore faringolaringeo
Patologie gastrointestinali	
Comune:	Diarrea, stipsi, vomito, nausea, dolore addominale, distensione addominale, dispepsia
Non comune:	Emorragia gastrointestinale, ulcera gastrica (incluso ulcere multiple), ulcera duodenale, gGastrite
Raro:	Esofagite
Patologie renali e urinarie	
Molto comune:	Aumento della creatinina ematica
Comune:	Proteinuria
Non comune:	Tubulopatia renale (sindrome di Fanconi acquisita), gGlicosuria
Non nota:	Insufficienza renale acuta ¹
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune:	Eruzione cutanea, prurito
Non comune:	Disturbi della pigmentazione
Non nota:	Orticaria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non comune:	Piressia, edema, affaticamento
Disturbi del sistema immunitario	
Non nota:	Reazioni di ipersensibilità (inclusi anafilassi e angioedema) ¹
Patologie epatobiliari	
Comune:	Aumento delle transaminasi
Non comune:	Epatite, colestasi
Non nota:	Insufficienza epatica¹
Disturbi psichiatrici	
Non comune:	Ansia, disturbi del sonno

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

4.9 Sovradosaggio

Sono stati riportati casi di sovradosaggio (2-3 volte la dose prescritta per diverse settimane). In un caso, ciò ha portato ad epatite subclinica che si è risolta dopo un'interruzione del trattamento. In pazienti talassemici con sovraccarico di ferro dosi singole di 80 mg/kg hanno causato lieve nausea e diarrea.

Segni acuti di sovradosaggio possono comprendere nausea, vomito, cefalea e diarrea. Il sovradosaggio

può essere trattato mediante l'induzione di emesi o con lavanda gastrica, e con trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agente chelante del ferro, codice ATC: V03AC03

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

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

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

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

L'analisi principale dello studio pivotale di confronto condotto in 586 pazienti affetti da beta talassemia e sovraccarico di ferro dovuto a emotrasfusioni non ha dimostrato la non inferiorità di EXJADE nei confronti di deferoxamina nell'analisi della popolazione totale di pazienti. Da una analisi post-hoc di questo studio si evidenzia che nel sottogruppo di pazienti con concentrazione di ferro epatico ≥ 7 mg Fe/g di peso secco trattati con EXJADE (20 e 30 mg/kg) o deferoxamina (da 35 a ≥ 50 mg/kg), sono stati raggiunti i criteri di non inferiorità. Tuttavia nei pazienti con concentrazione di ferro epatico < 7 mg Fe/g di peso secco trattati con EXJADE (5 e 10 mg/kg) o deferoxamina (da 20 a 35 mg/kg), non è stata stabilita la non inferiorità a causa dello squilibrio della dose dei due chelanti. Questo squilibrio si è presentato in quanto ai pazienti in trattamento con deferoxamina era permesso di rimanere alla dose assunta nella fase di pre-studio anche se maggiore della dose specificata dal protocollo. 56 pazienti di età inferiore ai 6 anni hanno partecipato allo studio pivotale, di cui 28 hanno ricevuto EXJADE.

Gli studi preclinici e clinici hanno mostrato che EXJADE può essere attivo come deferoxamina quando utilizzato in un rapporto di dose 2:1 (es. una dose di EXJADE è numericamente la metà della dose di deferoxamina). Tuttavia questa raccomandazione posologica non è stata valutata in modo prospettico negli studi clinici.

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Deferasirox viene assorbito dopo somministrazione orale con un tempo mediano alla concentrazione plasmatica massima (t_{max}) di circa da 1,5 a 4 ore. La biodisponibilità assoluta (AUC) di deferasirox da EXJADE compresse è di circa il 70% rispetto a una dose per via endovenosa. L'esposizione totale (AUC) è risultata approssimativamente raddoppiata quando assunto con un pasto ad alto contenuto di grassi (contenuto di grassi $>50\%$ delle calorie) e aumentata di circa il 50% quando assunto con un pasto standard. La biodisponibilità (AUC) di deferasirox è risultata moderatamente (circa 13-25%) più elevata se l'assunzione avveniva 30 minuti prima di pasti con contenuto di grassi normale o elevato.

Distribuzione

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

Biotrasformazione

La glucuronidazione è la via metabolica principale per deferasirox, con successiva escrezione biliare. È probabile che si verifichi la deconiugazione dei glucuronidati nell'intestino e il successivo riassorbimento (ricircolo enteroepatico). Deferasirox è principalmente glucuronidato tramite UGT1A1 e in misura minore UGT1A3. Il metabolismo (ossidativo) di deferasirox catalizzato dal CYP450 sembra essere minore nell'uomo (circa l'8%). *In vitro* non è stata osservata inibizione del metabolismo di deferasirox dall'idrossiurea.

Eliminazione

Deferasirox e i suoi metaboliti sono escreti principalmente nelle feci (84% della dose). L'escrezione renale di deferasirox e dei suoi metaboliti è minima (8% della dose). L'emivita di eliminazione media ($t_{1/2}$) varia da 8 a 16 ore. I trasportatori MRP2 e MXR (BCRP) sono coinvolti nell'escrezione biliare di deferasirox.

Linearità / non linearità

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

Caratteristiche dei pazienti

Pazienti pediatrici

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

Sesso

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

Pazienti anziani

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

Insufficienza renale o epatica

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per i pazienti con sovraccarico di ferro sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità o potenziale cancerogeno. Le evidenze principali sono state tossicità renale ed opacità del cristallino (cataratta). Evidenze simili sono state osservate in animali neonati e giovani. Si ritiene che la tossicità renale sia principalmente dovuta alla perdita del ferro in animali che non avevano un precedente sovraccarico di ferro.

I test di genotossicità *in vitro* sono risultati negativi (test di Ames, test di aberrazione cromosomica) o positivi (screen V79). Deferasirox ha causato la formazione di micronuclei *in vivo* nel midollo osseo, ma non nel fegato, in ratti cui non era stato somministrato un carico di ferro a dosi letali. Non sono stati osservati tali effetti in ratti cui non era stato somministrato un carico di ferro. Deferasirox non è risultato cancerogeno quando somministrato nei ratti in uno studio della durata di 2 anni e nei topi eterozigoti p53+/- transgenici in uno studio della durata di 6 mesi.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato
Crospovidone tipo A
Cellulosa microcristallina
Povidone
Sodio laurilsolfato
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non è raccomandata la dispersione in bevande gassate o nel latte a causa, rispettivamente, della formazione di schiuma e della lenta dispersione. Le compresse non devono essere masticate né ingerite intere.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per tenerlo al riparo dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blisters PVC/PE/PVDC/Alluminio.

Confezioni contenenti 28 o 84 compresse dispersibili.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Regno Unito

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

EU/1/06/356/001
EU/1/06/356/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

28.08.2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

MM/AAAA

RCP adottato dal CHMP il 26.06.2008, in attesa di Decisione della Commissione Europea