

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Deferasirox Accord 90 mg pilloli miksija b'rita  
Deferasirox Accord 180 mg pilloli miksija b'rita  
Deferasirox Accord 360 mg pilloli miksija b'rita

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Deferasirox Accord 90 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 90 mg deferasirox.

*Eċċipjenti b'effett magħruf*

Kull pillola ta' 90 mg fiha wkoll 27 mg ta' lactose (bħala monohydrate) u 2.95 mg ta' żejt tar-riġnu.

Deferasirox Accord 180 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 180 mg deferasirox.

*Eċċipjenti b'effett magħruf*

Kull pillola ta' 180 mg fiha wkoll 54 mg ta' lactose (bħala monohydrate) u 5.9 mg ta' żejt tar-riġnu.

Deferasirox Accord 360 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 360 mg deferasirox.

*Eċċipjenti b'effett magħruf*

Kull pillola ta' 360 mg fiha wkoll 108 mg ta' lactose (bħala monohydrate) u 11.8 mg ta' żejt tar-riġnu.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita

Deferasirox Accord 90 mg pilloli miksija b'rita

Pilloli miksija b'rita, sofor, ovali u bbuzzata fuq iż-żewġ naħat bi xfar imżerżqa mnaqqxa b'“D” fuq naħa u “90” fuq naħa oħra. Id-daqs bejn wieħed u ieħor tal-pillola hu ta' 11.0 mm x 4.20 mm.

Deferasirox Accord 180 mg pilloli miksija b'rita

Pilloli miksija b'rita, sofor, ovali u bbuzzata fuq iż-żewġ naħat bi xfar imżerżqa mnaqqxa b'“D” fuq naħa u “180” fuq naħa oħra. Id-daqs bejn wieħed u ieħor tal-pillola hu ta' 14.0 mm x 5.50 mm.

Deferasirox Accord 360 mg pilloli miksija b'rita

Pilloli miksija b'rita, sofor, ovali u bbuzzata fuq iż-żewġ naħat bi xfar imżerżqa mnaqqxa b'“D” fuq naħa u “360” fuq naħa oħra. Id-daqs bejn wieħed u ieħor tal-pillola hu ta' 17.0 mm x 6.80 mm.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Deferasirox Accord huwa indikat għall-kura ta' tagħbija żejda kronika tal-ħadid minħabba trasfuzjonijiet tad-demem frekwenti ( $\geq 7$  ml/kg/xahar ta' ċelluli ħomor tad-demem ippakkjati) f'pazjenti li jsofru minn beta talessimja maġġuri li għandhom minn 6 snin 'il fuq.

Deferasirox Accord huwa indikat ukoll għall-kura ta' tagħbija żejda kronika tal-ħadid minħabba trasfuzjonijiet tad-demem meta terapija b' deferoxamine tkun kontraindikata jew inadegwata f'dawn il-gruppi ta' pazjenti:

- f'pazjenti pedjatriċi li għandhom beta talessimja maġġuri b'tagħbija żejda ta' ħadid minħabba trasfuzjonijiet frekwenti tad-demem ( $\geq 7$  ml/kg/xahar ta' ċelloli ħomor tad-demem ippakkjati) li għandhom bejn 2 u 5 snin,
- f'pazjenti adulti u pedjatriċi li għandhom beta talessimja maġġuri b'tagħbija żejda ta' ħadid minħabba trasfuzjonijiet tad-demem mhux frekwenti ( $< 7$  ml/kg/xahar ta' ċelluli ħomor tad-demem ippakkjati) li għandhom sentejn u aktar,
- f'pazjenti adulti u pedjatriċi li jkollhom anemiji oħrajn li għandhom sentejn jew aktar.

Deferasirox Accord hu indikat ukoll għat-trattament ta' tagħbija żejda ta' ħadid kroniku li teħtieġ terapija meta terapija b' deferoxamine hi kontraindikata jew mhijiex xierqa f'pazjenti b'sindromi ta' talessimja mhux dipendenti fuq trasfuzjoni minn 10 snin 'il fuq.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

Il-kura b' deferasirox għandha tinbeda u tibqa' tingħata minn tobbja li għandhom esperjenza fil-kura ta' tagħbija żejda kronika ta' ħadid.

Deferasirox Accord jiġi biss bħala pilloli miksija b'rita.

Ir-referenzi kollha għall-formulazzjoni tal-pillola li tinxtered matul l-SmPC jirreferu għall-prodott mediċinali ta' referenza pilloli li jinxterdu.

#### Pożoloġija

##### Trasfuzjoni b'tagħbija żejda ta' ħadid

Huwa rakkomandat li l-kura tinbeda wara trasfuzjoni ta' madwar 20 unitajiet (madwar 100 ml/kg) ta' ċelloli ħomor tad-demem ippakkjati (PRBC) jew meta jkun jidher minn monitoraġġ kliniku li hemm tagħbija żejda kronika ta' ħadid (eż. ferritin fis-serum  $> 1,000$   $\mu\text{g/l}$ ). Id-doża (f' mg/kg) għandhom jiġu kkalkulati u mogħtija sal-eqreb pillola sħiħa.

L-għanijiet ta' terapija b'kelatur tal-ħadid huma li jitneħħa l-ammont ta' ħadid li jinghata waqt trasfuzjonijiet u, meta meħtieġ, li titnaqqas it-tagħbija tal-ħadid li jkun hemm.

Wieħed għandu joqgħod attent matul it-terapija b'kelatur sabiex inaqqas ir-riskju ta' kelazzjoni żejda fil-pazjenti kollha (ara sezzjoni 4.4).

Deferasirox pilloli miksija b'rita juru bijodisponibilità oġhla meta mqabbla mal-formulazzjoni ta' deferasirox pillola li tinxtered (ara sezzjoni 5.2). F'każ li taqleb minn pilloli miksija b'rita għal pilloli li jinxterdu, id-doża tal-pilloli miksija b'rita għandha tkun 30% inqas mid-doża tal-pilloli li jinxterdu, miżjuda/imnaqqsa sal-eqreb pillola sħiħa.

Tabella 1 Doži rakkomandati f'każ ta' tagħbija żejda tal-ħadid minħabba trasfuzjonijiet tad-demem

	<b>Pilloli miksija b'rita</b>	<b>Trasfuzjonijiet</b>	<b>Serum ferritin</b>
<b>Doża tal-bidu</b>	<b>14 mg/kg/jum</b>	Wara 20 unità (madwar	jew $> 1,000$ $\mu\text{g/l}$

		100 ml/kg) ta' PRBC	
<b>Doži tal-bidu alternattivi</b>	21 mg/kg/jum	>14 ml/kg/xahar ta' PRBC (madwar >4 unitajiet/xahar għal adult)	
	7 mg/kg/jum	<7 ml/kg/xahar ta' PRBC (madwar <2 unitajiet/xahar għal adult)	
Għal pazjenti kkontrollati sew b' deferoxamine	Terz tad-doża ta' deferoxamine		
<b>Monitoraġġ</b>			<b>Fix-xahar</b>
<b>Firxa mixtieqa</b>			<b>500-1,000 µg/l</b>
<b>Stadju ta' aġġustament (kull 3-6 xhur)</b>	<b>Żieda</b>		<b>&gt;2,500 µg/l</b>
	3.5-7 mg/kg/jum Sa 28 mg/kg/jum		
	<b>Tnaqqis</b>		<b>&lt;2,500 µg/l</b>
	3.5-7 mg/kg/jum F'pazjenti ttrattati b'doži ta' >21 mg/kg/jum -Meta tintlaħaq il-mira		
			<b>500-1,000 µg/l</b>
<b>Doża massima</b>	<b>28 mg/kg/jum</b>		
<b>Ikkunsidra li twaqqafha</b>			<b>&lt;500 µg/l</b>

#### *Doża tal-bidu*

Huwa rakkomandat li l-ewwel doża ta' deferasirox pilloli miksija b'rita tkun ta' 14 mg/kg tal-piż tal-ġisem kuljum.

F'pazjenti li jkun hemm bżonn jitnaqqsulhom il-livelli għolja ta' ħadid fil-ġisem u li qed jirċievu aktar minn 14 ml/kg/xahar ta' ċelloli ħomor tad-demem ippakkjati (madwar >4 unitajiet/xahar għal bniedem adult), wiehed jista' jikkunsidra li d-doża tal-bidu tkun 21 mg/kg kuljum.

F'pazjenti li ma jkollhomx bżonn tnaqqis fil-livelli tal-ħadid fil-ġisem u li qed jirċievu anqas minn 7 ml/kg/xahar ta' ċelluli ħomor tad-demem ippakkjati (madwar <2 unitajiet/xahar għal bniedem adult), wiehed jista' jikkunsidra li d-doża tal-bidu tkun 7 mg/kg kuljum. Il-pazjent għandu jinżamm taħt osservazzjoni għar-rispons tal-kura, u żieda fid-doża għandha tkun ikkunsidrata jekk ma tkunx intlaħqet l-effikaċja mixtieqa (ara sezzjoni 5.1).

Għall-pazjenti li jkunu sejrin tajjeb bil-kura ta' deferoxamine, id-doża tal-bidu ta' deferasirox pilloli miksija b'rita li tiġi numerikament terz dik ta' deferoxamine għandha tkun ikkunsidrata (eż. pazjent li qed jirċievi 40 mg/kg/jum ta' deferoxamine għal 5 ijiem fil-ġimgħa (jew ekwivalenti), jista' jinqaleb għal doża tal-bidu ta' 14 mg/kg/jum ta' deferasirox pilloli miksija b'rita). Meta din id-doża taq' taħt 14 mg/kg piż tal-ġisem, il-pazjent għandu jinżamm taħt osservazzjoni għar-rispons, u żieda fid-doża għandha tkun ikkunsidrata jekk ma tkunx intlaħqet l-effikaċja mixtieqa (ara sezzjoni 5.1).

#### *Aġġustament tad-doża*

Huwa rakkomandat li ferritin fis-serum ikun monitorat kull xahar u li d-doża ta' deferasirox tinbidel, jekk ikun hemm bżonn, kull 3 jew 6 xhur skont kif ikunu qed iwarjaw il-livelli ta' ferritin fis-serum. Id-doži jistgħu jinbidlu f'ammonti ta' 3.5 sa 7 mg/kg u għandhom jitfasslu skont ir-rispons tal-pazjent individwali u skont l-għanijiet terapewtiċi (manteniment jew tnaqqis ta' tagħbija tal-ħadid). F'pazjenti

mhux ikkontrollati b' mod xieraq b' dozi ta' 21 mg/kg (eż. livelli ta' ferritin fis-serum oghla minn 2,500 µg/l u li ma jidhrux li qed jonqsu maż-żmien), dozi sa 28 mg/kg jistgħu jiġu kkunsidrati. Bħalissa d-disponibbiltà ta' dejta dwar l-effikaċja u s-sigurtà għal tul ta' żmien minn studji kliniċi li saru meta deferasirox pilloli miksija b' rita jintuża f' dozi oghla minn 30 mg/kg hija limitata (264 pazjent komplew jiġu segwiti fuq medja ta' sena wara ż-żieda fid-doża). Jekk jinkiseb biss kontroll dgħajjef tal-emosiderożi b' dozi sa 21 mg/kg, żieda oħra (sa massimu ta' 28 mg/kg) tista' ma tiksibx kontroll sodisfaċenti, u għażliet ta' kura differenti jistgħu jiġu kkunsidrati. Jekk ma jinkiseb l-ebda kontroll sodisfaċenti b' dozi oghla minn 21 mg/kg, kura b' dawn id-dozi m' għandiex titkompla u fejn hu possibbli għażliet alternattivi ta' kura għandhom jiġu kkunsidrati. Dozi li jaqsbu 28 mg/kg mhumiex rakkomandati għaliex l-għarfien dwar dozi f' dawn il-livelli huwa limitat ħafna (ara sezzjoni 5.1).

F' pazjenti kkurati b' dozi oghla minn 21 mg/kg, tnaqqis fid-doża fi stadji ta' 3.5 sa 7 mg/kg għandu jiġi kkunsidrat meta jinkiseb kontroll (eż. livelli ta' ferritin fis-serum jibqgħu taht 2,500 µg/l u jidhru li qed jonqsu maż-żmien). F' pazjenti li l-livell ta' ferritin fis-serum tagħhom jilhaq il-mira (s-soltu bejn 500 and 1,000 µg/l), tnaqqis fid-doża fi stadji ta' 3.5 sa 7 mg/kg għandu jiġi kkunsidrat biex il-livelli ta' ferritin fis-serum jinżammu fil-medda tal-mira u jitnaqqas ir-riskju ta' kelazzjoni żejda. Jekk il-livelli ta' ferritin fis-serum jaqaw taht 500 µg/l b' mod konsistenti, wiehed għandu jkollha li jwaqqaf il-kura għal kollox (ara sezzjoni 4.4).

#### Sindromi ta' talessimja mhux dipendenti fuq trasfużjoni

Terapija b' kelatur għandha tinbeda biss meta hemm evidenza ta' tagħbija żejda ta' ħadid (il-koncentrazzjoni ta' ħadid fil-fwied [LIC]  $\geq 5$  mg Fe/g piż xott [dw] jew ferritin fis-serum b' mod konsistenti ta'  $> 800$  µg/l). LIC hu l-metodu ppreferut biex ikun iddeterminat jekk hemmx ħadid żejded u għandu jintuża kull fejn hu disponibbli. Wiehed għandu joqgħod attent matul it-terapija b' kelazzjoni biex jonqos ir-riskju ta' kelazzjoni żejda fil-pazjenti kollha (ara sezzjoni 4.4).

Deferasirox pilloli miksija b' rita juru bijodisponibbiltà oghla meta mqabbla mal-formulazzjoni ta' deferasirox pillola li tinxtred (ara sezzjoni 5.2). F' każ li taqleb minn pilloli miksija b' rita għal pillola li jinxtred, id-doża tal-pilloli miksija b' rita għandha tkun 30% inqas mid-doża tal-pilloli li jinxtred, miżjuda/imnaqqa sal-eqreb pillola shiha.

Tabella 2 Dozi rakkomandati f' każ ta' sindromi ta' talessimja mhux dipendenti fuq trasfużjoni

	Pilloli miksija b' rita	Koncentrazzjoni ta' ħadid fil-fwied (LIC)*	Serum ferritin
<b>Doża tal-bidu</b>	<b>7 mg/kg/jum</b>	$\geq 5$ mg Fe/g dw	jew $> 800$ µg/l
<b>Monitoraġġ</b>			<b>Fix-xahar</b>
<b>Stadji ta' aġġustament</b> (kull 3-6 xhur)	<b>Żieda</b>	$\geq 7$ mg Fe/g dw	$> 2,000$ µg/l
	3.5-7 mg/kg/jum		
	<b>Tnaqqis</b>	$< 7$ mg Fe/g dw	$\leq 2,000$ µg/l
3.5-7 mg/kg/jum			
<b>Doża massima</b>	<b>14 mg/kg/jum</b>		
	<b>7 mg/kg/jum</b>		
	Għall-adulti Għall-pazjenti pedjatriċi	mhux evalwat	u $\leq 2,000$ µg/l
<b>Twaqqif</b>		$< 3$ mg Fe/g dw	jew $< 300$ µg/l
<b>Trattament mill-ġdid</b>		<b>Mhux irrakkomandat</b>	

\*LIC hu l-metodu ppreferu biex tiddetermina t-tagħbija tal-ħadid.

### *Doża inizjali*

Id-doża inizjali ta' deferasirox pilloli miksiġa b'rita irrakkomandata għal kuljum f'pazjenti b'sindromi ta' talessimja mhux dipendenti fuq trasfużjoni hi ta' 7 mg/kg tal-piż tal-ġisem.

### *Aġġustament tad-doża*

Huwa rrakkomandat li l-ferritin fis-serum jiġi ċċekkjat kull xahar sabiex jiġi evalwat ir-rispons tal-pazjent għat-terapija u jitnaqqas ir-riskju ta' kelazzjoni żejda (ara sezzjoni 4.4). Wara kull tliet sa sitt xhur ta' trattament, wieħed għandu jkoll id-doża b'żidiet ta' 3.5 għal 7 mg/kg jekk l-LIC tal-pazjent hu  $\geq 7$  mg Fe/g dw, jew jekk il-ferritin fis-serum ikun b'mod konsistenti  $>2000$   $\mu\text{g/l}$  u ma jurix tendenza li jonqos, u jekk il-pazjent qed jittollera tajjeb il-prodott mediċinali. Dożi 'l fuq minn 14 mg/kg mhumiex irrakkomandati minħabba li m'hemmx esperjenza b'doži li jaqbbu da nil-livell f'pazjenti b'sindromi ta' talessimja mhux dipendenti fuq trasfużjoni.

F'pazjenti li l-LIC tagħhom ma ġiex evalwat u l-ferritin fis-serum hu ta'  $\leq 2000$   $\mu\text{g/l}$ , id-doża m'għandhiex taqbeż 7 mg/kg.

Għall-pazjenti li żdiditilhom id-doża għal  $>7$  mg/kg, huwa rrakkomandat tnaqqis fid-doża għal 7 mg/kg jew anqas meta l-LIC hu  $<7$  mg Fe/g dw jew il-ferritin fis-serum hu  $\leq 2000$   $\mu\text{g/l}$ .

### *Twaqqif tat-trattament*

Malli jintlaħaq livell sodisfaċenti ta' hadid fil-ġisem (LIC  $<3$  mg Fe/g dw jew il-ferritin fis-serum  $<300$   $\mu\text{g/l}$ ), it-trattament għandu jitwaqqaf. M'hemmx dejta disponibbli dwar it-trattament ta' pazjenti li jerġgħu jiġmgħu l-hadid wara li kisbu livell sodisfaċenti ta' hadid fil-ġisem u għaldaqstant it-trattament ma jistax ikun irrakkomandat.

### *Popolazzjonijiet speċjali*

#### *Anzjani ( $\geq 65$ sena)*

Id-doži rakkomandati f'pazjenti anzjani huma l-istess kif spjegat hawn fuq. Fi studji kliniċi, pazjenti anzjani kellhom frekwenza ogħla ta' reazzjonijiet avversi minn pazjenti iżgħar fl-età (b'mod partikulari, dijarea) u għandhom jiġu ssorveljati mill-qrib għal reazzjonijiet avversi li jistgħu jkunu jeħtieġu aġġustament fid-doża.

#### *Indeboliment tal-kliwi*

Deferasirox ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi u huwa kontraindikata f'pazjenti li jkollhom tneħħija tal-kreatinina stmata  $<60$  ml/min (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

#### *Indeboliment tal-fwied*

Deferasirox mhumiex irrakkomandat għal pazjenti b'indeboliment qawwi tal-fwied (Child-Pugh Klassi C). F'pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied (Child-Pugh Klassi B), id-doża għandha titnaqqas b'mod konsiderevoli u tkun segwita b'żieda progresssiva sa limitu ta' 50% (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2), u deferasirox għandu jintuża b'attenzjoni f'dawn il-pazjenti. Fil-pazjenti kollha l-funzjoni tal-fwied għandha tkun monitorata qabel ma tingħata l-kura, kull ġimagħtejn waqt l-ewwel xahar u kull xahar minn hemm 'il quddiem (ara sezzjoni 4.4).

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

Trasfużjoni b'taġġbija żejda ta' hadid:

Id-doži rakkomandati għall-pazjenti pedjatriċi li għandhom minn 2 sa 17-il sena b'taġġbija żejda ta' hadid minħabba trasfużjoni huma l-istess bħal dawk tal-pazjenti adulti (ara sezzjoni 4.2). Huwa rrakkomandat li ferritin fis-serum ikun immonitorat kull xahar sabiex issir evalwazzjoni tar-rispons tal-pazjent għat-terapija u jitnaqqas ir-riskju ta' kelazzjoni żejda (ara sezzjoni 4.4). Meta tkun qed tiġi kkalkulata d-doża, it-tibdil fil-piż ta' pazjenti pedjatriċi maż-żmien għandu jkun meqjus.

Fi tfal b'taġġbija żejda ta' hadid minħabba trasfużjoni ta' bejn 2 u 5 snin, l-esponiment ikun anqas minn dak fl-adulti (ara sezzjoni 5.2). Għaldaqstant, tfal li jaqaw f'dan il-grupp ta' etajiet jista'

jkollhom b'zonn dozi aktar għoljin milli jkollhom b'zonn l-adulti. Izda d-doża tal-bidu għandha tkun l-istess bħal dik tal-adulti, segwita b'titrazzjoni individwali.

Sindromi ta' talessimja mhux dipendenti fuq trasfużjoni:

F'pazjenti pedjatriċi b'sindromi ta' talissimja mhux dipendenti fuq trasfużjoni, id-doża m'għandhiex taqbeż is-7 mg/kg. F'dawn il-pazjenti, monitoraġġ aktar mill-qrib tal-LIC u l-ferritin fis-serum hu essenzjali sabiex ma jkunx hemm kelazzjoni żejda (ara sezzjoni 4.4). Minbarra l-evalwazzjonijiet ta' kull xahar tal-ferritin fis-serum, għandu jkun hemm monitoraġġ tal-LIC kull tliet xhur meta l-ferritin fis-serum hu  $\leq 800$   $\mu\text{g/l}$ .

Tfal mit-twelid sa 23 xahar:

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' deferasirox fit-tfal mit-twelid sal-età ta' 23 xahar ma għewx determinati s'issa. Dejta mhux disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu orali.

Il-pilloli miksija b'rita għandhom jinbelgħu sħaħ ma' ftit ilma. Għall-pazjenti li ma jkunux jistgħu jibilgħu l-pilloli sħaħ, il-pilloli miksija b'rita jistgħu jitfarrku u jingħataw billi d-doża sħiħa tinxtered fuq ikel artab, eż. jogurt jew zalza tat-tuffieħ (puré tat-tuffieħ). Id-doża għandha tittiehed immedjatament u kompletament, u m'għandhiex tinħażen għall-użu aktar tard.

Il-pilloli miksija bi ti għandhom jittieħdu darba kuljum, preferibbilment fl-istess hin kull jum, u jistgħu jittieħdu fuq l-istonku vojta jew flimkien ma' ikla hafifa (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.2).

### 4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

Użu ma' terapiji ta' kelaturi tal-ħadid oħrajn għax is-sigurtà ta' dawn il-kombinazzjonijiet ma għietx stabilita (ara sezzjoni 4.5).

Pazjenti li jkollhom tneħħija tal-kreatinina stmata  $< 60$  ml/min.

### 4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu

#### Funzjoni tal-kliwi

Deferasirox għie studjat biss f'pazjenti li għandhom linja bażi tal-kreatinina fis-serum li taqa' skont il-medda normali tal-età adattata.

Waqt studji kliniċi, zidiet fil-kreatinina tas-serum ta'  $> 33\%$  f'  $\geq 2$  darbiet wara xulxin, kultant 'il fuq mill-limitu ta' fuq tal-medda normali, seħħew f' madwar 36% tal-pazjenti. Dawn kienu marbuta mad-doża. Madwar żewġ terzi tal-pazjenti li wrew zieda fil-livell tal-kreatinina fis-serum, reġgħu waqgħu taħt il-livell ta' 33% mingħajr tibdil fid-doża. Fit-terz l-ieħor, iż-zieda tal-kreatinina fis-serum mhux dejjem inbidlet meta kienet imnaqqsata d-doża jew twaqqfet id-doża. F'xi każijiet, kienu osservati biss stabbilizzazzjoni tal-valuri tal-kreatinina tas-serum wara li tnaqqset id-doża. Każijiet ta' insuffiċjenza tal-kliwi akuta kienu rrapportati wara t-tqegħid fis-suq ta' deferasirox (ara sezzjoni 4.8). F'xi każijiet ta' wara t-tqegħid fis-suq, funzjoni tal-kliwi li marret għall-agħar wasslet għal insuffiċjenza tal-kliwi li kienet teħtieġ dijaliżi temporanja jew permanenti.

Għadhom mhux magħrufa l-kawżi taż-zidiet tal-kreatinina fis-serum. Għaldaqstant, għandha tingħata attenzjoni partikulari għall-monitoraġġ tal-kreatinina fis-serum f'pazjenti li jkun qed jirċievu fl-istess hin prodotti mediċinali li jnaqqsu l-funzjoni tal-kliwi, u f'pazjenti li qed jirċievu dozi għoljin ta' deferasirox u/jew rati baxxi ta' trasfużjoni ( $< 7$  ml/kg/xahar ta' ċelloli ħomor ippakkjati jew  $< 2$  unitajiet/xahar għal adult). Filwaqt li fi studji kliniċi ma kienu osservati l-ebda zidiet fir-

reazzjonijiet avversi fil-kliewi kif osservat wara zidiet fid-doża ta' deferasirox pilloli li jinxterdu għal doži oġġla minn 30 mg/kg, žieda fir-riskju ta' reazzjonijiet avversi fil-kliewi b'doži ta' pilloli miksija b'rita aktar minn 21 mg/kg ma tistax tiġi eskluża.

Huwa rakkomandat li l-kreatinina fis-serum tiġi stmata b'duplikat qabel ma tinbeda t-terapija.

**Kreatinina fis-serum, tnehhija tal-kreatinina** (stmat bil-formula Cockcroft-Gault jew MDRD f'adulti u bil-formula Schwartz fit-tfal) u/jew livelli ta' *cystatin C* fil-plasma **għandhom ikunu monitorati qabel it-terapija, kull ġimgħa fl-ewwel xahar wara li tibda jew tinbidel it-terapija b'deferasirox (inkluż il-bidla fil-formulazzjoni), u kull xahar minn hemm 'il quddiem.** Pazjenti li jkollhom minn qabel kundizzjonijiet tal-kliewi u pazjenti li jkunu qed jirċievu prodotti medicinali li jnaqqsu l-funzjoni tal-kliewi jista' jkollhom riskju akbar ta' kumplikazzjonijiet. Għandha ssir attenzjoni sabiex tinżamm l-idratazzjoni f'pazjenti li jiżviluppaw dijarea jew rimettar.

Kien hemm rapport li saru wara li l-prodott ħareġ fis-suq dwar aċidoži metabolika li seħħet matul it-trattament b'deferasirox. Il-biċċa l-kbira ta' dawn il-pazjenti kellhom insuffiċjenza renali, tubulopatija renali (is-sindrome Fanconi) jew dijarea, jew kundizzjonijiet fejn l-iżbilanċ bejn l-aċdu u l-baži hi kumplikazzjoni magħrufa. Il-bilanċ bejn l-aċdu u l-baži għandhom ikunu mmonitorati kif indikat klinikament f'dawn il-popolazzjonijiet. Wieħed għandu jikkunsidra li jwaqqaf it-terapija b'deferasirox f'dawk il-pazjenti li jiżviluppaw aċidoži metabolika.

Kienu rrapportati każijiet ta' forom gravi ta' tubulopatija renali wara t-tqegħid fis-suq (bħalma hi s-sindrome Fanconi) u l-insuffiċjenza renali b'rabta mat-tibdiliet fil-konoxxenza f'kuntest ta' enċefalopatija iperammonemika f'pazjenti ttrattati b'deferasirox, l-aktar fit-tfal. Huwa rakkomandat li titqies l-enċefalopatija iperammonemika u li jitkejlu l-livelli ta' ammonja f'pazjenti li żviluppaw tibdiliet mingħajr spjegazzjoni fil-qagħda mentali waqt li qed tingħata t-terapija b'deferasirox.



**Tabella 3** Aġġustament tad-doża u twaqqif tat-trattament minħabba monitoraġġ tal-kliewi

	<b>Kreatinina tas-serum</b>		<b>Tnehhija tal-kreatinina</b>
<b>Qabel it-tnedija tat-terapija</b>	Darbtejn (2x)	u	Darba (1x)
<b>Kontraindikati</b>			<b>&lt;60 ml/min</b>
<b>Monitoraġġ</b>			
- L-ewwel xahar wara t-tnedija tat-terapija jew tibdil fid-doża (inkluż il-bidla fil-formulazzjoni)	Kull ġimgħa	u	Kull ġimgħa
- Wara	Kull xahar	u	Kull xahar
<b>Tnaqqis tad-doża ta' kuljum b'7 mg/kg/jum</b> (formulazzjoni tal-pillola miksija b'rita), <i>jekk il-parametri li jsegwu tal-kliewi jiġu osservati f'żewġ visti konsekuttivi u ma jistgħux ikunu attribwiti għal kawżi oħrajn</i>			
Pazjenti adulti	>33% oġhla mill-medja ta' qabel it-trattament	u	Żjieda ta' <LLN* (<90 ml/min)
Pazjenti pedjatriċi	> xieraq skont l-età ULN**	u/jew	Tnaqqis ta' <LLN* (<90 ml/min)
<b>Wara li titnaqqas id-doża, waqqaf it-trattament, jekk</b>			
Pazjenti adulti u pedjatriċi	Il-bqija >33% oġhla mill-medja ta' qabel it-trattament	u/jew	Tnaqqis <LLN* (<90 ml/min)
*LLN: l-inqas limitu tal-firxa normali **ULN: l-oġhla limitu tal-firxa normali			

It-trattament jista' jerga' jibda skont iċ-ċirkustanzi kliniċi tal-individwu.

It-tnaqqis jew it-twaqqif tad-doża jista' wkoll jitqies jekk isehhu anormalitajiet fil-livelli tal-markaturi tal-funzjoni tabulari tal-kliewi u/jew kif indikat klinikament:

- Proteina fl-awrina (it-test għandu jsir qabel it-terapija u wara kull xahar)
- Zokkor fl-awrina ta' pazjenti mhux dijabetiċi u livelli baxxi ta' potassium, phosphate, magnesium jew urate fis-serum, fosfat fl-awrina, amino aċidi fl-awrina (immonitorja kif meħtieġ).
- Tubulopatija tal-kliewi kienet irrappurtata l-aktar fi tfal u adolexxenti bit-talessimja beta kkurati b'deferasirox.

Il-pazjent għandu jkun referut għand speċjalista tal-kliewi, u aktar investigazzjonijiet speċjalizzati (bħal bijopsi tal-kliewi) jistgħu jiġu kkunsidrati jekk isehhu dawn li ġejjin minkejja tnaqqis fid-doża jew twaqqif:

- Il-kreatinina fis-serum tibqa' għolja u
- Ikun hemm ukoll xi markatur ieħor tal-funzjoni tal-kliewi li b'mod persistenti ma jkunx f'livell normali (eż. proteina fl-awrina, Sindrome Fanconi).

### Funzjoni epatika

Żidiet fit-testijiet tal-funzjoni tal-fwied deheru f'pazjenti li kienu qed jieħdu deferasirox. Ġew irrappurtati każijiet ta' insuffiċjenza epatika wara t-tqegħid fis-suq, li wħud minnhom kienu fatali. Jistgħu jsehhu forom gravi b'rabta ma' tibdiliet fil-konozzenza fil-kuntest ta' enċefalopatija iperammonemika f'pazjenti ttrattati b'deferasirox, b'mod partikulari fit-tfal. Huwa rrakkomandat li

titqies l-enċefalopatija iperammonemika u li jitkejlu l-livelli ta' ammonja f'pazjenti li żviluppaw tibdiliet mingħajr spjegazzjoni fil-qagħda mentali waqt li qed tingħata t-terapija b'deferasirox. Wiehed għandu joqgħod attent sabiex tinżamm idratazzjoni xierqa fil-pazjenti li jesperjenzaw episodji ta' volum ta' deplezzjoni (bħalma huma d-dijarrea u r-rimettar), b'mod partikulari fit-tfal b'mard gravi. Ħafna mir-rapporti ta' insuffiċjenza epatika kienu jinvolvu pazjenti b'komplikazzjonijiet oħra sinifikanti inkluż ċirrozi tal-fwied minn qabel. Madankollu, ir-rwol ta' deferasirox bħala fattur li kkontribwixxa jew aggrava ma jistax jiġi eskluż (ara sezzjoni 4.8).

Huwa rakkomandat li livelli ta' transaminases, bilirubin u alkaline phosphatase fis-serum jiġu ċċekkjati qabel tinbada l-kura, kull ġimagħtejn waqt l-ewwel xahar u kull xahar minn hemm 'il quddiem. Jekk ikun hemm żieda persistenti u progressiva fil-livelli ta' transaminase fis-serum li ma tistax tiġi attribwita għal kawżi oħra, deferasirox għandu jitwaqqaf. Meta tkun ġiet iċċarata l-kawża li wasslet biex it-testijiet tal-funzjoni tal-fwied ma jiġux normali jew wara li jaqaw lura f'livelli normali, jista' jkun ikkunsidrat li terġa' tinbada l-kura b'kawtela b'doża aktar baxxa, segwita b'żieda gradwali tad-doża.

Deferasirox mhuwiex rakkomandat f'pazjenti li jsofru b'indeboliment epatiku serju (Child-Pugh Klassi C) (ara sezzjoni 5.2).

**Tabella 4** Sommarju ta' rakkomandazzjonijiet ta' monitoraġġ tas-sigurtà

<b>Test</b>	<b>Frekwenza</b>
Kreatinina fis-serum	Duplikati qabel it-terapija. Kull ġimgha waqt l-ewwel xahar ta' terapija jew wara tibdil fid-doża (inkluż il-bidla fil-formulazzjoni). Kull xahar minn hemm 'il quddiem.
Tneħħija tal-kreatinina u/jew cystatin C fil-plażma	Qabel it-terapija. Kull ġimgha matul l-ewwel xahar ta' terapija jew wara li titbiddel id-doża (inkluż il-bidla fil-formulazzjoni). Wara, kull xahar.
Proteinurja	Qabel it-terapija. Wara, kull xahar.
Markaturi oħra tal-funzjoni tat-tubuli renali (bħal zokkor fl-awrina f'pazjenti mhux dijabetiċi u livelli baxxi ta' potassium, phosphate, magnesium jew urate fis-serum, fosfaturja, aminoacidurja)	Skont il-htieġa.
Transaminases, bilirubin, alkaline phosphatase fis-serum	Qabel it-terapija. Kull ġimagħtejn waqt l-ewwel xahar ta' terapija. Kull xahar minn hemm 'il quddiem.
Ittestjar tas-smiġh u tal-vista	Qabel it-terapija. Kull sena minn hemm 'il quddiem.
Piż tal-ġisem, tul u żvilupp sesswali	Qabel it-terapija. Kull sena f'pazjenti pedjatriċi.

F'pazjenti li m'għandhomx prospett ta' ħajja twila (eż. sindromi majelodisplastiki b'riskju għoli), speċjalment fejn komorbiditajiet jistgħu jżidu r-riskju ta' reazzjonijiet avversi, il-benefiċċju ta' deferasirox jista' jkun limitat u jista' jkun inferjuri għar-riskji. B'konsegwenza ta' dan, kura b'deferasirox mhijiex irrakkomandata f'dawn il-pazjenti.

Għandha tintuża l-kawtela f'pazjenti anzjani minhabba frekwenza oghla ta' reazzjonijiet avversi (b'mod partikulari, dijarea).

Mhemmx biżżejjed informazzjoni dwar tfal b'talessimja mhux dipendenti fuq trasfużjoni (ara sezzjoni 5.1). Bħala konsegwenza, it-terapija b'deferasirox għandha tkun evalwata mill-qrib sabiex jingharfu r-reazzjonijiet avversi u jkun hemm tagħbija ta' hadid fil-popolazzjoni pedjatrika. Barra minn hekk, qabel ma jkunu ttrattati tfal li għandhom tagħbija eċċessiva ta' hadid b'talessimja mhux dipendenti fuq trasfużjoni b'deferasirox, it-tabib għandu jkun konxju li l-konsegwenzi ta' espożizzjoni fit-tul f'pazjenti bħal dawn bħalissa mhumiex magħrufa.

### Disturbi gastrointestinali

Ulċerazzjoni tal-parti ta' fuq tas-sistema gastrointestinali u fsada kienu rrapurtati f'pazjenti, inklużi tfal u adoloxxenti, li kienu qed jirċievu deferasirox. Għadd ta' ulċeri dehru f'xi pazjenti (ara sezzjoni 4.8). Kien hemm rapporti ta' ulċeri kkumplikati b'perforazzjoni diġestiva. Ukoll, kien hemm rapporti ta' emorragiji gastrointestinali fatali, speċjalment f'pazjenti anzjani li kellhom tumuri ematoloġiċi malinni u/jew għadd baxx ta' plejtlits. Tobba u pazjenti għandhom joqogħdu attenti għal sinjali u sintomi ta' ulċerazzjoni gastrointestinali u fsada waqt terapija b'deferasirox u jibdedw mill-ewwel evalwazzjoni oħra u kura jekk reazzjoni avversa serja gastrointestinali tkun suspettata. Għandha tingħata kawtela f'pazjenti li jkunu qegħdin jieħdu deferasirox flimkien ma' sustanzi oħrajn li għandhom potenzjal ulċeroġeniku magħruf, bħal NSAIDs, kortikosteroidi, jew bisfosfonati orali, f'pazjenti li qegħdin jirċievu antikoagulanti u f'pazjenti b'għadd ta' plejtlits anqas minn  $50,000/\text{mm}^3$  ( $50 \times 10^9/l$ ) (ara sezzjoni 4.5).

### Disturbi fil-ġilda

Jistgħu jidhru raxxijiet tal-ġilda waqt kura b'deferasirox. F'hafna każijiet, ir-raxxijiet imorru waħidhom. Meta jkollha jitwaqqaf il-kura, din tista' terġa' tinbeda wara li jkun għadda r-raxx, b'doża aktar baxxa, segwita b'żieda gradwali tad-doża. F'każijiet serji, għal perijodu qasir, il-kura tista' terġa' tinbeda flimkien ma' steroidi li jittieħdu mill-ħalq. Reazzjonijiet avversi qawwija fil-ġilda (SCARs) li jinkludu s-Sindrome ta' Stevens-Johnson (SJS), nekrolisi tossika tal-epidermide (TEN) u reazzjoni mill-medicina b'eosinofiliya u sintomi sistemici (DRESS), li jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja jew fatali, kienu rrapurtati. Jekk tkun issuspettata kwalunkwe SCAR, deferasirox għandu jitwaqqaf immedjatement u m'għandux jinbeda mill-ġdid. Meta jiġu ordnati l-medicina, il-pazjenti għandhom jiġu avżati dwar is-sinjali u s-sintomi ta' reazzjonijiet qawwija fil-ġilda, u jiġu mmonitorjati mill-qrib.

### Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva

Każijiet ta' sensitività eċċessiva serja (bħal anafilassi u angjoedima) kienu rrapurtati f'pazjenti li kienu qed jirċievu deferasirox, bil-bidu tar-reazzjoni sseħħ fil-maġġoranza tal-każijiet fi żmien l-ewwel xahar ta' kura (ara sezzjoni 4.8). Jekk isehħu dawn ir-reazzjonijiet, deferasirox għandu jitwaqqaf u għandhom jinbdew l-interventi mediċi xierqa. Deferasirox m'għandux jiġi introdott mill-ġdid f'pazjenti li esperjenzaw reazzjoni ta' sensitività eċċessiva minhabba r-riskju ta' xokk anafilattiku (ara sezzjoni 4.3).

### Vista u smiġh

Kien hemm rapporti ta' disturbi fis-smiġh (nuqqas ta' smiġh) u fl-ġhajnejn (opaċità tal-lenti) (ara sezzjoni 4.8). Testijiet tas-smiġh u tal-ġhajnejn (inkluż fundoskopija) huma rakkomandati qabel tinbeda t-terapija u b'intervalli regolari minn hemm 'il quddiem (kull 12-il xahar). Jekk jidhru disturbi waqt il-kura, għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża jew twaqqif tal-kura.

### Disturbi fid-demem

Wara t-tqeghid fis-suq kien hemm rapporti ta' lewkopenija, tromboċitopenija jew panċitopenija (jew aggravament ta' dawn iċ-ċitopeniji) u ta' anemija aggravata f'pazjenti kkurati b'deferasirox. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti diġà kellhom disturbi ematoloġiċi eżistenti li kienu assoċjati b'mod frekwenti ma' insuffiċjenza tal-mudullun tal-għadam. Madankollu, ma jistax jiġi eskluż rwol kontributorju jew

aggravanti. Twaqqif tal-kura għandu jiġi kkunsidrat f'pazjenti li jiżviluppaw citopenija mingħajr raġuni.

### Kunsiderazzjonijiet oħra

Monitoraġġ kull xahar tal-ferritin fis-serum huwa rakkomandat sabiex ikun stmat ir-rispons tal-pazjent għat-terapija u biex tkun evitata kelazzjoni żejda (ara sezzjoni 4.2). Huwa rakkomandat tnaqqis fid-doża jew monitoraġġ mill-qrib tal-funzjoni tal-kliwi u tal-fwied, u tal-livelli ta' ferritin fis-serum matul il-perjodi ta' trattament b'dozi għolijin u meta l-livelli ta' ferritin fis-serum ikunu qrib tal-medda fil-mira. Jekk il-ferritin fis-serum jaqa' b'mod konsistenti taħt 500 µg/l (f'tagħbija żejda ta' hadid dipendenti fuq trasfużjoni) jew taħt 300 µg/l (f'sindromi ta' talessimja mhux dipendenti fuq trasfużjoni), għandu jiġi kkunsidrat twaqqif tal-kura.

Ir-riżultati tat-testijiet għall-kreatinina fis-serum, ferritin fis-serum u transaminase fis-serum għandhom jinżammu u jintużaw b'mod regolari sabiex joħroġu t-tendenzi.

F'żewġ studji kliniċi, l-iżvilupp fiżiku u sesswali ta' pazjenti pedjatriċi kkurati b'deferasirox sa 5 snin ma kienux effettwati (ara sezzjoni 4.8). Madankollu, bħala miżura prekawzjonali ġenerali fl-immaniġġar ta' pazjenti pedjatriċi li jkollhom tagħbija żejda ta' hadid minhabba trasfużjoni, il-piż tal-ġisem, it-tul, u l-iżvilupp sesswali għandhom ikunu monitorati qabel it-terapija u f'intervalli regolari (kull 12-il xahar).

Disfunzjoni kardijaka hija komplikazzjoni magħrufa ta' tagħbija żejda qawwija tal-hadid. Il-funzjoni kardijaka għandha tkun monitorata f'pazjenti b'tagħbija żejda qawwija tal-hadid waqt kura fit-tul b'deferasirox.

### Eċċipjenti

Deferasirox Accord fih il-lactose. Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, defiċjenza totali ta' lactase jew malassorbiment ta' glucose-galactose m'għandhomx jiehdu dan il-prodott mediċinali.

Dan il-prodott mediċinali fih inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri huwa essenzjalment "mingħajr sodium".

Deferasirox Accord fih żejt tar-rigħnu. Dan il-prodott mediċinali jista' jikkawża uġiġh fl-istonku u dijarea.

## **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

Is-sigurtà ta' deferasirox meta jingħata flimkien ma' kelaturi tal-hadid oħrajn ma' gietx stabilita. Għaldaqstant, m'għandux jingħata flimkien ma' terapiji oħra ta' kelaturi tal-hadid (ara sezzjoni 4.3).

### Interazzjoni mal-ikel

Is-C<sub>max</sub> ta' deferasirox pilloli miksija b'rita żdiedet (b'29%) meta ttiehed ma' ikla b'hafna xaħam. Għaldaqstant, deferasirox pilloli miksija b'rita jistgħu jittieħdu fuq stonku vojta jew flimkien ma' ikla hafifa, l-aħjar fl-istess hin kuljum (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

### Aġenti li jistgħu jnaqqsu l-espożizzjoni sistemika ta' deferasirox

Il-metaboliżmu ta' deferasirox jiddependi fuq l-enzimi UGT. Fi studju b'voluntiera b'saħħithom, l-ghotja fl-istess hin ta' deferasirox (doża waħda ta' 30 mg/kg, formulazzjoni ta' pillola li tinxtred) u l-induttur qawwi ta' UGT, rifampicin (doża ripetuta ta' 600 mg/jum) irriżultat fi tnaqqis tal-esponiment għal deferasirox b'44% (90% CI: 37% - 51%). Għalhekk, l-użu ta' deferasirox flimkien ma' indutturi qawwija ta' UGT (eż. rifampicin, carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, ritonavir) jista' jwassal

għal tnaqqis fl-effikaċja ta' deferasirox. Il-ferritin fis-serum tal-pazjent għandu jkun monitorat waqt u wara li jingħataw iż-żewġ mediċini, u d-doża ta' deferasirox\_mibdula jekk ikun hemm bżonn.

Cholestyramine naqqas b'mod qawwi l-espożizzjoni għal deferasirox waqt studju mekkanistiku sabiex jiddetermina l-grad ta' riċiklaġġ enteroepatiku (ara sezzjoni 5.2).

#### Interazzjoni ma' midazolam u aġenti oħrajn metabolizzati b'CYP3A4

Fi studju b'voluntiera b'saħħithom, l-għotja ta' deferasirox pilloli li jinxterdu flimkien ma' midazolam (sottostrati tal-prowb għal CYP3A4) ikkawżat tnaqqis fl-esponent għal midazolam bi 17% (90% CI: 8% - 26%). Fil-qasam kliniku, dan l-effett jista' jkun aktar qawwi. Għalhekk, minhabba li jista' jkun hemm tnaqqis fl-effikaċja, għandha ssir attenzjoni meta deferasirox jithallat ma' sustanzi li jkunu metabolizzati permezz ta' CYP3A4 (eż. ciclosporin, simvastatin, sustanzi kontraċettivi ormonali, bepridil, ergotamine).

#### Interazzjoni ma' repaglinide u aġenti oħrajn metabolizzati b'CYP2C8

Fi studju b'voluntiera b'saħħithom, l-għoti f'daqqa ta' deferasirox bhala inibitur moderat ta' CYP2C8 (30 mg/kg, formulazzjoni ta' pillola li tinxtered), u repaglinide, substrat ta' CYP2C8, mogħti bhala doża waħda ta' 0.5 mg, żied l-AUC u s- $C_{max}$  ta' repaglinide b'madwar 2.3 drabi aktar (90% CI [2.03-2.63]) u b'1.6 drabi aktar (90% CI [1.42-1.84]), rispettivament. Minhabba li l-interazzjoni ma gietx stabbilita b'doži oġhla minn 0.5 mg għal repaglinide, l-użu f'daqqa ta' deferasirox u repaglinide għandu jiġi evitat. Jekk it-tahlita tidher li hija meħtieġa, għandu jsir b'attenzjoni monitoraġġ kliniku u taz-zokkor fid-demm (ara sezzjoni 4.4). Mhux eskluż li deferasirox u substrati oħrajn ta' CYP2C8 bhala paclitaxel ma jaqblux bejniethom.

#### Interazzjoni m'a theophylline u aġenti oħrajn metabolizzati b'CYP1A2

Fi studju fuq volontiera b'saħħithom, l-użu konkomitanti ta' deferasirox bhala inibitur ta' CYP1A2 (doži ripetuti ta' 30 mg/kg/kuljum, formulazzjoni ta' pillola li tinxtered) u s-sustrat CYP1A2 theophylline (doża singola ta' 120 mg) irriżulta f'żieda ta' theophylline AUC bi 84% (90% CI:-73% sa 95%). Id-doża singola  $C_{max}$  ma kinitx affetwata, iżda huwa mistenni li jkun hemm żieda ta' theophylline  $C_{max}$  ma' dożaġġ kroniku. Għalhekk, l-użu konkomitanti ta' deferasirox ma' theophylline mhuwiex irrakkomandat. Jekk deferasirox u theophylline jintużaw fl-istess hin, għandu jiġi kkunsidrat monitoraġġ tal-koncentrazzjoni ta' theophylline u għandu jiġi kkunsidrat li titnaqqas id-doża ta' theophylline. Interazzjoni bejn deferasirox u sustrati oħra ta' CYP1A2 ma tistax tiġi eskluża. Għal sustanzi li huma primarjament immetabolizzati minn CYP1A2 u li għandhom indici terapewtiku stretti (eż. clozapine, tizanidine), l-istess rakkomandazzjonijiet bhala dawk ta' theophylline japplikaw.

#### Tagħrif ieħor

L-użu ta' deferasirox flimkien ma' mediċini ta' kontra l-aċidu fl-istonku li jkun fihom l-aluminju ma giex studjat b'mod formali. Għalkemm l-affinità ta' deferasirox għall-aluminju hija anqas minn dik għall-ħadid, mhux rakkomandat li tieħu l-pilloli deferasirox flimkien ma' mediċini ta' kontra l-aċidu fl-istonku li jkun fihom l-aluminju.

L-għoti fl-istess hin ta' deferasirox ma' sustanzi li għandhom potenzjal ulċeroġeniku bhala NSAIDs (inkluż acetylsalicylic acid f'dożaġġi għoljin), kortikosteroidi, jew bisfosfonati orali, jista' jżid ir-riskju ta' tossiċità gastrointestinali (ara sezzjoni 4.4). L-għoti f'daqqa ta' deferasirox u antikoagulanti jista' jżid ukoll ir-riskju ta' emorraġija gastrointestinali. Monitoraġġ kliniku mill-qrib huwa meħtieġ meta deferasirox jiġi kkombinat ma' dawn is-sustanzi.

L-għoti flimkien ta' deferasirox u busulfan wassal għal żieda tal-espożizzjoni ta' busulfan (AUC), imma l-mekkanizmu ta' interazzjoni jibqa' mhux ċar. Jekk jista' jkun, għandha ssir evalwazzjoni tal-farmakokinetiċi (AUC, tneħħija) tad-doża ttestjata ta' busulfan sabiex ikun jista' jsir aġġustament tad-doża.

## 4.6 Fertilità, tqala u treddigh

### Tqala

Għal deferasirox m'hemmx tagħrif kliniku dwar l-użu waqt it-tqala. Studji f'animali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva f'dożi li kienu tossiċi għall-omm (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju potenzjali li jista' jkun hemm fuq in-nies mhux magħruf.

Bħala prekawzjoni, huwa rakkomandat li Deferasirox Accord ma jintużax waqt it-tqala sakemm ma jkunx hemm bżonn ċar ħafna.

Deferasirox Accord jista' jnaqqas l-effikaċja ta' kontraċettivi ormonali (ara sezzjoni 4.5). Nisa li jistgħu johorġu tqal huma mhegġa sabiex jużaw metodi kontraċettivi addizzjonali jew oħrajn mhux ormonali meta qed jużaw Deferasirox Accord.

### Treddigh

Studji fuq bhejjem urew li deferasirox ħareġ malajr u b'mod estensiv mal-ħalib tal-omm. Ma deherx li kien hemm effetti fuq il-wild. Mhux magħruf jekk deferasirox johroġ fil-ħalib tal-mara. Mhux rakkomandat li tredda' waqt li tiehu Deferasirox Accord.

### Fertilità

M'hemmx tagħrif dwar il-fertilità fil-bniedem. Fil-bhejjem ma kienx hemm effetti avversi fuq il-fertilità tal-bhejjem maskili jew femminili (ara sezzjoni 5.3).

## 4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Deferasirox Accord fit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Pazjenti li jhossu xi reazzjonijiet avversi mhux komuni ta' sturdament għandhom joqgħodu attenti meta jkunu qed isuqu jew ihaddmu magni (ara sezzjoni 4.8).

## 4.8 Effetti mhux mixtieqa

### Sommarju tal-profil ta' sigurtà

L-aktar reazzjonijiet frekwenti li kienu rappurtati waqt kura kronika fi studji kliniċi li saru b'deferasirox pilloli li jinxterdu f'pazjenti adulti u pedjatriċi jinkludu disturbi gastrointestinali (l-aktar tqalligh, rimettar, dijarea jew uġigh addominali) u raxx tal-ġilda. Dijarea tiġi rappurtata aktar ta' spiss f'pazjenti pedjatriċi ta' etajiet bejn 2 u 5 snin u f'anzjani. Dawn ir-reazzjonijiet huma marbuta mad-doża, l-aktar ħfief jew moderati, u ġeneralment jgħaddu wahidhom u jmorru għal kollox anki jekk titkompla l-kura.

Waqt studji kliniċi, żidiet fil-kreatinina tas-serum dipendenti mid-doża, sehhew f'madwar 36% tal-pazjenti, minkejja li ħafna minnhom baqgħu fil-limiti tan-normalità. Kien osservat tnaqqis fit-tnehhija medja tal-kreatinina kemm f'pazjenti pedjatriċi u f'dawk adulti b'beta-talessimja b'trasfużjoni b'tagħbija żejda ta' ħadid matul l-ewwel sena ta' trattament, imma hemm evidenza li dan ma jkomplix jiżdied aktar fis-snin ta' trattament li jsegwu. Kienu rappurtati żidiet fit-transaminasi tal-fwied. Hu rakkommandat skedi ta' monitoraġġ għas-sigurtà tal-parametri tal-kliewi u l-fwied. Mhux rari li jkun hemm disturbi fis-smiġh (tnaqqis fis-smiġh) u okulari (tiċpir tal-lenti), u hu rakkomandat ukoll li jsiru eżamijiet kull sena (ara sezzjoni 4.4).

Reazzjonijiet avversi qawwija fil-ġilda (SCARs), inklużi s-sindrome ta' Stevens-Johnson (SJS), nekrolisi tossika tal-epidermide (TEN) u reazzjoni mill-medicina b'eosinofilija u sintomi sistemici (DRESS) kienu rappurtati bl-użu ta' deferasirox (ara sezzjoni 4.4).

## Tabella b'lista ta' reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi huma kklassifikati hawn taht skont il-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ); komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ); mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ); rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ); rari ħafna ( $< 1/10,000$ ); mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mniżżla skont is-serjeta tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

### **Tabella 5: Reazzjonijiet avversi**

<b>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</b>	
Mhux magħruf:	Panċitopenija <sup>1</sup> , tromboċitopenija <sup>1</sup> , anemija aggravata <sup>1</sup> , newtrogenija <sup>1</sup>
<b>Disturbi fis-sistema immuni</b>	
Mhux magħruf:	Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva (inkluż reazzjonijiet anafilattiċi u anġjoedima)
<b>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni</b>	
Mhux magħruf:	Aċidozi metabolika <sup>1</sup>
<b>Disturbi psikjatriċi</b>	
Mhux komuni:	Ansjetà, disturbi fl-irqad
<b>Disturbi fis-sistema nervuża</b>	
Komuni:	Uġigh ta' ras
Mhux komuni:	Sturdament
<b>Disturbi fl-ghajnejn</b>	
Mhux komuni:	Katarretti, makulopatija
Rari:	Newrite ottika
<b>Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika</b>	
Mhux komuni:	Truxija
<b>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</b>	
Mhux komuni:	Uġigh fil-laringi
<b>Disturbi gastro-intestinali</b>	
Komuni:	Dijarea, stitikezza, rimettar, tqalligh, uġigh addominali, nefha addominali, dispepsja
Mhux komuni:	Emorraġija gastro-intestinali, ulċera fl-istonku (inklużi ħafna ulċeri), ulċera fid-duwodenu, gastrite
Rari:	Esofaġite
Mhux magħruf:	Perforazzjoni gastro-intestinali <sup>1</sup> , pankreatite akuta <sup>1</sup>
<b>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</b>	
Komuni:	Żieda fit-transaminases
Mhux komuni:	Epatite, kolelitija
Mhux magħruf:	Insuffiċjenza epatika <sup>1,2</sup>
<b>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</b>	
Komuni:	Raxx, ħakk
Mhux komuni:	Tibdil fil-lewn tal-ġilda
Rari:	Reazzjoni mill-medicina b'eosinofilija u sintomi sistemici (DRESS)
Mhux magħruf:	Sindrome ta' Stevens-Johnson <sup>1</sup> , vaskulite kkawżata minn sensitività eċċessiva <sup>1</sup> , urtikarja <sup>1</sup> , eritema multiforme <sup>1</sup> , alopeċja <sup>1</sup> , nekrolisi tossika tal-epidermide (TEN) <sup>1</sup>
<b>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja</b>	
Komuni ħafna:	Żieda tal-kreatinina fid-demem
Komuni:	Proteina fl-awrina
Mhux komuni:	Disturbi tal-kanali tal-kliewi <sup>2</sup> (sindrome Fanconi akkwistat), zokkor fl-awrina
Mhux magħruf:	Insuffiċjenza tal-kliewi akuta <sup>1,2</sup> , nefropatija

tubulointerstizjali <sup>1</sup> , nefrolitijazi <sup>1</sup> , nekrozi tubulari renali <sup>1</sup>	
<b>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata</b>	
Mhux komuni:	Deni, edema, għeja

- <sup>1</sup> Reazzjonijiet avversi rrappurtati wara t-tqegħid fis-suq. Dawn jiġu minn rapporti spontanji li għalihom mhux dejjem ikun possibli li tiġi stabbilita l-frekwenza jew ir-relazzjoni mal-kawża għall-esponiment mal-prodott mediċinali.
- <sup>2</sup> Kienu rrappurtati forom gravi b'rabta ma' tibdiliet fil-konoxxenza fil-kuntest ta' enċefalopatija iperammonemika.

#### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Kalkli u disturbi tal-marrara marbuta magħhom kienu rrappurtati f' madwar 2% tal-pazjenti. Żidiet f' transaminase tal-fwied kienu rrappurtati bħala reazzjoni avversa għall-mediċina f' 2% tal-pazjenti. Żidiet ta' transaminase tal-fwied akbar minn 10 darbiet il-limitu ta' fuq tal-medda normali, li jindika li hemm epatite, ma kienux komuni (0.3%). Waqt l-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq, insuffiċjenza epatika, li kultant wasslet għall-mewt, kienet irrappurtata bil-formulazzjoni ta' deferasirox pillola li tinxtered, l-aktar f' pazjenti li kellhom minn qabel ċirrozi tal-fwied (ara sezzjoni 4.4). Kien hemm rapport li saru wara li l-prodott ħareġ fis-suq dwar aċidozi metabolika. Il-biċċa l-kbira ta' dawn il-pazjenti kellhom insuffiċjenza renali, tubulopatija renali (is-sindrome Fanconi) jew dijarea, jew kundizzjonijiet fejn l-iżbilanċ bejn l-aċidu u l-baži hi kumplikazzjoni magħrufa (ara sezzjoni 4.4). Kienu osservati każijiet tasaru wara li l-prodott ħareġ fis-suq dwar aċidozi metabolika. Il-bumentati fil-marrara. Bhal ma jiġri b'kelaturi tal-ħadid oħrajn, telf tas-smiġħ ta' frekwenzi għoljin u opaċità tal-lenti (katarretti bikrija) kienu osservati f'okkażjonijiet mhux komuni f' pazjenti kkurati b' deferasirox (ara sezzjoni 4.4).

#### Tneħħija tal-kreatinina f' trasfużjoni b' tagħbija żejda ta' ħadid

F' meta-analiżi retrospettiva ta' 2,102 adulti u pazjenti pedjatriċi b' beta-talessimja b' trasfużjoni b' tagħbija żejda ta' ħadid ittrattati b' deferasirox pilloli li jinxterdu f' żewġ studji randomizzati u f' erba' studji *open label* li damu għaddejjin sa ħames snin, tnaqqis ta' 13.2% fil-medja li biha titneħħa l-kreatinina f' pazjenti adulti (95% CI: -14.4% sa -12.1%; n=935) u 9.9% (95% CI: -11.1% sa -8.6%; n=1,142) f' pazjenti pedjatriċi osservati matul l-ewwel sena mit-trattament. F' 250 pazjent li kienu segwiti għal ħames snin, ma kienx hemm aktar tnaqqis fil-medja tal-livelli tat-tneħħija tal-kreatinina.

#### Studju kliniku f' pazjenti b' sindromi ta' talessimja mhux dipendenti fuq trasfużjoni

Fi studju kliniku ta' sena fost pazjenti b' sindromi ta' talessimja mhux dipendenti fuq trasfużjoni u b' tagħbija ta' ħadid (pilloli li jinxterdu b' doża ta' 10 mg/kg/kuljum), l-aktar reazzjonijiet avversi b' rabta mal-mediċina studjata kienu d-dijarrea (9.1%), raxx (9.1%) u dardir (7.3%). Kienu rrappurtati valuri mhux normali ta' kreatinina tas-serum u ta' tneħħija tal-kreatinina f' 5.5% u 1.8%, rispettivament, tal-pazjenti. Kienu rrappurtati żidiet fit-transaminases tal-fwied darbtejn aktar mil-linja baži u ħames darbiet aktar mill-oġhla limitu ta' x' inhu normali fost 1.8% tal-pazjenti.

#### Popolazzjoni pedjatrika

F' żewġ studji kliniċi, l-iżvilupp fiżiku u sesswali ta' pazjenti pedjatriċi kkurati b' deferasirox sa 5 snin ma kienx affettwati (ara sezzjoni 4.4).

Dijarea tiġi rrappurtata aktar ta' spiss f' pazjenti pedjatriċi li għandhom bejn 2 u 5 snin milli f' pazjenti akbar fl-età.

Tubulopatija tal-kliewi kienet irrappurtata l-biċċa l-kbira fi tfal u adoloxxenti b' talassemija beta kkurati b' deferasirox. Fir-rapporti ta' wara t-tqegħid fis-suq, seħħ proporzjon għoli ta' każijiet ta' aċidozi metabolika fit-tfal fil-kuntest tas-sindrome Fanconi.

Kienet irrappurtata pankreatite akuta, speċjalment fi tfal u adoloxxenti.



## Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

### **4.9 Doża eċċessiva**

Sinjali bikrija ta' doża eċċessiva huma effetti diġestivi bħalma huma uġiġħ fl-addome, dijarea, dardir u rimettar. Kienu rappurtati disturbi epatici u renali, fosthom każijiet ta' zieda tal-enzimi u kreatinina fil-fwied hekk kif il-pazjenti bdew jirkupraw wara li twaqqaf it-ttrattament. Doża waħda ta' 90 mg/kg mogħtija bi zball wasslet għas-sindrome ta' Fanconi li ssolviet wara t-ttrattament.

M'hemmx antidotu speċifiku għal deferasirox. Jistgħu jkunu indikati proċeduri standard kif ukoll ttrattament sintomatiku biex tkun amministrata d-doża eċċessiva, kif jixraq medikament.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti tal-kelatur tal-ħadid, Kodiċi ATC: V03AC03

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Deferasirox huwa kelatur attiv meta jittieħed mill-ħalq li huwa selettiv ħafna għall-ħadid (III). Huwa ligand tridentat li jeħel mal-molekula tal-ħadid b'affinità għolja f'proporzjon ta' 2:1. Deferasirox jinkuraġġixxi l-eskrezzjoni tal-ħadid, l-aktar mal-ippurgar. Deferasirox għandu affinità baxxa għaż-żingu u r-ram, u ma jikkawżax livelli baxxi kostanti ta' dawn il-metalli fis-serum.

#### Effetti farmakodinamiċi

Fi studju dwar il-metaboliżmu tal-bilanċ tal-ħadid f'pazjenti talassemici adulti li għandhom tagħbija żejda tal-ħadid, deferasirox bdoži ta' 10, 20 u 40 mg/kg (formulazzjoni ta' pillola li tinxtered) kuljum (formulazzjoni ta' pillola li tinxtered) wasslu għal medja ta' eskrezzjoni netta ta' 0.119, 0.329 u 0.445 mg Fe/kg piż tal-ġisem kuljum, rispettivament.

#### Effikaċja klinika u sigurtà

Twettqu studji dwar l-effikaċja klinika b'deferasirox pilloli li jinxterdu.

Saru investigazzjonijiet dwar deferasirox f'411 pazjenti adulti ( $\geq 16$ -il sena) u 292 pazjent pedjatriku (minn 2 sa <16-il sena) b'tagħbija żejda kronika tal-ħadid minħabba trasfużjonijiet tad-demem. 52 tal-pazjenti pedjatriċi kellhom bejn 2 u 5 snin. Il-kundizzjonijiet li kienu jinħtieġu trasfużjonijiet kienu jinkludu beta-talessimja, mard tas-*sickle cell* u mard ieħor kongenitu u anemiji akkwiziżi (sindromi majlodisplastici, sindrome ta' *Diamond-Blackfan*, anemija aplastika, u anemiji oħrajn rari ħafna).

L-indikaturi tal-ħadid totali fil-ġisem urew tnaqqis meta pazjenti adulti u pedjatriċi li jsofru minn beta-talessimja u li kellhom trasfużjonijiet frekwenti ngħataw kura b'deferasirox formulazzjoni ta' pillola li tinxtered b'doži ta' 20 u 30 mg/kg kuljum għal sena; il-konċentrazzjoni tal-ħadid fil-fwied tnaqqset b'medja ta' madwar -0.4 u -8.9 mg Fe/g fwied (piż niexef tal-bijopsija (dw)) rispettivament, u l-ferritin fis-serum tnaqqas b'medja ta' madwar -36 u -926  $\mu\text{g/l}$  rispettivament. B'dawn l-istess doži, il-proporzjon tal-ħadid eskretat: ħadid li ttieħed kien 1.02 (li juri li kien hemm bilanċ nett tal-ħadid) u 1.67 (li juri li kien hemm tneħħija netta tal-ħadid), rispettivament. Deferasirox wassal għal reazzjonijiet simili f'pazjenti li kellhom tagħbija żejda ta' ħadid b'anemiji oħrajn. Pazjenti li kienu qed

jirċievu trasfużjonijiet mhux frekwenti jew trasfużjonijiet ta' tibdil tad-demem u li ngħataw doži ta' 10 mg/kg (formulazzjoni ta' pillola li tinxtered) kuljum għal sena, żammew il-livelli ta' ħadid fil-fwied u ta' ferritin fis-serum u wasslu għal bilanċ nett tal-ħadid. Meta l-livelli ta' ferritin fis-serum kienu mkejla b' monitoraġġ kull xahar, dawn kienu jirriflettu tibdil fil-konċentrazzjoni tal-ħadid fil-fwied. Dan jindika li t-tendenzi tal-ferritin fis-serum jistgħu jintużaw sabiex ikun monitorat ir-rispons għat-terapija. Tagħrif kliniku limitat (29 pazjent b'funzjoni kardijaka normali mal-linja bażika) bl-użu ta' MRI jindika li kura b'deferasirox 10-30 mg/kg/jum (formulazzjoni ta' pillola li tinxtered) għal sena tista' tnaqqas ukoll il-livelli tal-ħadid fil-qalb (medja, MRI T2\* żieda minn 18.3 għal 23.0 millisekondi).

L-analiżi prinċipali tal-istudju kumparattiv piviali f'586 pazjent li jsofru minn beta-talessimja u tagħbija żejda tal-ħadid mit-trasfużjoni ma wrietx li deferasirox pilloli li jinxterdu ma kienx inferjuri għal deferoxamine fl-analiżi tal-popolazzjoni totali tal-pazjenti. Minn analiżi li saret wara dan l-istudju deher li, fis-sottogrupp tal-pazjenti li kellhom konċentrazzjoni tal-ħadid fil-fwied  $\geq 7$  mg Fe/g piż niexef ikkurati b'deferasirox pilloli li jinxterdu (20 u 30 mg/kg) jew deferoxamine (35 sa  $\leq 50$  mg/kg), il-kriterji li juru li ma kienx inferjuri intlaħqu. Madankollu, f'pazjenti li kellhom konċentrazzjoni tal-ħadid fil-fwied  $< 7$  mg Fe/g piż niexef ikkurati b'deferasirox pilloli li jinxterdu (5 u 10 mg/kg) jew deferoxamine (20 sa 35 mg/kg), ma ġiex stabbilit jekk ma kienx inferjuri minħabba żbilanċ fid-dużaġġi taż-żewġ kelaturi. Dan l-iżbilanċ seħħ minħabba li l-pazjenti li kienu fuq deferoxamine thallew fuq id-doża ta' qabel ma beda l-istudju anki jekk kienet oġġla minn dik speċifikata fil-protokoll. Sitta u ħamsin pazjent taħt is-6 snin ħadu sehem f'dan l-istudju piviali, 28 minnhom ingħataw deferasirox pilloli li jinxterdu.

Minn studji ta' qabel l-użu kliniku u studji kliniċi deher li deferasirox pilloli li jinxterdu jista' jkun attiv daqs deferoxamine meta jintuża f'proporzjon ta' doża ta' 2:1 (i.e. doża ta' deferasirox pilloli li jinxterdu li tiġi numerikament nofs dik tad-doża ta' deferoxamine). Għal deferasirox pilloli miksiġa b'rita, jista' jiġi kkunsidrat proporzjon tad-doża ta' 3:1 (jiġifieri. doża ta' deferasirox pilloli miksiġa b'rita li hija numerikament terz tad-doża ta' deferoxamine). Madankollu, din ir-rakkomandazzjoni ta' dużaġġ ma kinetx ġiet meqjusa qabel ma bdew l-istudji kliniċi.

Minbarra hekk, f'pazjenti b'konċentrazzjoni tal-ħadid fil-fwied ta'  $\geq 7$  mg Fe/g piż niexef li kellhom diversi anemiji rari jew marda tas-*sickle cell*, meta ngħataw sa 20 u 30 mg/kg deferasirox pilloli li jinxterdu kien hemm tnaqqis fil-konċentrazzjoni tal-ħadid fil-fwied u tal-ferritin fis-serum li jikkumpara ma' dak li nkiseb f'pazjenti b'beta-talessimja.

Fi studju ta' 5 snin imsejjes fuq l-osservazzjoni li matulu 267 tifel u tifla li kellhom bejn sentejn u  $< 6$  snin (mas-*shubija*) b'emosiderozi transfużjonali ngħataw deferasirox, ma kienx hemm differenzi importanti klinikimant fis-sigurtà u t-tollerabbiltà ta' deferasirox f'pazjenti pedjatriċi li kellhom bejn sentejn u  $< 6$  snin imqabblin mal-popolazzjoni shiħa adulta u pedjatrika ta' età akbar, inkluż židiet tal-kreatinina fis-serum ta'  $> 33\%$  u li qabżu l-oġġla limitu tan-normal f' $\geq 2$  okkażjonijiet konsekuttivi (3.1%), u žieda tal-alanina aminotransferasi (ALT) 5 darbiet akbar mill-oġġla limitu tan-normal (4.3%). Kienu rrapportati episodji individwali ta' žieda tal-ALT u tal-aspartat aminotrasferasi f'20.0% u fi 8.3%, rispettivament, mill-145 pazjent li temmew l-istudju.

Fi studju biex jevalwa s-sigurtà ta' deferasirox f'pilloli miksiġa b'rita u li jinxterdu, 173 pazjent adulti u pedjatriċi b'talissimja dipendenti fuq trasfużjoni jew sindrome mijelodiplastika kienu ttrattati għal 24 ġimgħa. Kien osservat profil ta' sigurtà komparabbli għall-pilloli miksiġa b'rita jew li jinxterdu.

F'pazjenti b'sindromi ta' talissimja mhux dipendenti fuq trasfużjoni u b'tagħbija żejda ta' ħadid, it-trattament b'deferasirox pilloli li jinxterdu kien evalwat fi studju randomizzat, double-blind, ikkontrollat bi placebo li dam għaddej sena. L-istudju qabbel l-effikaċġa taż-żewġ reġimi differenti ta' deferasirox pillola li tinxtered (doži inizjali ta' 5 u 10 mg/kg/kuljum, 55 pazjent f'kull grupp) u l-placebo korrispondenti (56 pazjent). L-istudju inkluda 145 adult u 21 pazjent pedjatriku. Il-parametru tal-effikaċġa primarja kien il-bidla fil-konċentrazzjoni ta' ħadid fil-fwied (LIC) mil-linja baži wara 12-il xahar ta' trattament. Wieħed mill-parametri sekondarji tal-effikaċġa kien il-bidla ta' ferritin fis-serum bejn il-linja baži u r-raba' kwart. B'doża inizjali ta' 10 mg/kg/kuljum, deferasirox pilloli li jinxterdu wassal għal tnaqqis fl-indikaturi tal-ammont shiħ ta' ħadid fil-ġisem. Bħala medja, il-

koncentrazzjoni ta' hadid fil-fwied naqset bi 3.80 mg Fe/g dw f' pazjenti ttrattati b' deferasirox pilloli li jinxterdu (doża inizjali ta' 10mg/kg/kuljum) u ždiedet b' 0.38 mg Fe/g dw f' pazjenti ttrattati bi plaċebo ( $p < 0.001$ ). Bħala medja, il-ferritin fis-serum niżel b' 222.0  $\mu\text{g/l}$  f' pazjenti ttrattati b' deferasirox pilloli li jinxterdu (doża inizjali ta' 10 mg/kg/kuljum) u ždiedet b' 115  $\mu\text{g/l}$  f' pazjenti ttrattati bi plaċebo ( $p < 0.001$ ).

## 5.2 Taghrif farmakokinetiku

Deferasirox pilloli miksija b' rita juru bijodisponibilità oghla meta mqabbla mal-formulazzjoni ta' deferasirox pillola li tinxtered. Wara li tkun aġġustata l-qawwa, il-formulazzjoni tal-pillola miksija b' rita (qawwa ta' 360 mg) kienet ekwivalenti għal deferasirox pilloli li jinxterdu (qawwa ta' 500 mg) fir-rigward tal-erja medja taħt il-kurva tal-koncentrazzjoni fil-plażma ħin (AUC) f' kundizzjonijiet ta' sawm. Is- $C_{\text{max}}$  ždiedet bi 30% (CI ta' 90%: 20.3% - 40.0%); madankollu analiżi klinika ta' esponiment/rispons ma wriet l-ebda evidenza ta' effetti klinikament rilevanti ta' din iż-żieda.

### Assorbiment

Deferasirox (formulazzjoni ta' pillola li tinxtered) jiġi assorbit wara li jittieħed mill-ħalq u tintlaħaq l-oghla koncentrazzjoni fil-plażma ( $t_{\text{max}}$ ) f' ħin medju ta' madwar 1.5 sa 4 sigħat. Il-biodisponibilità assoluta (AUC) ta' deferasirox (formulazzjoni ta' pillola li tinxtered) hija madwar 70% meta mqabbla ma' doża li tingħata għal ġol-vina. Il-bijodisponibilità assoluta tal-formulazzjoni tal-pillola miksija b' rita ma ġietx determinata. Bijodisponibilità ta' deferasirox pilloli miksija b' rita kienet 36% oghla minn dik bil-pilloli li jinxterdu.

Studju dwar l-effett tal-ikel li kien jinvolvi għoti tal-pilloli miksija b' rita lil voluntiera f' saħħithom f' kundizzjonijiet ta' sawm u flimkien ma' ikla bi ftit xaħam (kontenut ta' xaħam  $< 10\%$  tal-kaloriji) jew b' ħafna xaħam (kontenut ta' xaħam  $> 50\%$  tal-kaloriji) jindika li l-AUC u  $C_{\text{max}}$  naqsu kemmxejn wara ikla bi ftit xaħam (bi 11% u 16%, rispettivament). Wara ikla b' ħafna xaħam, l-AUC u  $C_{\text{max}}$  ždiedu (bi 18% u 29%, rispettivament). Iż-żidiet f'  $C_{\text{max}}$  minħabba l-bidla fil-formulazzjoni u minħabba l-effett ta' ikla b' ħafna xaħam jista' jkun addittiv u għalhekk, huwa rakkomandat li l-pilloli miksija b' rita għandhom jittieħdu fuq stonku vojtt jew flimkien ma' ikla ħafifa.

### Distribuzzjoni

Deferasirox jintrabat bil-qawwa (99%) mal-proteini tal-plażma, kważi esklużivament ma' albumin tas-serum, u għandu volum żgħir ta' distribuzzjoni fl-adulti ta' madwar 14-il litru.

### Bijotrasformazzjoni

Ir-rotta metabolika ewlenija għal deferasirox hija glukoronidazzjoni, b'eskrezzjoni sussegwenti mill-marrara. Dekonjugazzjoni ta' glukoronidati fl-intestini u wara dan, huwa probabbli li jseħħ ri-assorbiment (riċiklaġġ enteroepatiku): fi studju ta' voluntiera b' saħħithom, l-ghoti ta' cholestyramine wara doża waħda ta' deferasirox wassal għal tnaqqis ta' 45% fl-esponiment (AUC) ta' deferasirox.

Il-glukoronidament ewlieni ta' deferasirox iseħħ b' UGT1A1 u f' ammonti iżgħar b' UGT1A3. Il-metaboliżmu (ossidattiv) ta' deferasirox permezz tal-kataliżi b' CYP450 jidher li huwa minuri fil-bniedem (madwar 8%). Ma deherx li kien hemm impediment ta' metaboliżmu ta' deferasirox minn hydroxyurea *in vitro*.

### Eliminazzjoni

L-eskrezzjoni ta' deferasirox u l-metaboli tiegħu sseħħ primarjament fl-ippurgar (84% tad-doża). L-eskrezzjoni ta' deferasirox u l-metaboli tiegħu permezz tal-kliwi hija minima (8% tad-doża). Il-medja tal-half-life tal-eliminazzjoni ( $t_{1/2}$ ) kienet bejn 8 u 16-il siegħa. It-trasportaturi MRP2 u MXR (BCRP) huma nvoluti fl-eskrezzjoni ta' deferasirox mill-marrara.

## Linearità/nuqqas ta' linearità

Iż-żieda f' $C_{\max}$  u  $AUC_{0-24}$  ta' deferasirox hija bejn wiehed u ieħor linjari mad-doża taħt kundizzjonijiet ta' stat fiss. Wara ħafna dużaġġi l-esponiment żdied b'fattur ta' akkumulazzjoni ta' bejn 1.3 sa 2.3.

## Karatteristiċi fil-pazjenti

### *Anzjani*

Il-farmakokinetika ta' deferasirox f'pazjenti anzjani ma kinitx studjata (ta' 65 sena jew akbar).

### *Indeboliment tal-kliewi jew tal-fwied*

Il-farmakokinetika ta' deferasirox ma kinitx studjata f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi. Il-farmakokinetika ta' deferasirox ma kinitx effettwata minn livelli ta' transaminase tal-fwied sa 5 darbiet l-oġhla limitu tal-medda normali.

Fi studju kliniku li matulu ntużaw doži singoli ta' 20 mg/kg deferasirox pilloli li jinxterdu, l-espożizzjoni medja żdiedet b'16% f'pazjenti b'indeboliment ħafif tal-fwied (Child-Pugh Klassi A) u b'76% f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied (Child-Pugh Klassi B) meta mqabbla ma' pazjenti b'funzjoni normali tal-fwied. Il-medja ta'  $C_{\max}$  ta' deferasirox f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied minn ħafif għal moderat żdiedet bi 22%. L-espożizzjoni żdiedet bi 2.8 drabi f'pazjent wiehed b'indeboliment qawwi tal-fwied (Child-Pugh Klassi C) (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

### *Sess*

In-nisa għandhom tneħħija apparenti moderatament aktar baxxa (b'17.5%) għal deferasirox meta mqabbla mal-irġiel. Peress li d-dożaġġ għandu jkun mibdul b'mod individwali skont ir-rispons, mhux mistenni li dan għandu jkollu konsegwenzi kliniċi.

### *Popolazzjoni pedjatrika*

L-esponiment totali tal-adolesxenti (12 sa  $\leq$ 17-il sena) u tfal (2 sa  $\leq$ 12-il sena) għal deferasirox wara doża waħda jew doži multipli, kien aktar baxx minn dak f'pazjenti adulti. Fi tfal taħt is-6 snin, l-esponiment kien madwar 50% aktar baxx minn dak tal-adulti. Peress li d-dużaġġ għandu jkun mibdul b'mod individwali skont ir-rispons, mhux mistenni li dan għandu jkollu konsegwenzi kliniċi.

## **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Tagħrif mhux kliniku bbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doži ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni jew riskju ta' kanċer, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. L-aktar li nstabu kienu tossiċità fil-kliewi u opacità tal-lenti (katarretti). Kienu osservati sejbiet simili f'bhejjem tat-twelid jew ta' età żgħira ħafna. It-tossiċità fil-kliewi hija meqjusa l-aktar minħabba nuqqas ta' ħadid f'bhejjem li ma kellhomx tagħbija żejda tal-ħadid minn qabel.

Testijiet tal-effett tossiku fuq il-ġeni *in vitro* kienu negattivi (test Ames, test ta' aberrazzjoni tal-kromożomi) filwaqt li deferasirox ikkawża l-formazzjoni ta' mikronukleji *in vivo* fil-mudullun tal-għadam, imma mhux fil-fwied, ta' firien li ma kellhomx tagħbija tal-ħadid meta ngħataw doži letali. Dawn l-effetti ma dehrux fil-firien li kienu mgħobbija minn qabel bil-ħadid. Deferasirox ma żiedx ir-riskju tal-kanċer meta ngħata lill-firien fi studju ta' sentejn u grieden eterożiġi transġeniċi p53+/- fi studju ta' 6 xhur.

Il-potenzjal għal tossiċità fir-riproduzzjoni kienet studjata fuq firien u fniek. Deferasirox ma kienx teratoġeniku imma kkawża żieda fil-frekwenza ta' varjazzjonijiet skeletriċi u wild ta' firien li twieldu mejtin f'doži għoljin li kienu tossiċi ħafna għall-omm li ma kelliex tagħbija żejda ta' ħadid. Deferasirox ma kellux effetti oħrajn fuq il-fertilità jew fuq ir-riproduzzjoni.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

#### Qalba tal-pillola

Cellulose, microcrystalline  
Croscarmellose sodium  
Low-substituted hydroxypropyl cellulose  
Povidone  
Poloxamer  
Lactose monohydrate  
Silica colloidal anhydrous  
Sodium stearyl fumarate  
Hydrogenated castor oil

#### Kisja tal-pillola

Hypromellose (E464)  
Propylene glycol (E1520)  
Talc (E553b)  
Iron oxide yellow (E172)  
Titanium dioxide (E171)

### **6.2 Inkompatabbiltajiet**

Mhux applikabbli.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

tliet snin

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Din il-medicina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Folji tal-PVC/PE/PVdC-aluminju

Deferasirox Accord 90 mg pilloli miksija b'rita u Deferasirox Accord 180 mg pilloli miksija b'rita  
Pakketti ta' unitajiet li fihom 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1 jew 90 x 1 pillola miksija b'rita.

Deferasirox Accord 360 mg pilloli miksija b'rita  
Pakketti ta' unitajiet li fihom 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1 jew 90 x 1 jew 300 x 1 pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor**

L-ebda ħtigijiet speċjali.

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,

Edifici Est, 6ª Planta,  
Barcelona, 08039  
Spanja

## **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Deferasirox Accord 90 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/19/1412/001

EU/1/19/1412/002

EU/1/19/1412/003

EU/1/19/1412/004

Deferasirox Accord 180 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/19/1412/005

EU/1/19/1412/006

EU/1/19/1412/007

EU/1/19/1412/008

Deferasirox Accord 360 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/19/1412/009

EU/1/19/1412/010

EU/1/19/1412/011

EU/1/19/1412/012

EU/1/19/1412/013

## **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 09 ta 'Jannar 2020

## **10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-  
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD  
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-  
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD  
TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

## **A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Accord Healthcare Polska Sp.z.o.o.  
Ul. Lutomierska 50,  
96-200, Pabianice, Il-Polonja

Pharmadox Healthcare Limited  
KW20A Kordin Industrial Park,  
Paola PLA 3000, Malta

LABORATORI FUNDACIÓ DAU  
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,  
Barcelona, 08040 Barcelona, Spanja

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

## **Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil tal-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

L-MAH għandu jinforma lill-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini u lis-CHMP bir-riżultati tal-programm ta' sorveljanza f'kull Stat Membru.

Minbarra dawk l-affarijiet meħtieġa bil-liġi, l-ADRs serji li ġejjin għandhom jiġu mġhodidja malajr kemm jista' jkun lill-awtorità kompetenti xierqa kif ukoll mqassra fir-rapporti perjodiċi aġġornati dwar



is-sigurtà:

- Żieda fl-enzimi tal-fwied >10x ULN
- Żieda serja tal-kreatinina
- Riżultati ta' bijopsiji tal-kliewi, jekk ikunu disponibbli
- Katarretti
- Telf tas-smigh
- Kalkli fil-marrara

Qabel it-tnedija ta' Deferasirox Accord f'kull Stat Membru d-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq (MAH) għandu jaqbel dwar il-kontenut u l-format tal-programm edukattiv, inkluż mal-mezz ta' komunikazzjoni, il-modalitajiet tat-tqassim, u kwalunkwe aspett ieħor tal-programm, mal-Awtorità Kompetenti Nazzjonali.

Il-programm edukattiv għandu l-għan li jinforma lill-professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa u lill-pazjenti sabiex jitnaqqsu r-riskji ta':

- Nuqqas ta' kompjaċenza mal-pożoloġija u l-monitoraġġ bijoloġiku
- Medikazzjoni żbaljata [minhabba l-bidla bejn il-formulazzjonijiet disponibbli fis-suq minn MAHs differenti (pilloli li jinxterdu u pilloli miksija b'rita/granijiet)]

L-MAH għandu jara li, mat-tnedija, f'kull Stat Membru fejn se jinbiegħ Deferasirox Accord, il-professjonisti kollha fil-qasam tal-kura tas-saħħa u l-pazjenti li huma mistennija li jippreskrivu, iqassmu u jużaw Deferasirox Accord għandu jingħatalhom il-pakkett edukattiv li ġej għall-formulazzjonijiet kollha disponibbli (eż. pilloli li jinxterdu, pilloli miksija b'rita u granijiet) għall-indikazzjonijiet kollha:

- Materjal edukattiv għat-tobba
- Pakkett ta' tagħrif għall-pazjent

Għandu jitkompla t-tqassim wara t-tnedija, b'mod speċjali wara li jsiru tibdiliet sostanzjali b'rabta mas-sigurtà tat-tagħrif dwar il-prodott tiegħu u li jiġġustifikaw it-tiġdid tal-materjal edukattiv.

**Il-materjal edukattiv għat-tabib għandu jkollha:**

- Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott
- Il-Gwida għall-professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa

**Il-Gwida għall-professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa** għandha tinkludi l-punti ewlenin li ġejjin:

- Deskrizzjoni tal-formulazzjonijiet disponibbli ta' deferasirox fis-suq (eż. pilloli li jinxterdu, pilloli miksija b'rita u granijiet)
  - ***Korsijiet ta' pożoloġija differenti***
  - ***Kundizzjonijiet differenti ta' għoti***
  - ***Tabella ta' konverżjoni tad-doża meta wiehed jaqleb minn formulazzjoni għal ohra***
- Id-doži rakkomandati u r-regoli għall-bidu tat-trattament
- Il-bżonn li ferritin fis-serum ikun monitorat kull xahar
  
- Li deferasirox jikkawża żieda tal-kreatinina fis-serum f'xi pazjenti
  - Il-bżonn li l-kreatinina fis-serum tkun monitorata
    - F'żewġ okkażjonijiet qabel tibda l-kura
    - Kull ġimgħa waqt l-ewwel xahar ta' meta tkun bdiet il-kura jew wara tibdil fit-terapija
    - Kull xahar minn hemm 'il quddiem
  - Il-bżonn li d-doża titnaqqas b'10 mg/kg jekk il-kreatinina fis-serum togħla:
    - Adulti: >33% fuq il-linja bażika u t-tneħħija tal-kreatinina <LLN (90 ml/min)
    - Pedjatriċi: jew >ULN jew it-tneħħija tal-kreatinina taqa' għal <LLN f'żewġ zjajjar wara xulxin.

- Il-bżonn li twaqqaf il-kura wara li titnaqqas id-doża jekk il-livell tal-kreatinina fis-serum jitle' :
  - Adulti u Pedjatriċi: jibqa' >33% fuq il-linja bażika jew it-tneħħija tal-kreatinina <LLN (90 ml/min)
- Il-bżonn li tikkunsidra bijopsija tal-kliewi:
  - Jekk il-kreatinina fis-serum jiġi għoli u tkun instabet xi anormalità oħra (eż. proteina fl-awrina, sinjali tas-sindrome Fanconi).

- L-importanza li titkejjel it-tneħħija tal-kreatinina
- Tagħrif fil-qosor dwar il-metodi ta' kif titkejjel it-tneħħija tal-kreatinina
- Li żidiet fit-transaminases tas-serum jistgħu jseħħu f' pazjenti kkurati b' Deferasirox Accord
  - Il-bżonn għal testijiet tal-funzjoni tal-fwied qabel ma' t-tabib jikteb ir-riċetta, imbagħad f' intervalli ta' xahar jew aktar spissi jekk ikun hemm indikazzjonijiet kliniċi.
  - Biex ma jinkitbux riċetti għall-pazjenti li jkollhom minn qabel mard qawwi tal-fwied.
  - Il-bżonn biex titwaqqaf il-kura jekk ikun hemm żidiet persistenti u progressivi tal-enzimi tal-fwied.
- Il-bżonn għal testijiet tas-smiġħ u tal-ghajnejn kull sena
- Il-bżonn għal tabella gwida li turi b' mod ċar il-figuri, qabel ma tinbeda l-kura, tal-kreatinina fis-serum, it-tneħħija tal-kreatinina, proteina fl-awrina, enzimi tal-fwied, ferritin, bħal:

Qabel tibda l-kura	
Kreatinina fis-serum f' ġurnata – X	Valur 1
Kreatinina fis-serum f' ġurnata – Y	Valur 2

X u Y huma l-ġranet (li għandhom jiġu deċiżi) meta għandhom ikunu mehudin il-figuri qabel il-kura.

- Twissija dwar ir-riskju ta' kelazzjoni żejda u l-htieġa ta' monitoraġġ mill-qrib tal-livelli ta' ferritin fis-serum u tal-funzjoni renali u epatika.
- Ir-regoli dwar l-aġġustamenti tad-doża għat-trattament u t-twaqqif tagħha meta tintlahaq il-konċentrazzjoni mixtieqa ta' ferritin fis-serum +/- ta' hađid fil-fwied
- Rakkomandazzjonijiet għat-trattament ta' sindromi ta' talessimja mhux dipendenti fuq trasfużjoni (NTDT - *non-transfusion-dependent thalassaemia*):
  - Informazzjoni li kors ta' trattament wiehed biss hu propost għal pazjenti b' NTDT
  - Twissija dwar il-htieġa ta' monitoraġġ aktar mill-qrib tal-konċentrazzjoni ta' hađid fil-fwied u ta' ferritin fis-serum fil-popolazzjoni pedjatrika
  - Twissija dwar il-konsegwenzi mhux magħrufa bħalissa dwar is-sigurtà f' każ ta' trattament fit-tul fil-popolazzjoni pedjatrika

#### **Il-pakkett ta' tagħrif għall-pazjent għandu jinkludi:**

- Fuljett ta' tagħrif għall-pazjent
- Gwida għall-pazjent

#### **Il-gwida għall-pazjent għandu jkollha l-elementi importanti li ġejjin:**

- Informazzjoni fuq il-bżonn ta' monitoraġġ regolari, u ta' meta għandu jsir, tal-kreatinina fis-serum, tneħħija tal-kreatinina, proteina fl-awrina, enzimi tal-fwied, ferritin
- Informazzjoni li tista' tiġi kkunsidrata bijopsija tal-kliewi jekk ikun hemm anormalità sinifikanti fil-kliewi
- Disponibilità ta' diversi formulazzjonijiet orali (eż. pilloli li jinxterdu, pilloli miksija b' rita u granijiet) u d-differenzi ewlenin assoċjati ma' dawn il-formulazzjonijiet (jiġifieri, korsijiet ta' pożoloġija differenti, kondizzjonijiet differenti ta' għoti l-aktar mal-ikel)

**ANNES III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**Kartuna ta' barra**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Deferasirox Accord 90 mg pilloli miksija b'rita  
deferasirox

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b'rita fiha 90 mg deferasirox.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih ukoll lactose u żejt tar-rigħnu.  
Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pilloli miksija b'rita

28 x 1 pillola miksija b'rita  
30 x 1 pillola miksija b'rita  
56 x 1 pillola miksija b'rita  
90 x 1 pillola miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6<sup>a</sup> Planta,  
Barcelona, 08039  
Spanja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/19/1412/001  
EU/1/19/1412/002  
EU/1/19/1412/003  
EU/1/19/1412/004

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Deferasirox Accord 90 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:  
SN:  
NN:

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**Tikketta tal-folji**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Deferasirox Accord 90 mg pilloli miksija b'rita  
deferasirox

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Accord

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**Kartuna ta' barra**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Deferasirox Accord 180 mg pilloli miksija b'rita  
deferasirox

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b'rita fiha 180 mg deferasirox.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih ukoll lactose u żejt tar-rigħnu.  
Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pilloli miksija b'rita

28 x 1 pillola miksija b'rita  
30 x 1 pillola miksija b'rita  
56 x 1 pillola miksija b'rita  
90 x 1 pillola miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**



**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6ª Planta,  
Barcelona, 08039  
Spanja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/19/1412/005  
EU/1/19/1412/006  
EU/1/19/1412/007  
EU/1/19/1412/008

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Deferasirox Accord 180 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:  
SN:  
NN:

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**Tikketta tal-folji**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Deferasirox Accord 180 mg pilloli miksija b'rita  
deferasirox

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Accord

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**Kartuna ta' barra**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Deferasirox Accord 360 mg pilloli miksija b'rita  
deferasirox

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b'rita fiha 360 mg deferasirox.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih ukoll lactose u żejt tar-rigħnu.  
Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pilloli miksija b'rita

28 x 1 pillola miksija b'rita

30 x 1 pillola miksija b'rita

56 x 1 pillola miksija b'rita

90 x 1 pillola miksija b'rita

300 x 1 pillola miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6ª Planta,  
Barcelona, 08039  
Spanja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/19/1412/009  
EU/1/19/1412/010  
EU/1/19/1412/011  
EU/1/19/1412/012  
EU/1/19/1412/013

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Deferasirox Accord 360 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:  
SN:  
NN:

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**Tikketta tal-folji**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Deferasirox Accord 360 mg pilloli miksija b'rita  
deferasirox

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Accord

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

**Deferasirox Accord 90 mg pilloli miksija b'rita**  
**Deferasirox Accord 180 mg pilloli miksija b'rita**  
**Deferasirox Accord 360 mg pilloli miksija b'rita**  
deferasirox

### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

### F'dan il-fuljett

1. X'inhu Deferasirox Accord u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Deferasirox Accord
3. Kif għandek tiehu Deferasirox Accord
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Deferasirox Accord
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### 1. X'inhu Deferasirox Accord u għalxiex jintuża

#### X'inhu Deferasirox Accord

Deferasirox Accord fih sustanza attiva li jisimha deferasirox. Huwa kelatur tal-ħadid li hija medicina li tintuża biex tneħħi l-ħadid żejjed mill-ġisem (kundizzjoni magħrufa bħala tagħbija żejda tal-ħadid). Dan jaqbad u jneħħi l-ħadid żejjed, li mbagħad jitneħħa fil-parti l-kbira mal-ippurgar.

#### Għal xiex jintuża Deferasirox Accord

Pazjenti li jsofru minn ċerti tipi ta' anemiji (per eżempju talessimja, mard tas-*sickle cell* jew sindromi majlodisplastici (MDS - *myelodysplastic syndromes*)) jista' jkollhom bżonn trasfużjonijiet tad-demmm ripetuti. Madankollu, meta jingħataw trasfużjonijiet tad-demmm repetuti, dan jista' jwassal għall-akkumulazzjoni ta' ħadid żejjed. Dan għaliex id-demmm fih il-ħadid u ġismek m'għandux mekkanizmu naturali sabiex ineħħi l-ħadid żejjed li tiehu bit-trasfużjonijiet tad-demmm. F'pazjenti b'sindromi ta' talissimja mhux dipendenti fuq trasfużjoni, tista' tiżviluppa tagħbija żejda ta' ħadid matul iż-żmien, l-aktar minħabba zieda fl-assorbiment ta' ħadid mid-dieta b'reazzjoni għall-ammont baxx ta' ċelloli tad-demmm. Maż-żmien, il-ħadid żejjed jista' jagħmel il-ħsara f'organi importanti bħal ma huma l-fwied u l-qalb. Medicini li jissejħu *kelaturi tal-ħadid* jintużaw sabiex jitneħħa l-ħadid żejjed u tnaqqas ir-riskju li dan jagħmel ħsara lill-organi.

Deferasirox Accord jintuża għall-kura ta' tagħbija żejda kronika tal-ħadid ikkawżata minn trasfużjonijiet tad-demmm frekwenti f'pazjenti ta' 6 snin jew akbar li jsofru minn beta-talessimja maġġuri.

Deferasirox Accord jintuża wkoll għat-trattament ta' tagħbija żejda ta' ħadid meta terapija b'deferoxamine tkun kontraindikata jew inadegwata f'pazjenti li jsofru minn beta-talessimja maġġuri li jkollhom tagħbija żejda tal-ħadid kawżata minn trasfużjonijiet mhux frekwenti, f'pazjenti li jsofru minn forom oħrajn ta' anemiji, u fi tfal ta' bejn 2 u 5 snin.

Deferasirox Accord jintuża wkoll meta t-terapija b'deferoxamine hi kontraindikata jew mhijiex xierqa biex jittratta pazjenti li għandhom 10 snin jew aktar li għandhom tagħbija żejda ta' ħadid assoċjata mas-sindromi ta' talessimja tagħhom, imma li mhumiex dipendenti fuq trasfużjoni.

## 2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Deferasirox Accord

### Tihux Deferasirox Accord

- jekk inti allergiku għal deferasirox jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6). Jekk dan jghodd għalik, **għid lit-tabib tiegħek qabel ma tiehu Deferasirox Accord**. Jekk taħseb li tista' tkun allergiku/a hu parir tat-tabib tiegħek.
- jekk tbatu minn mard hafif jew akut tal-kliewi.
- jekk bħal issa qed tiehu kwalunkwe medicina oħra li hija kelatur tal-ħadid.

### Deferasirox Accord mhuwiex irrakkomandat

- jekk inti qiegħed/da fi stadju avvanzat ta' sindrome majelodisplastiku (MDS; tnaqqis fil-produzzjoni ta' ċelloli bojod mill-mudullun) jew għandek kanċer avvanzat.

### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew l-ispiżjar tiegħek qabel tiehu Deferasirox Accord:

- jekk għandek xi problema tal-kliewi jew tal-fwied
- jekk għandek xi problema tal-qalb minhabba tagħbija żejda tal-ħadid.
- jekk tinnota tnaqqis konsiderevoli fl-ammont ta' awrina li tgħaddi (sinjali ta' problema fil-kliewi).
- jekk tiżviluppa raxx sever, jekk tbatu biex tiehu n-nifs u sturdament jew nefha l-aktar tal-wiċċ u l-griżmejn (sinjali ta' reazzjoni allergika severa, ara wkoll sezzjoni 4 "Effetti sekondarji li jista' jkollu").
- jekk ikollok kombinazzjoni ta' kwalunkwe wiehed mis-sintomi li ġejjin: raxx, ġilda ħamra, nfafet fix-xofftejn, fl-għajnejn jew fil-ħalq, tqaxxir fil-ġilda, deni qawwi, sintomi li jixbħu lil dawk tal-influenza, tkabbir tal-glandoli limfatiċi (sinjali ta' reazzjoni qawwija fil-ġilda), ara wkoll sezzjoni 4 "Effetti sekondarji li jista' jkollu").
- jekk thoss tahlita ta' nġhas, uġiġh fin-naħa tal-lemin ta' fuq tal-addome, sfurija jew zieda fl-isfurija tal-ġilda tiegħek jew ta' għajnejk u l-awrina tiskura (sinjali ta' problemi tal-fwied).
- jekk ikollok diffikultà biex taħseb, tiftakar informazzjoni, jew issolvi problemi, thossok anqas fuq tiegħek jew konxju ta' x'qed jigrri madwarek jew thossok ħafna bi nġhas bi ftit enerġija (sinjali ta' livell għoli ta' ammonja fid-demem tiegħek, li jistgħu jkunu assoċjati ma' problemi fil-fwied jew fil-kliewi, ara wkoll is-sezzjoni 4 "Effetti sekondarji possibbli").
- jekk tirremetti d-demem u/jew ikollok ippurgar skur.
- jekk thoss uġiġh addominali ta' spiss, l-aktar wara l-ikel jew wara li tkun ħadt Deferasirox Accord.
- jekk thoss ħruq ta' stonku ta' spiss.
- jekk għandek livell baxx ta' plejtlits jew ta' ċelloli bojod tad-demem fir-riżultat tat-test tad-demem tiegħek.
- jekk għandek vista mċajpra.
- jekk għandek dijarrea jew qed tirremetti.

Jekk kwalunkwe wiehed minn dawn jghodd għalik, għid lit-tabib tiegħek mill-ewwel.

### Monitoraġġ tal-kura tiegħek b'Deferasirox Accord

Waqt il-kura jridu jsirulek testijiet tad-demem u tal-awrina b' mod regolari. B' dawn ikun hemm monitoraġġ tal-ammont ta' ħadid f' ġismek (il-livell ta' *ferritin* fid-demem) sabiex isir magħruf kemm qed jaħdem tajjeb Deferasirox Accord. Bit-testijiet, ikun hemm ukoll monitoraġġ tal-funzjoni tal-kliewi (livell tal-kreatinina fid-demem, preżenza ta' proteina fl-awrina) u tal-fwied (livell ta' transaminases fid-demem). It-tabib tiegħek jaf ikollu bżonn li tagħmel bijopsija tal-kliewi, jekk jissuspetta li qed issir ħsara sinjifikanti lill-kliewi. Jista' jkollok ukoll testijiet bl-MRI (immaġini ta' reżonanza manjetika) li jiddeterminaw l-ammont ta' ħadid fil-fwied tiegħek. B' dawn it-testijiet, it-tabib tiegħek ikun jista' jiddeċiedi x' doża ta' Deferasirox Accord l-aktar tgħodd għalik u juża wkoll dawn it-testijiet biex jiddeċiedi meta għandek tieqaf tiehu Deferasirox Accord.

Il-vista u s-smiġh tiegħek se jkunu eżaminati kull sena waqt il-kura bħala miżura ta' prekawzjoni.



## **Mediċini oħra u Deferasirox Accord**

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċina oħra. Dawn jinkludu b'mod partikolari:

- kelaturi tal-ħadid oħrajn, li m'għandhomx jittieħdu ma' Deferasirox Accord,
- antaċidi (mediċini użati biex jittrattaw il-ħruq ta' stonku) li fihom l-aluminju, li m'għandhomx jittieħdu fl-istess hin tal-ġurnata bħal Deferasirox Accord,
- ciclosporin (jintuża biex jiġi evitat li l-ġisem jirriġetta organu trapjantat jew għal kondizzjonijiet oħra, bħall-artrite reumatika jew dermatite atopika),
- simvastatin (jintuża biex ibaxxi l-kolesterol),
- ċerti mediċini li jtaffu l-uġiġħ jew għal kontra l-infjammazzjonijiet (eż. aspirina, ibuprofen, kortikosteroidi),
- bisfosfonati orali (użati għall-kura ta' osteoporozzi),
- mediċini antikoagulanti (użati għall-prevenzjoni jew għall-kura tal-għaqid tad-demmm),
- sustanzi li jintuzaw bħala kontraċettivi ormonali (mediċini li jikkontrollaw it-twelid),
- bepridil, ergotamine (użati għall-problemi tal-qalb u emigranja),
- repaglinide (użat għall-kura tad-dijabete),
- rifampicin (użat għall-kura ta' tuberkolożi),
- phenytoin, phenobarbital, carbamazepine (użati għall-kura tal-epilessija),
- ritonavir (użat għall-kura ta' infezzjoni b'HIV),
- paclitaxel (użat għall-kura tal-kanċer),
- theophylline (użat biex jikkura mard respiratorju bħall-ażma),
- clozapine (użat biex jikkura disturbi psikjatriċi bħal skizofrenja),
- tizanidine (użat bħala rilassant tal-muskoli),
- cholestyramine (użat biex ibaxxi l-livelli tal-kolesterol fid-demmm).
- busulfan (użat bħala trattament qabel it-trapjant sabiex jinqered il-mudullun originali qabel it-trapjant).
- midazolam (użat biex itaffi l-ansjetà u/jew il-problemi fl-irqad).

Jista' jkun hemm il-ħtieġa għal testijiet addizzjonali sabiex jiġu ssorveljati l-livelli tad-demmm ta' xi wħud minn dawn il-mediċini.

## **Persuni anzjani (li għandhom 65 sena jew aktar)**

Deferasirox Accord jista' jintuża minn persuni li għandhom 65 sena jew aktar bl-istess doża tal-adulti l-oħrajn. Pazjenti anzjani jistgħu jkollhom aktar effetti sekondarji (b'mod partikolari dijarrea) minn pazjenti iżgħar fl-età. Huma għandhom jiġu ssorveljati mill-qrib mit-tabib tagħhom għal effetti sekondarji li jistgħu jkunu jeħtieġu aġġustament fid-doża.

## **Tfal u adolexxenti**

Deferasirox Accord jista' jintuża minn tfal u adolexxenti li qed jirċievu trasfużjonijiet regolari tad-demmm li għandhom minn sentejn 'il fuq u fi tfal u adolexxenti li mhux qed jirċievu trasfużjonijiet regolari tad-demmm li għandhom 10 snin u aktar. Hekk kif ikun qed jikber il-pazjent, it-tabib jibdel id-doża.

Deferasirox Accord mhuwiex irrakkomandat għal tfal li għandhom anqas minn sentejn.

Jekk bħalissa qed tuża kontraċettivi ormonali sabiex tipprevjeni t-tqala, għandek tuża tip ta' kontraċezzjoni addizzjonali jew differenti (eż. kondom), minħabba li Deferasirox Accord jista' jnaqqas l-effettività tal-kontraċettivi ormonali.

## **Tqala u treddiġh**

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.

Mhux rakkomandat li Deferasirox Accord jintuża waqt it-tqala sakemm ma jkunx hemm bżonn ċar.

Treddiġh mhux rakkomandat waqt kura b'Deferasirox Accord.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Jekk thossok sturdut wara li tiehu Deferasirox Accord, m'għandekx issuq jew tagħmel użu minn għodda jew magni sakemm terġa' thossok normali.

### **Deferasirox Accord fih lactose (tip ta' zokkor)**

Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal xi zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiehu dan il-prodott mediċinali.

### **Deferasirox Accord fih sodium**

Dan il-prodott mediċinali fih inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri huwa "mingħajr sodium".

### **Deferasirox Accord fih żejt tar-riġnu**

Dan il-prodott mediċinali jista' jikkawża uġiġh fl-istonku u dijarea.

## **3. Kif għandek tiehu Deferasirox Accord**

Tabib bl-esperjenza fit-trattament ta' tagħbija ta' ħadid minħabba trasfużjonijiet tad-demem se josserva t-trattament b'Deferasirox Accord.

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

### **Kemm għandek tiehu Deferasirox Accord**

Id-doża ta' Deferasirox Accord hija marbuta mal-piż tal-gisem għal pazjenti kollha. It-tabib tiegħek se jikkalkula d-doża li għandek bżonn u jgħidlek kemm għandek tiehu pilloli kuljum.

- Fil-bidu tal-kura, għal Deferasirox Accord pilloli miksija b'rita id-doża tal-bidu għal pazjenti li jingħataw trasfużjonijiet tad-demem b'mod regolari ħafna drabi tkun 14 mg għal kull kilogramma tal-piż tal-gisem kuljum. Doża oghla jew aktar baxxa tista' tkun rakkomandata mit-tabib tiegħek skont il-ħtiġijiet individwali tiegħek.
- Id-doża normali ta' kuljum għal Deferasirox Accord pilloli miksija b'rita mat-tnedija tat-trattament għal pazjenti li mhux qed jirċievu trasfużjonijiet regolari ta' demm hi ta' 7 mg għal kull kilo li jiżen il-gisem.
- Skont kif ikun ir-rispons tiegħek għall-kura, it-tabib tiegħek jista' jibdel id-doża tiegħek għal waħda oghla jew aktar baxxa.
- L-aktar doża għolja rakkomandata għal Deferasirox Accord pilloli miksija b'rita hija:
  - 28 mg għal kull kilogramma tal-piż tal-gisem kuljum għal pazjenti li jirċievu trasfużjonijiet regolari ta' demm,
  - 14 mg għal kull kilo li jiżnu għal pazjenti adulti li mhumiex jirċievu trasfużjonijiet regolari ta' demm,
  - 7 mg għal kull kilo li jiżnu għal tfal u adolexxenti li mhumiex jirċievu trasfużjonijiet regolari ta' demm.

Deferasirox huwa disponibbli wkoll bħala pilloli "li jinxterdu". Jekk qed taqleb mill-pilloli li jinxterdu għal dawn il-pilloli miksija b'rita, se jkollok bżonn ta' aġġustament fid-doża

### **Meta għandek tiehu Deferasirox Accord**

- Hu Deferasirox Accord darba waħda fil-gurnata, kuljum, bejn wieħed u ieħor fl-istess ħin tal-jum ma' ftit ilma.
- Hu Deferasirox Accord pilloli miksija b'rita fuq stonku vojta jew ma' ikla ħafifa.

Li tiehu Deferasirox Accord fl-istess ħin tal-gurnata jgħinek ukoll tiftakar meta għandek tiehu l-pilloli.

Għall-pazjenti li ma jkunux jistgħu jibilgħu pilloli sħaħ, Deferasirox Accord pilloli miksija b'rita jistgħu jitfarrku u jittieħdu billi d-doża sħiħa tinxtered fuq ikel artab bħal jogurt jew zalza tat-tuffieħ (puré tat-tuffieħ). L-ikel għandu jittieħed immedjatament u kompletament. Taħżinx għal użu aktar tard.

### **Kemm għandek iddum tiegħu Deferasirox Accord**

**Għandek tkompli tiegħu Deferasirox Accord kuljum sakemm jgħidlek it-tabib tiegħek.** Din hija kura li tiegħu fit-tul, u tista' ddum ix-xhur jew is-snin. It-tabib tiegħek ikun qed isegwi l-kundizzjoni tiegħek biex jara li l-kura qed ikollha l-effett mixtieq (ara wkoll sezzjoni 2: "Monitoraġġ tal-kura tiegħek b'Deferasirox Accord").

Jekk għandek xi mistoqsijiet fuq kemm għandek iddum tiegħu Deferasirox Accord, kellem lit-tabib tiegħek.

### **Jekk tiegħu Deferasirox Accord aktar milli suppost**

Jekk hadt wisq Deferasirox Accord, jew jekk xi hadd jiegħu l-pilloli tiegħek bi żball, kellem it-tabib tiegħek jew l-isptar malajr kemm jista' jkun. Uri lit-tabib il-pakkett tal-pilloli. Jista' jkun hemm bżonn kura medika urgenti. Taf iġġarrab effetti bħalma huma wġiġħ fl-addome, dijarea, dardir u rimettar u problemi fil-kliewi jew il-fwied li jafu jkunu serji.

### **Jekk tinsa tiegħu Deferasirox Accord**

Jekk taqbiżlek doża, ħudha malli tiftakar f'dik il-ġurnata. Hu d-doża li jmissek hekk kif skedat. M'għandekx tiegħu doża doppja il-ġurnata ta' wara biex tpatti għal kull pillola(i) li tkun insejt tiegħu.

### **Jekk tiegħaf tiegħu Deferasirox Accord**

M'għandekx tiegħaf tiegħu Deferasirox Accord sakemm ma jgħidlekx it-tabib. Jekk twaqqafha, il-hadid żejjed li għandek f'gismek ma jibqax jitneħħa (ara wkoll is-sezzjoni hawn fuq "Kemm għandek iddum tiegħu Deferasirox Accord").

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Hafna mill-effetti sekondarji huma ħfief għal moderati u ġeneralment jgħaddu wara ftit ġranet jew ġimġhat tal-kura.

### **Xi effetti sekondarji jistgħu jkunu serji u jkollhom bżonn attenzjoni medika immedjata.**

*Dawn l-effetti sekondarji huma meqjusa bħala mhux komuni (jistgħu jaffettwaw persuna f'kull 100) jew rari (jistgħu jaffettwaw persuna f'1,000).*

- Jekk ikollok raxx qawwi, jew tbatu biex tiegħu n-nifs u sturdament jew nefha l-aktar tal-wiċċ u l-grizmejn (sinjali ta' allergija severa),
- Jekk ikollok kombinazzjoni ta' kwalunkwe wieħed mis-sintomi li ġejjin: raxx, ġilda ħamra, infafet fix-xofftejn, fl-għajnejn jew fil-ħalq, taqbir tal-ġilda, deni qawwi, sintomi li jixbħu lil dawk tal-influenza, tkabbir tal-glandoli limfatiċi (sinjali ta' reazzjonijiet qawwija fil-ġilda),
- Jekk tinnota li l-awrina li tgħaddi naqset b'mod sostanzjali (sinjal ta' problema fil-kliewi),
- Jekk thoss taħlita ta' theddil, uġiġħ fil-parti ta' fuq tan-naħa tal-lemin tal-addome, sfurija jew zieda fl-isfurija tal-ġilda tiegħek jew ta' għajnejk u awrina skura (sinjali ta' problemi fil-fwied),
- jekk ikollok diffikultà biex taħseb, tiftakar informazzjoni, jew issolvi problemi, thossok anqas fuq tiegħek jew konxju ta' x'qed jigri madwarek jew thossok hafna bi nġhas bi ftit enerġija (sinjali ta' livell għoli ta' ammonja fid-demem tiegħek, li jistgħu jkunu assoċjati ma' problemi fil-fwied jew fil-kliewi u jwasslu għal tibdil fil-mod kif jiffunzjona moħħok).
- Jekk tirremetti d-demem jew tipporga iswed,
- Jekk thoss uġiġħ fl-addome ta' spiss, l-aktar wara l-ikel jew wara li tkun hadt Deferasirox Accord,
- Jekk thoss ħruq ta' stonku ta' spiss,
- Jekk titlef parti mill-vista,
- Jekk thoss uġiġħ sever fin-naħa ta' fuq tal-istonku (pankreatite),

**tkomplix tiegħu din il-medicina u għid lit-tabib tiegħek mill-ewwel.**

### **Xi effetti sekondarji jistghu jsiru serji.**

*Dawn l-effetti sekondarji mhumiex komuni.*

- Jekk tibda ma tarax ċar jew tara mċajpar,
- Jekk tibda tonqos mis-smiġh,

**għid lit-tabib tiegħek malajr kemm jista' jkun.**

### **Effetti sekondarji oħrajn**

*Komuni ħafna (jistghu jolqtu aktar minn persuna waħda f'kull 10)*

- Tibdil fit-testijiet tal-funzjoni tal-kliewi.

*Komuni (jistghu jolqtu persuna waħda f'kull 10)*

- Mard gastrointestinali, bħal dardir, rimettar, dijarea, uġiġh ta' zaqq, nefha, stitikezza, indigestjoni
- Raxx
- Uġiġh ta' ras
- Disturb fir-rizultati ta' testijiet tal-funzjoni tal-fwied
- Ħakk
- Disturb fir-rizultat tat-test tal-awrina (proteina fl-awrina)

Jekk xi waħda minn dawn toltok bil-qawwi, għid lit-tabib tiegħek.

*Mhux komuni (jistghu jolqtu sa persuna waħda f'kull 100)*

- Sturdament
- Deni
- Uġiġh fil-grieżem
- Nefha tad-driegħ jew tas-saqajn.
- Tibdil fil-lewn tal-ġilda
- Ansjetà
- Disturbi fl-irqad
- Gheja

Jekk thoss xi waħda minn dawn b'mod qawwi, għid lit-tabib tiegħek.

**Frekwenza mhux magħrufa** (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

- Tnaqqis fin-numru ta' ċelluli involuti fit-tgħaqqid tad-demem (tromboċitopenija), fl-għadd ta' ċelluli ħomor tad-demem (anemija aggravata), fl-għadd ta' ċelluli bojod tad-demem (newtopenija) jew fl-għadd ta' kull tip ta' ċelluli tad-demem (panċitopenija)
- Jaqa' x-xaġħar
- Ġebbla fil-kliewi
- Awrina toħroġ f'it
- Ticitra fl-istonku jew fil-kisja tal-imsaren li tista' tkun bl-uġiġh u tikkawża dardir
- Uġiġh sever fin-naħa ta' fuq tal-istonku (pankreatite)
- Livell mhux normali ta' aċdu fid-demem

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellew lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħzen Deferasirox Accord**

- Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-folja u fuq il-kartuna wara EXP/JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- M'għandek tuża l-ebda pakkett li jkollu xi ħsara jew li juri li kien imbagħbas.

- Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

### **X'fih Deferasirox Accord**

Is-sustanza attiva hi deferasirox.

Kull pillola miksija b'rita fiha 90 mg deferasirox.

Kull pillola miksija b'rita fiha 180 mg deferasirox.

Kull pillola miksija b'rita fiha 360 mg deferasirox.

Is-sustanzi l-oħra huma:

Qalba tal-pillola: cellulose, microcrystalline, croscarmellose sodium, low-substituted hydroxypropyl cellulose, povidone, poloxamer, lactose monohydrate, silica magnesium colloidal anhydrous, sodium stearyl fumarate, hydrogenated castor oil (ara sezzjoni 2).

Kisja tal-pillola: hypromellose (E464), propylene glycol (E1520), talc (E553b), iron oxide yellow (E172), titanium dioxide (E171).

### **Kif jidher Deferasirox Accord u l-kontenut tal-pakkett**

Deferasirox Accord 90 mg huma pilloli miksija b'rita, sofor, ovali u bbuzzati fuq iż-żewġ naħat bix-xfur imżerżqa mnaqqxa b'“D” fuq naħa u “90” fuq naħa oħra.

Deferasirox Accord 180 mg huma pilloli miksija b'rita, sofor, ovali u bbuzzati fuq iż-żewġ naħat bix-xfur imżerżqa mnaqqxa b'“D” fuq naħa u “180” fuq naħa oħra.

Deferasirox Accord 360 mg huma pilloli miksija b'rita, sofor, ovali u bbuzzati fuq iż-żewġ naħat bix-xfur imżerżqa mnaqqxa b'“D” fuq naħa u “360” fuq naħa oħra.

Deferasirox Accord 90 mg pilloli miksija b'rita u Deferasirox Accord 180 mg pilloli miksija b'rita huma disponibbli f'folji tal-PVC/PE/PVdC-aluminju, f'pakketti ta' unitajiet li fihom 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1 jew 90 x 1 pillola miksija b'rita.

Deferasirox Accord 360 mg pilloli miksija b'rita huma disponibbli f'folji tal-PVC/PE/PVdC-aluminju, f'pakketti ta' unitajiet li fihom 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1 jew 90 x 1 jew 300 x 1 pillola miksija b'rita.

### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,

Edifici Est, 6<sup>a</sup> Planta,

Barcelona, 08039

Spanja

### **Manifattur**

Accord Healthcare Polska Sp.z.o.o.

Ul. Lutomierska 50,

96-200, Pabianice, Il-Polonja

Pharmadox Healthcare Limited

KW20A Kordin Industrial Park,

Paola PLA 3000, Malta

LABORATORI FUNDACIÓ DAU

C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,

Barcelona, 08040 Barcelona, Spanja

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' <{XX/SSSS} >**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>