ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Deferasirox Accord 90 mg comprimidos revestidos por película
Deferasirox Accord 180 mg comprimidos revestidos por película
Deferasirox Accord 360 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Deferasirox Accord 90 mg comprimidos revestidos por película
Cada comprimido revestido por película contém 90 mg de deferasirox.

Excipientes com efeito conhecido
Cada comprimido de 90 mg também contém 27 mg de lactose (na forma mono-hidratada) e 2,95 mg de óleo de rícino.

Deferasirox Accord 180 mg comprimidos revestidos por película
Cada comprimido revestido por película contém 180 mg de deferasirox.

Excipientes com efeito conhecido
Cada comprimido de 180 mg também contém 54 mg de lactose (na forma mono-hidratada) e 5,9 mg de óleo de rícino.

Deferasirox Accord 360 mg comprimidos revestidos por película
Cada comprimido revestido por película contém 360 mg de deferasirox.

Excipientes com efeito conhecido
Cada comprimido de 360 mg também contém 108 mg de lactose (na forma mono-hidratada) e 11,8 mg de óleo de rícino.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido)

Deferasirox Accord 90 mg comprimidos revestidos por película
Comprimidos revestidos por película biconvexos, de forma oval, amarelos, com bordos biselados, gravados com "D" num dos lados e "90" no outro lado. Dimensões aproximadas do comprimido 11,0 mm x 4,20 mm.

Deferasirox Accord 180 mg comprimidos revestidos por película
Comprimidos revestidos por película biconvexos, de forma oval, amarelos, com bordos biselados, gravados com "D" num dos lados e "180" no outro lado. Dimensões aproximadas do comprimido 14,0 mm x 5,50 mm

Deferasirox Accord 360 mg comprimidos revestidos por película
Comprimidos revestidos por película biconvexos, de forma oval, amarelos, com bordos biselados gravados com "D" num dos lados e "360" no outro lado. Dimensões aproximadas do comprimido 17,0 mm x 6,80 mm

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Deferasirox Accord é indicado para o tratamento da sobrecarga crónica de ferro devido a transfusões de sangue frequentes (≥7 ml/kg/mês de concentrado de eritrócitos) nos doentes com beta talassemia major com 6 anos de idade ou mais.

Deferasirox Accord também é indicado para o tratamento da sobrecarga crónica de ferro devido a transfusões de sangue quando o tratamento com desferoxamina está contraindicado ou é inadequado nos seguintes grupos de doentes:

- em doentes pediátricos com beta talassemia major com sobrecarga de ferro devido a transfusões de sangue frequentes (≥7 ml/kg/mês de concentrado de eritrócitos) com 2 a 5 anos de idade,
- em doentes adultos e pediátricos com beta talassemia major com sobrecarga de ferro devido a transfusões de sangue pouco frequentes (<7 ml/kg/mês de concentrado de eritrócitos) com idade igual ou superior a 2 anos,
- em doentes adultos e pediátricos com outras anemias com idade igual ou superior a 2 anos.

Deferasirox Accord também é indicado para o tratamento de sobrecarga crónica de ferro requerendo terapêutica quelante quando a terapêutica com desferroxamina é contraindicada ou inadequada em doentes com síndromes talassémicas não dependentes de transfusão com idade igual ou superior a 10 anos.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com o deferasirox deve ser iniciado e mantido por médicos experientes no tratamento de sobrecarga crónica de ferro.

Deferasirox Accord está disponível apenas na forma de comprimidos revestidos por película.
Todas as referências relativas à formulação de comprimidos dispersíveis que constam em todo o RCM dizem respeito aos comprimidos dispersíveis do medicamento de referência.

Posologia

Sobrecarga de ferro devida a transfusões

Recomenda-se que o tratamento seja iniciado após uma transfusão de aproximadamente 20 unidades (cerca de 100 ml/kg) de concentrado de eritrócitos (CE) ou quando a partir da monitorização clínica for evidente que está presente sobrecarga de ferro (ex.: ferritina sérica >1.000 μg/l). As doses (em mg/kg) devem ser calculadas e arredondadas para o tamanho de comprimido inteiro mais próximo.

Os objetivos da terapêutica quelante do ferro são remover a quantidade de ferro administrado nas transfusões e, se pretendido, reduzir a carga de ferro existente.

Deve ter-se precaução durante a terapêutica quelante para minimizar o risco de excesso de quelação em todos os doentes (ver secção 4.4).

Os comprimidos revestidos por película de deferasirox demonstram maior biodisponibilidade comparativamente com a formulação dos comprimidos dispersíveis de deferasirox (ver secção 5.2). Em caso de mudança de comprimidos dispersíveis para comprimidos revestidos por película a dose de comprimidos revestidos por película deve ser 30% mais baixa do que a dose de comprimidos dispersíveis, arredondada para o tamanho de comprimido inteiro mais próximo.

Tabela 1 Doses recomendadas para sobrecarga de ferro transfusional

	Comprimidos revestidos por película	**Transfusões**	**Ferritina sérica**

Dose inicial	**14 mg/kg/dia**	Após 20 unidades (cerca de 100 ml/kg) de CE	ou >1.000 µg/l
Doses iniciais alternativas	21 mg/kg/dia	>14 ml/kg/mês de CE (aprox. >4 unidades/mês para um adulto)	
	7 mg/kg/dia	<7 ml/kg/mês de CE (aprox. <2 unidades/mês para um adulto)	
Em doentes bem controlados com deferroxamina	Um terço da dose de deferroxamina		
Monitorização			**Mensal**
Intervalo de doses alvo			**500-1.000 µg/l**
Passos de ajuste (cada 3-6 meses)	**Aumento**		**>2.500 µg/l**
	3,5-7 mg/kg/dia Até 28 mg/kg/dia		
	Diminuição		**≤2.500 µg/l**
	3,5-7 mg/kg/dia Em doentes tratados com doses >21 mg/kg/dia		
	-Quando a dose alvo é atingida		**500-1.000 µg/l**
Dose máxima	**28 mg/kg/dia**		
Considerar a interrupção			**<500 µg/l**

Dose inicial
A dose diária inicial recomendada de comprimidos revestidos por película de deferasirox é de 14 mg/kg de peso corporal.

Pode ser considerada uma dose inicial de 21 mg/kg de peso corporal de deferasirox comprimidos revestidos por película para doentes que requerem uma redução dos elevados níveis de ferro do organismo e que também estejam a receber mais de 14 ml/kg/mês de concentrado de eritrócitos (aproximadamente >4 unidades/mês para um adulto).

Pode ser considerada uma dose inicial de 7 mg/kg de peso corporal de deferasirox comprimidos revestidos por película para doentes que não requerem uma redução dos níveis de ferro no organismo e que também estejam a receber menos de 7 ml/kg/mês de concentrado de eritrócitos (aproximadamente <2 unidades/mês para um adulto). A resposta dos doentes deve ser monitorizada e a dose deve ser aumentada se não for obtida eficácia suficiente (ver secção 5.1).

Para doentes atualmente bem controlados com desferoxamina, pode ser considerada uma dose inicial de comprimidos revestidos por película de deferasirox que seja numericamente um terço da dose de desferoxamina (por ex.: um doente a receber 40 mg/kg/dia de desferoxamina durante 5 dias por semana (ou equivalente) pode ser transferido para uma dose diária inicial de 14 mg/kg/dia de comprimidos revestidos por película de deferasirox). Quando isto resulta numa dose diária inferior a 14 mg/kg de peso corporal, a resposta dos doentes deve ser monitorizada e deve ser considerado um aumento da dose se não se for obtida eficácia suficiente (ver secção 5.1).

Ajuste de dose
Recomenda-se que a ferritina sérica seja monitorizada a cada mês e que a dose de deferasirox comprimidos revestidos por película seja ajustada, caso necessário, a cada 3 a 6 meses, com base na evolução das concentrações na ferritina sérica. Os ajustes de dose podem ser feitos em etapas de 3,5 a 7 mg/kg e devem ser adaptados à resposta individual de cada doente e aos objetivos terapêuticos (manutenção ou redução das carga de ferro). Podem ser consideradas doses até 28 mg/kg em doentes que não estejam adequadamante controlados com doses de 21 mg/kg (p.ex. níveis de ferritina sérica persistentemente acima de 2.500 µg/l sem que haja uma tendência de diminuição ao longo do tempo). Atualmente, a disponibilidade de dados de eficácia e segurança de estudos clínicos realizados com os comprimidos dispersíveis de deferasirox utilizados em doses superiores a 30 mg/kg é limitada (264 doentes seguidos durante uma média de 1 ano após o escalonamento de dose). Se apenas for alcançado um controlo fraco da hemosiderose com doses até 21 mg/kg, pode não se obter um controlo satisfatório com um aumento subsequente (até um máximo de 28 mg/kg), e devem ser considerados tratamentos alternativos. Se não for obtido um controlo satisfatório com doses acima de 21 mg/kg, o tratamento com essas doses não deve ser mantido e devem ser considerados tratamentos alternativos sempre que for possível. Não são recomendadas doses superiores a 28 mg/kg, uma vez que existe uma experiência limitada com doses acima deste nível (ver secção 5.1).

Devem ser consideradas reduções de dose de 3,5 a 7 mg/kg nos doentes tratados com doses superiores a 21 mg/kg quando estes estiverem controlados (p.ex. níveis de ferritina sérica persistentemente ≤ 2.500 µg/l e evidenciando uma tendência de descida ao longo do tempo). Em doentes cujo nível de ferritina sérica alcançou o objetivo (habitualmente entre 500 e 1.000 µg/l), devem considerar-se reduções de 3,5 a 7 mg/kg de modo a manter os níveis de ferritina dentro do intervalo pretendido e para minimizar o risco de excesso de quelação. Se os valores de ferritina sérica diminuírem consistentemente abaixo de 500 µg/l, deve considerar-se uma interrupção do tratamento (ver secção 4.4).

Síndromes talassémicas não dependentes de transfusão

A terapêutica quelante só deve ser iniciada quando existe evidência de sobrecarga de ferro (concentração de ferro hepático, [LIC - *liver iron concentration*] ≥5 mg Fe/g de peso seco [ps] ou ferritina sérica consistentemente >800 µg/l). A LIC é o modo preferencial para determinação de sobrecarga de ferro e deve ser utilizado sempre que disponível. Deve ter-se precaução durante a terapêutica quelante para minimizar o risco de excesso de quelação em todos os doentes (ver secção 4.4).

Os comprimidos revestidos por película de deferasirox demonstram maior biodisponibilidade comparativamente com a formulação de comprimidos dispersíveis de deferasirox (ver secção 5.2). Em caso de mudança de comprimidos dispersíveis para comprimidos revestidos por película, a dose de comprimidos revestidos por película deve ser 30% mais baixa do que a dose de comprimidos dispersíveis, arredondada para a dose mais aproximada de comprimido inteiro.

Tabela 2 Doses recomendadas para síndromes talassémicas não dependentes de transfusão

	Comprimidos revestidos por película	**Concentração de ferro hepático (LIC)***		**Ferritina sérica**
Dose inicial	**7 mg/kg/dia**	≥5 mg Fe/g ps	ou	>800 µg/l
Monitorização				**Mensal**
Passos de ajuste (em intervalos de 3-6 meses)	**Aumento**	≥7 mg Fe/g ps	ou	>2.000 µg/l
	3,5-7 mg/kg/dia			
	Diminuição	<7 mg Fe/g ps	ou	≤2.000 µg/l
	3,5-7 mg/kg/dia			
Dose máxima	**14 mg/kg/dia** Para doentes adultos			
	7 mg/kg/dia Para doentes pediátricos			

	7 mg/kg/dia Para doentes adultos e pediátricos	não avaliado	e	≤2.000 µg/l
Interrupção		**<3 mg Fe/g ps**	ou	**<300 µg/l**
Reiniciar o tratamento			**Não recomendado**	

* A LIC é o método preferido para determinação da sobrecarga de ferro.

Dose inicial
A dose diária inicial recomendada dos comprimidos revestidos por película de deferasirox em doentes com síndromes talassémicas não dependentes de transfusão é de 7 mg/kg de peso corporal.

Ajuste da dose
É recomendável que a ferritina sérica seja monitorizada todos os meses para avaliar a resposta do doente à terapêutica e para minimizar o risco de excesso de quelação (ver secção 4.4). Após intervalos de 3 a 6 meses de tratamento deve considerar-se um aumento da dose com aumentos de 3,5 a 7 mg/kg se a LIC do doente for ≥7 mg Fe/g de peso seco ou se a ferritina sérica for consistentemente >2.000 µg/l e não mostrar tendência para descer e se o doente tolerar bem o medicamento. Doses de deferasirox comprimidos revestidos por película acima de 14 mg/kg não são recomendadas porque não existe experiência com doses superiores em doentes com síndromes talassémicas não dependentes de transfusão.

Em doentes a quem não foi determinada a LIC e com ferritina sérica ≤2.000 µg/l, a dose de deferasirox comprimidos revestidos por película não deve exceder 7 mg/kg.

Em doentes a quem foi aumentada a dose para >7 mg/kg, recomenda-se a redução de dose para 7 mg/kg ou menos quando a LIC for <7 mg Fe/g de peso seco ou a ferritina sérica for ≤2.000 µg/l.

Suspensão da terapêutica
Quando for atingido um nível de ferro satisfatório no organismo (LIC <3 mg Fe/g de peso seco ou ferritina sérica <300 µg/l), o tratamento deve ser interrompido. Não existem dados disponíveis sobre a repetição do tratamento em doentes que voltam a acumular ferro após terem atingido um nível de ferro satisfatório; pelo que a repetição do tratamento não pode ser recomendada.

Populações especiais

Idosos (≥65 anos de idade)
As recomendações posológicas para doentes idosos são idênticas às descritas acima. Em estudos clínicos, os doentes idosos experienciaram uma frequência de reações adversas maior que os doentes mais jovens (em particular, diarreia) e devem ser monitorizados cuidadosamente quanto a reações adversas que requeiram um ajuste de dose.

Compromisso renal
O deferasirox não foi estudado em doentes com compromisso renal e é contraindicado em doentes com depuração da creatinina estimada <60 ml/min (ver secções 4.3 e 4.4).

Compromisso hepático
O deferasirox não é recomendado em doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh). Em doentes com compromisso hepático moderado (Classe B de Child-Pugh), a dose deve ser refuzida consideravelmente seguida de um aumento progressivo até ao limite de 50% da dose de tratamento recomendada para doentes com função hepática normal (ver secções 4.4 e 5.2); o deferasirox tem de ser utilizado com precaução nestes doentes. Deve monitorizar-se a função hepática em todos os doentes antes do tratamento, em intervalos de 2 semanas durante o primeiro mês e, depois, todos os meses (ver secção 4.4).

População pediátrica

Sobrecarga de ferro devida a transfusões:
As recomendações posológicas para os doentes pediátricos com 2 a 17 anos de idade com sobrecarga de ferro transfusional são as mesmas que para os doentes adultos (ver secção 4.2). Recomenda-se a monitorização mensal da ferritina sérica para avaliação da resposta do doente à terapêutica e para minimizar o risco de excesso de quelação (ver secção 4.4). Devem ser tidas em consideração as alterações de peso corporal dos doentes pediátricos para o cálculo da dose.

Nas crianças com sobrecarga de ferro transfusional com idades compreendidas entre os 2 e 5 anos de idade, a exposição é inferior à dos adultos (ver secção 5.2). Como tal este grupo etário pode requerer doses superiores às que são necessários nos adultos. Contudo, a dose inicial deve ser a mesma que nos adultos, seguida de uma titulação individual.

Síndromes talassémicas não dependentes de transfusão:
Em doentes pediátricos com síndromes talassémicas não dependentes de transfusão, a dose de deferasirox comprimidos revestidos por película não deve exceder os 7 mg/kg. Nestes doentes, é essencial uma monitorização mais apertada da LIC e da ferritina sérica para evitar a quelação excessiva (ver secção 4.4). Para além de avaliações mensais da ferritina sérica, nestes doentes a LIC deve ser monitorizada de três em três meses quando a ferritina for ≤800 µg/l.

Crianças desde o nascimento até aos 23 meses:
A segurança e eficácia de deferasirox em crianças, desde o nascimento até aos 23 meses de idade, não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração
Para via oral.

Os comprimidos revestidos por película devem ser engolidos inteiros com água. Para doentes que não conseguem engolir os comprimidos inteiros, os comprimidos revestidos por película podem ser esmagados e misturados na totalidade em alimentos moles, p. ex: iogurte ou puré de maça. A dose deve ser consumida imediatamente e na sua totalidade e não deve ser guardada para utilização mais tarde.

Os comprimidos revestidos por película devem ser tomados uma vez por dia, preferencialmente à mesma hora todos os dias e podem ser tomados com o estômago vazio ou com uma refeição ligeira (ver secções 4.5 e 5.2).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

A associação com outras terapêuticas quelantes de ferro, uma vez que a segurança de tais associações não foi estabelecida (ver secção 4.5).

Os doentes com a depuração da creatinina estimada <60 ml/min.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Função Renal

Deferasirox apenas foi estudado em doentes com a creatinina sérica basal dentro do intervalo normal apropriado para a idade.

Durante os estudos clínicos, os aumentos de creatinina sérica de >33% em ≥2 ocasiões consecutivas, mas algumas vezes acima do limite superior do intervalo normal, ocorreram em cerca de 36% dos doentes. Estes foram dose-dependentes. Cerca de dois-terços dos doentes que apresentavam uma

creatinina sérica aumentada retomaram abaixo do nível de 33% sem ajuste da dose. No terço restante o aumento da creatinina sérica não respondeu à redução da dose ou à interrupção da dose. Nalguns casos, apenas se observou uma estabilização dos valores de creatinina sérica após redução da dose. Foram notificados casos de insuficiência renal aguda durante a utilização pós-comercialização de deferasirox (ver secção 4.8). Nalguns casos pós-comercialização, a deterioração da função renal progrediu para insuficiência renal exigindo diálise temporária ou permanente.

As causas dos aumentos na creatinina sérica ainda não foram elucidadas. Deve ser prestada atenção especial à monitorização dos níveis de creatinina sérica em doentes que não estejam a receber concomitantemente medicamentos que deprimam a função renal, e nos doentes que estejam a receber doses elevadas de deferasirox e/ou taxas de transfusão baixas (<7 ml/kg/mês de concentrado de eritrócitos ou <2 unidades/mês para um adulto). Apesar de não ter sido observado um aumento nos acontecimentos adversos renais após aumento de dose de deferasirox na forma de comprimidos dispersíveis para doses acima de 30 mg/kg nos estudos clínicos, não pode ser excluído um risco aumentado de acontecimentos adversos renais com doses de comprimido revestido por película acima de 21 mg/kg.

Recomenda-se que a creatinina sérica seja avaliada duas vezes antes do início do tratamento. **A creatinina sérica, a depuração da creatinina** (estimada com a fórmula de Cockcroft-Gault ou MDRD em adultos e com a fórmula de Schwartz em crianças) e/ou os níveis séricos de cistatina C **devem ser monitorizados antes do tratamento semanalmente no primeiro mês após o início ou modificação do tratamento com deferasirox (incluindo mudança de formulação), e posteriormente mensalmente.** Doentes com problemas renais pré-existentes e doentes a tomarem medicamentos que deprimem a função renal podem ter maior risco de complicações. Deve ter-se atenção para manter uma hidratação adequada em doentes que desenvolvam diarreia ou vómitos.

Existem notificações pós-comercialização de acidose metabólica durante o tratamento com deferasirox. A maioria destes doentes tinha compromisso renal, tubulopatia renal (síndrome de Fanconi) ou diarreia, ou condições em que o desequilíbrio ácido-base é uma complicação conhecida. O equilíbrio ácido-base deve ser monitorizado como clinicamente indicado nestas populações. A interrupção da terapêutica com deferasirox deve ser considerada em doentes que desenvolvem acidose metabólica.

Foram notificados casos pós-comercialização de tubulopatia renal (tal como síndrome de Fanconi) e insuficiência renal associados a alterações de consciência no contexto de encefalopatia hiperamonémica em doentes tratados com deferasirox, principalmente em crianças. Recomenda-se que a encefalopatia hiperamonémica seja tida em consideração e que os níveis de amónia sejam medidos em doentes que desenvolvam mudanças inexplicáveis no estado mental durante a terapêutica com deferasirox.

Tabela 3 Ajuste de dose e interrupção de tratamento para monitorização renal

	Creatinina sérica		**Depuração de creatinina**
Antes de iniciar a terapêutica	Duas vezes (2x)	e	Uma vez (1x)
Contraindicado			**<60 ml/min**
Monitorização - Primeiro mês após início da terapêutica ou modificação da dose (incluindo mudança de formulação) - Posteriormente	Semanal Mensal	e e	Semanal Mensal
Redução da dose diária em 7 mg/kg/dia (formulação comprimido revestido por película), *caso após observação dos parâmetros renais seguintes em* ***duas*** *consultas consecutivas e que não possam ser atribuíveis a outras causas*			
Doentes adultos Doentes pediátricos	>33% acima da média antes do tratamento > idade apropriada LSN ajustado à idade**	e e/ou	Reduz <LIN* (<90 ml/min) Reduz <LIN* (<90 ml/min)
Após redução da dose, interromper o tratamento, se			
Adultos e pediátricos	Mantém >33% acima da media antes do tratamento	e/ou	Reduz <LIN* (<90 ml/min)
*LIN: limite inferior do intervalo normal **LSN: limite superior do intervalo normal			

O tratamento pode ser reiniciado dependendo das circunstâncias clínicas individuais.

Pode também considerar-se redução ou interrupção de dose se ocorrerem alterações nos níveis dos marcadores da função tubular renal e/ou conforme clinicamente indicado:

- Proteinúria (o teste deve ser realizado antes da terapêutica e mensalmente a partir daí)
- Glicosúria em não diabéticos e níveis baixos de potássio sérico, fosfato, magnésio ou urato, fosfatúria, aminoacidúria (monitorizar conforme necessário).
- Tubulopatia renal tem sido sobretudo notificada em crianças e adolescentes com beta-talassemia tratados com deferasirox.

Os doentes devem ser referenciados a um nefrologista e devem ser consideradas outras análises especializadas (tais como biópsia) se, apesar da redução e interrupção da dose, ocorrer o seguinte:

- Creatinina sérica mantém-se significativamente elevada e
- Anomalia persistente num outro marcador da função renal (p. ex., proteinúria, síndrome de Fanconi).

<u>Função hepática</u>

Foram observadas elevações nos testes da função hepática nos doentes tratados com deferasirox. Foram notificados casos pós-comercialização de insuficiência hepática, alguns deles fatais. Podem ocorrer formas graves no contexto da encefalopatia hiperamonémica associadas com alterações de consciência, em doentes tratados com deferasirox, particularmente em crianças. Recomenda-se que a encefalopatia hiperamonémica seja tida em consideração e que os níveis de amónia sejam medidos em doentes que desenvolvam mudanças inexplicáveis no estado mental durante a terapêutica com o deferasirox. Deve-se ter cuidado para manter hidratação adequada em doentes que sofram efeitos depletores de volume (como diarreia ou vómitos), particularmente em crianças com doenças agudas. A maioria das notificações de insuficiência hepática envolveu doentes com comorbilidades significativas, incluindo condições hepáticas crónicas pré-existentes (incluindo cirrose e hepatite C) e

falência multiorgânica. O papel de deferasirox como fator contribuinte ou agravante não pode ser excluído (ver secção 4.8).

Recomenda-se que sejam monitorizados os valores das transaminases séricas, bilirrubinas e fosfatase alcalina, antes do início do tratamento, de 2 em 2 semanas durante o primeiro mês de tratamento, e, subsequentemente, todos os meses. Se existir um aumento persistente e progressivo dos níveis das transaminases séricas que não possa ser atribuído a outras causas, o deferasirox deve ser interrompido. Uma vez clarificada a causa das anomalias dos testes da função hepática, ou após o retomar dos valores normais, pode ser considerado um reinício cauteloso do tratamento com uma dose mais baixa seguido por um aumento de dose gradual.

O deferasirox não é recomendado em doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh) (ver secção 5.2).

Tabela 4 Resumo das recomendações de monitorização de segurança

Teste	**Frequência**
Creatinina sérica	Duas vezes antes do início do tratamento. Semanalmente durante o primeiro mês de terapêutica ou após alteração de dose (incluindo mudança de formulação). Posteriormente mensalmente.
Depuração da creatinina e/ou níveis séricos de cistatina C	Antes do início do tratamento. Semanalmente durante o primeiro mês de terapêutica ou após alteração de dose (incluindo mudança de formulação). Posteriormente mensalmente.
Proteinúria	Antes do início do tratamento. Posteriormente mensalmente
Outros marcadores da função tubular renal (tais como glicosúria em não diabéticos e níveis séricos baixos de potássio, fosfato, magnésio ou urato, fosfatúria, aminoacidúria)	Quando necessário.
Transaminases séricas, bilirrubinas e fosfatase alcalina	Antes do início do tratamento. De 2 em 2 semanas durante o primeiro mês de tratamento. Subsequentemente todos os meses.
Teste de audição e oftalmológico	Antes do início do tratamento. Subsequentemente todos os anos.
Peso corporal, altura e desenvolvimento sexual	Antes do início do tratamento. Anualmente em doentes pediátricos.

Em doentes com baixa esperança de vida (p.ex. síndromes mielodisplásicas de alto risco), especialmente quando as comorbilidades podem aumentar o risco de acontecimentos adversos, o benefício de deferasirox pode ser limitado e pode ser inferior aos riscos. Como consequência, o tratamento com o deferasirox não é recomendado nestes doentes.

Deve tomar-se precaução nos doentes idosos devido a uma maior frequência de reações adversas (em particular, diarreia).

Os dados relativos a crianças com talassemia não dependente de transfusão são muito limitados (ver secção 5.1). Consequentemente, a terapêutica com deferasirox deve ser monitorizada de perto, permitindo a deteção de reações adversas e a vigilância da acumulação de ferro na população pediátrica. Além disso, antes de tratar crianças com forte sobrecarga de ferro com talassemia não

dependente de transfusão com deferasirox, o médico deve ter conhecimento de que as consequências de uma exposição prolongada nestes doentes são atualmente desconhecidas.

Doenças gastrointestinais

Foram notificadas ulceração gastrointestinal superior e hemorragia em doentes em tratamento com deferasirox, incluindo crianças e adolescentes. Foram observadas úlceras múltiplas em alguns doentes (ver secção 4.8). Foram notificados casos de úlceras complicadas com perfuração digestiva. Também foram comunicados casos de hemorragias gastrointestinais, especialmente em doentes idosos com malignidades hematológicas e baixa contagem de plaquetas. Tanto os médicos como os doentes devem estar alerta para os sinais e sintomas de ulceração gastrointestinal e hemorragia durante a terapêutica com deferasirox. Em caso de ulceração ou hemorragia gastrointestinal, deferasirox deve ser descontinuado e deverá ser iniciada avaliação adicional e tratamento de imediato.. Deve ter-se precaução com doentes que estejam a tomar o deferasirox concomitantemente com substâncias que tenham potencial ulcerogénico conhecido, como os AINEs, os corticosteroides, ou os bifosfonatos orais, em doentes a tomar anticoagulantes e em doentes com contagens de plaquetas abaixo de 50.000/mm^3 (50 x 10^9/l) (ver secção 4.5).

Afeções cutâneas

Podem surgir erupções cutâneas durante o tratamento com o deferasirox. As erupções cutâneas resolvem-se espontaneamente na maioria dos casos. Quando for necessário interromper o tratamento, o tratamento pode ser retomado após resolução da erupção, numa dose mais baixa, seguida por um aumento gradual da dose. Em casos graves, a retoma do tratamento pode ser efetuado em associação com a administração de esteroides por via oral, durante um período curto de tempo. Foram notificadas reações adversas cutâneas graves (RACG) incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólise epidérmica tóxica (NET) e reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS-*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*), com risco de vida ou fatais. Se existir suspeita de RACG, o tratamento com o deferasirox deve ser interrompido imediatamente e não deve ser reiniciado. No momento da prescrição, os doentes devem ser avisados dos sinais e sintomas de reações cutâneas graves e devem ser monitorizados de perto.

Reações de hipersensibilidade

Foram notificados casos de reações de hipersensibilidade graves (tais como anafilaxia e angioedema) em doentes a tomar deferasirox, com o início da reação a ocorrer durante o primeiro mês de tratamento na maioria dos casos (ver secção 4.8). Se ocorrerem tais reações, o deferasirox deve ser interrompido e instituída intervenção médica apropriada. Deferasirox não deve ser reintroduzido em doentes que tenham tido uma reação de hipersensibilidade devido ao risco de choque anafilático (ver secção 4.3).

Visão e audição

Foram notificadas perturbações auditivas (diminuição da audição) e oculares (opacidade do cristalino) (ver secção 4.8). Recomenda-se a realização de testes auditivos e oftalmológicos (incluindo fundoscopia) antes do início do tratamento e depois em intervalos regulares (cada 12 meses). Se forem notadas perturbações durante o tratamento, pode ser considerada uma redução da dose ou interrupção do tratamento.

Doenças do sangue

Foram notificados casos pós-comercialização de leucopenia, trombocitopenia ou pancitopenia (ou agravamento destas citopenias) e de anemia agravada em doentes tratados com deferasirox. A maioria destes doentes tinha história prévia de perturbações hematológicas frequentemente associadas a falência da medula óssea. No entanto, não pode ser excluído um papel contribuinte ou agravante. Deve considerar-se a interrupção do tratamento em doentes que tenham desenvolvido citopenia sem causa atribuível.

Outras considerações

Recomenda-se a monitorização mensal da ferritina sérica para avaliar a resposta do doente ao tratamento e evitar o excesso de quelação (ver secção 4.2). Recomenda-se redução da dose ou monitorização mais regular da função renal e hepática, e dos níveis séricos de ferritina durante os períodos de tratamento com doses elevadas e quando os níveis séricos de ferritina estão próximos do intervalo alvo. Se os valores de ferritina sérica diminuírem consistentemente abaixo de 500 µg/l (em sobrecarga de ferro devida a transfusões) ou abaixo de 300 µg/l (em síndromes talassémicas não dependentes de transfusão), deve ser considerada uma interrupção do tratamento.

Os resultados dos testes da creatinina sérica, da ferritina sérica e das transaminases devem ser registados e a sua concentração avaliada regularmente para avaliar a sua tendência.

Em dois ensaios clínicos, o crescimento e desenvolvimento sexual dos doentes pediátricos tratados com deferasirox até máximo de 5 anos não foram afetados (ver secção 4.8). No entanto, como medida de precaução geral no tratamento de doentes pediátricos com sobrecarga de ferro devido a transfusões sanguíneas, o peso corporal, a altura e o desenvolvimento sexual devem ser monitorizados antes do início do tratamento e a intervalos regulares (cada 12 meses).

A disfunção cardíaca é uma complicação conhecida da sobrecarga grave de ferro. A função cardíaca deve ser monitorizada nos doentes com sobrecarga grave de ferro durante o tratamento de longo termo com o deferasirox.

Excipientes

Deferasirox Accord contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Este medicamento contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

Deferasirox Accord contém óleo de rícino. Este medicamento pode causar distúrbios no estômago e diarreia.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foi estabelecida a segurança de deferasirox em associação com outros quelantes do ferro. Como tal, não deve ser associado com outras terapêuticas quelantes de ferro (ver secção 4.3).

Interação com alimentos

A C_{max} do deferasirox comprimidos revestidos por película foi aumentada (em 29%) quando tomado conjuntamente com uma refeição com elevado teor de gordura. Os comprimidos revestidos por película de deferasirox podem ser tomados tanto com o estômago vazio como com uma refeição ligeira, de preferência à mesma hora do dia (ver secções 4.2 e 5.2).

Agentes que podem reduzir a exposição sistémica do deferasirox

O metabolismo do deferasirox depende das enzimas UGT. Num estudo com voluntários saudáveis, a administração concomitante de deferasirox (dose única de 30 mg/kg, formulação de comprimido dispersível) e o indutor potente do UGT, rifampicina, (dose repetida de 600 mg/dia), resultaram numa diminuição da exposição do deferasirox em 44% (IC 90%: 37% - 51%). Pelo que, o uso concomitante de deferasirox com indutores potentes do UGT (p.ex. rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, ritonavir) pode resultar numa diminuição da eficácia do deferasirox. A ferritina sérica do doente deve ser monitorizada durante e após a associação e se necessário a dose de deferasirox pode ser ajustada.

A colestiramina reduziu significativamente a exposição ao deferasirox em estudos mecanísticos para determinar o grau de recirculação enterohepática (ver secção 5.2).

Interação com midazolam e outros agentes metabolizados pelo CYP3A4

Num estudo com voluntários saudáveis, a administração concomitante de deferasirox comprimidos dispersíveis e midazolam (um substrato do CYP3A4) resultou numa diminuição da exposição do midazolam em 17% (IC 90%: 8%-26%). Em ambiente clínico, este efeito poderá ser mais pronunciado. Deste modo, devido à possibilidade de diminuição da eficácia, deve ter-se precaução ao combinar deferasirox com substratos metabolisados através do CYP3A4 (p.ex.: ciclosporina, sinvastatina, agentes contracetivos hormonais, bepridilo, ergotamina).

Interação com repaglinida e outros agentes metabolizados pelo CYP2C8

Num estudo com voluntários saudáveis, a administração concomitante de deferasirox como um inibidor moderado do CYP2C8 (30 mg/kg diariamente, formulação de comprimido dispersível), com repaglinida, um substrato do CYP2C8, administrado numa dose única de 0,5 mg, resultou num aumento na AUC e na $C_{máx}$ de repaglinida, de de cerca de 2,3 vezes (IC 90% [2,03-2,63] e de 1,6 vezes (IC 90%: [1,42-1,84], respetivamente. Considerando que a interação não foi estabelecida com doses superiores a 0,5 mg de repaglinida, o uso concomitante de deferasirox com repaglinida deve ser evitado. Se for necessário utilizar a combinação, deve ser realizada uma cuidadosa monitorização clínica e dos níveis de glucose (ver secção 4.4). Não pode ser excluída uma interação entre o deferasirox e outros substratos do CYP2C8 como o paclitaxel.

Interação com teofilina e outros agentes metabolizados pelo CYP1A2

Num estudo com voluntários saudáveis, a administração concomitante de deferasirox com um inbidor do CYP1A2 (dose repetida de 30 mg/kg/dia, formulação de comprimido dispersível) e o substrato de teofilina do CYP1A2 (dose única de 120 mg), resultou num aumento de 84% da AUC da teofilina (IC 90%: 73% - 95%). A C_{max} da dose única não foi afetada, mas deverá ocorrer um aumento da C_{max} de teofilina com a administração crónica. Portanto, não é recomendada a utilização concomitante de deferasirox com teofilina. Se o deferasirox e a teofilina forem utilizados concomitantemente, devem ser consideradas a monitorização da concentração de teofilina e a redução da dose de teofilina. Não pode ser excluída uma interação entre deferasirox e outros substratos de CYP1A2. Para substâncias que são predominantemente metabolizadas pelo CYP1A2 e que têm um índice terapêutico estreito (ex. clozapina, tizanidina) aplicam-se as mesmas recomendações que para a teofilina.

Outras informações

A administração concomitante de deferasirox com preparações antiácido contendo alumínio não foi formalmente estudada. Ainda que o deferasirox tenha uma afinidade para o alumínio mais baixa do que para o ferro, não se recomenda a ingestão dos comprimidos de deferasirox com preparações antiácido contendo alumínio.

A administração concomitante de deferasirox com substâncias que tenham potencial ulcerogénico conhecido, como os AINEs (incluindo ácido acetilsalicílico em doses elevadas), os corticosteroides ou os bifosfonatos orais, pode aumentar o risco de toxicidade gastrointestinal (ver secção 4.4). A administração concomitante de deferasirox com anticoagulantes pode aumentar também o risco de hemorragia gastrointestinal. É necessária uma monitorização clínica apertada quando o deferasirox é combinado com estas substâncias.

A administração concomitante de deferasirox e bussulfano resultou num aumento da exposição ao bussulfano (AUC), mas o mecanismo da interação permanece incerto. Se possível, deve ser realizada a avaliação da farmacocinética (AUC, depuração) de uma dose teste de bussulfano para permitir o ajuste da dose.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez
No que respeita a deferasirox, não existem dados clínicos sobre as gravidezes a ele expostas. Os estudos em animais revelaram alguma toxicidade reprodutiva em doses tóxicas para a mãe (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano.

Como precaução, recomenda-se que Deferasirox Accord não seja utilizado durante a gravidez, a não ser que seja claramente necessário.

Deferasirox Accord pode diminuir a eficácia dos contracetivos hormonais (ver secção 4.5). As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contracetivos adicionais ou alternativos não-hormonais durante o tratamento com Deferasirox Accord.

Amamentação
Em estudos em animais, o deferasirox foi rápida e extensamente secretado para o leite materno. Não foi notado efeito na descendência. Não é conhecido se o deferasirox é secretado no leite materno humano. A amamentação não é recomendada durante o tratamento com Deferasirox Accord.

Fertilidade
Não existem dados de fertilidade disponíveis em seres humanos. Em animais, não foram observados efeitos adversos na fertilidade de machos ou fêmeas (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Deferasirox Accord sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Os doentes que sintam tonturas como reação adversa pouco frequente devem ter precaução quando conduzem ou utilizam máquinas (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança
As reações adversas mais frequentes notificadas durante o tratamento crónico em estudos clínicos realizados com comprimidos dispersíveis de deferasirox em doentes adultos e pediátricos incluiram distúrbios gastrointestinais (principalmente náuseas, vómitos, diarreia ou dor abdominal) e erupção cutânea. A diarreia é notificada mais frequentemente em doentes pediátricos com idades entre 2 e 5 anos de idade e em doentes idosos. Estas reações são dependentes da dose, na maioria ligeiras a moderadas, geralmente transitórias e na maior parte dos casos resolvidas mesmo que o tratamento continue.

Durante os estudos clínicos os aumentos na creatinina sérica dependentes da dose ocorreram em cerca de 36% dos doentes, embora a maioria se tenha mantido dentro do intervalo normal. Observaram-se reduções na depuração média da creatinina tanto em doentes pediátricos como em doentes adultos com beta-talassemia e sobrecarga de ferro durante o primeiro ano de tratamento, mas existe evidência de que esta não reduz mais nos anos seguintes de tratamento. Foram notificadas elevações das transaminases hepáticas. Recomenda-se um plano de monitorização de segurança renal e hepática. Os distúrbios auditivos (audição diminuída) e oculares (opacidade do cristalino) são pouco frequentes recomendando-se também a realização de exames anuais (ver secção 4.4).

Foram notificadas reações adversas cutâneas graves (RACG), incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólise epidérmica tóxica (NET) e reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) com a utilização do deferasirox (ver secção 4.4).

Lista tabulada de reações adversas
Os efeitos indesejáveis são apresentados usando a seguinte convenção: muito frequentes (≥1/10); frequentes (≥1/100, <1/10); pouco frequentes (≥1/1.000, <1/100); raros (≥1/10.000, <1/1.000); muito

raros (<1/10.000); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 5: Reações adversas

Doenças do sangue e do sistema linfático		
	Desconhecido:	Pancitopenia[1], trombocitopenia[1], agravamento de anemia[1], neutropenia[1]
Doenças do sistema imunitário		
	Desconhecido:	Reações de hipersensibilidade (incluindo reações anafiláticas e angioedema)[1]
Doenças do metabolismo e da nutrição		
	Desconhecido:	Acidose metabólico[1]
Perturbações do foro psiquiátrico		
	Pouco frequentes:	Ansiedade, perturbações do sono
Doenças do sistema nervoso		
	Frequentes:	Cefaleias
	Pouco frequentes:	Tonturas
Afeções oculares		
	Pouco frequentes:	Catarata, maculopatia
	Raros:	Neurite ótica
Afeções do ouvido e do labirinto		
	Pouco frequentes:	Surdez
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		
	Pouco frequentes:	Dor laríngea
Doenças gastrointestinais		
	Frequentes:	Diarreia, obstipação, vómitos, náuseas, dor abdominal, distensão abdominal, dispepsia
	Pouco frequentes:	Hemorragia gastrointestinal, úlcera gástrica (incluindo múltiplas úlceras), úlcera duodenal, gastrite
	Raros:	Esofagite
	Desconhecido:	Perfuração gastrointestinal[1], pancreatite aguda[1]
Afeções hepatobiliares		
	Frequentes:	Aumento das transaminases
	Pouco frequentes:	Hepatite, colelitíase
	Desconhecido:	Insuficiência hepática[1,2]
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		
	Frequentes:	Erupção cutânea, prurido
	Pouco frequentes:	Perturbação da pigmentação
	Raros:	Reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS)
	Desconhecido:	Síndrome de Stevens-Johnson[1], vasculite de hipersensibilidade[1], urticária[1], eritema multiforme[1], alopecia[1], necrólise epidérmica tóxica (NET)[1]
Doenças renais e urinárias		
	Muito frequentes:	Aumento da creatinina sanguínea
	Frequentes:	Proteinúria
	Pouco frequentes:	Doença tubular renal[2] (síndrome de Fanconi adquirida), glicosúria
	Desconhecido:	Insuficiência renal aguda[1,2], nefrite túbulo-intersticial[1], nefrolitíse[1], necrose tubular renal[1]
Perturbações gerais e alterações no local de administração		
	Pouco frequentes:	Pirexia, edema, fadiga

[1] Reações adversas notificadas durante a experiência pós-comercialização. Estas derivam de notificações espontâneas para as quais nem sempre é possível estabelecer de forma credível uma frequência ou relação de causalidade com a exposição ao medicamento.

[2] Foram notificados formas graves com alterações de consciência no contexto de encefalopatia

hiperamonémica.

Descrição de reações adversas selecionadas

Foram notificados cálculos renais e perturbações biliares em cerca de 2% dos doentes. Foram notificadas elevações das transaminases hepáticas, como reação adversa medicamentosa, em cerca de 2% dos doentes. Elevações das transaminases superiores a 10 vezes o limite superior do intervalo normal, sugestivas de hepatite, foram pouco frequentes (0,3%). Durante a experiência pós-comercialização, foi notificada insuficiência hepática, por vezes fatal com deferasirox (ver secção 4.4). Existem notificações pós-comercialização de acidose metabólica. A maioria destes doentes tinha compromisso renal, tubulopatia renal (síndrome de Fanconi) ou diarreia, ou condições em que o desequilíbrio ácido-base é uma complicação conhecida (ver secção 4.4). Foram observados casos de pancreatite aguda grave sem distúrbios biliares subjacentes documentados. Tal como outros tratamentos quelantes do ferro, foram observados pouco frequentemente perda de audição de frequências altas e opacidade do cristalino (cataratas precoces) em doentes tratados com deferasirox (ver secção 4.4).

Depuração da creatinina na sobrecarga de ferro devido a transfusões

Numa meta-análise retrospetiva de 2.102 doentes adultos e pediátricos com beta-talassemia e sobrecarga de ferro devido a transfusões tratados com deferasirox comprimidos dispersíveis em dois estudos aleatorizados e quatro estudos abertos de até cinco anos de duração, observou-se uma redução na depuração de creatinina de 13,2% em doentes adultos (IC 95%: -14,4% to -12,1%; n=935) e de 9,9% (IC 95%: -11,1% a -8,6%; n=1.142) em doentes pediátricos durante o primeiro ano de tratamento. Em 250 doentes que foram seguidos até cinco anos, não se observaram mais reduções nos níveis médios da depuração de creatinina.

Estudo clínico em doentes com síndromes talassémicas não dependentes de transfusão

Num estudo de 1 ano em doentes com síndromes talassémicas não dependentes de transfusão e sobrecarga de ferro (comprimidos dispersíveis na dose de 10 mg/kg/dia), observaram-se como acontecimentos adversos mais frequentes relacionadas com o medicamento: diarreia (9,1%), erupção cutânea (9,1%) e náuseas (7,3%). Foram notificados valores anormais de creatinina sérica e de depuração de creatinina em 5,5% e 1,8% dos doentes, respetivamente. Foram notificadas elevações das transaminases hepáticas 2 vezes maiores do que os valores iniciais e 5 vezes o valor superior do normal em 1,8% dos doentes.

População pediátrica

Em dois estudos clínicos, o crescimento e o desenvolvimento de doentes pediátricos tratados com deferasirox até 5 anos não foram afetados (ver secção 4.4).

A diarreia é notificada mais frequentemente em doentes pediátricos com 2 a 5 anos de idade, do que em doentes mais velhos.

A tubulopatia renal tem sido notificada principalmente em crianças e adolescentes com beta-talassemia tratadas com deferasirox. Em relatórios pós-comercialização, ocorreu uma elevada proporção de casos de acidose metabólica em crianças em contexto de síndrome de Fanconi.

Foi notificada pancreatite aguda particularmente em crianças e adolescentes.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Os primeiros sinais de sobredosagem aguda são efeitos digestivos tais como dor abdominal, diarreia, náuseas e vómitos. Foram notificados distúrbios hepáticos e renais, incluindo casos de aumento das enzimas hepáticas e da creatinina com recuperação após a descontinuação do tratamento. Uma dose única de 90 mg/kg, administrada por engano, originou síndrome de Fanconi que se resolveu após o tratamento.

Não existe antídoto específico para deferasirox. Podem estar indicados procedimentos padrão para o tratamento da sobredosagem, bem como tratamento sintomático, conforme adequado do ponto de vista clínico.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes quelantes do ferro, código ATC: V03AC03

Mecanismo de ação

O deferasirox é um quelante oralmente ativo que é altamente seletivo para o ferro (III). É um ligando tridentado que se liga ao ferro com uma elevada afinidade numa razão de 2:1. O deferasirox promove a excreção do ferro, primariamente nas fezes. O deferasirox tem uma baixa afinidade para o zinco e o cobre e não provoca concentrações séricas baixas constantes destes metais.

Efeitos farmacodinâmicos

Num estudo metabólico de equilíbrio de ferro em doentes talassémicos adultos com sobrecarga de ferro, deferasirox em doses diárias de 10, 20 e 40 mg/kg (formulação de comprimidos dispersíveis) induziu uma excreção basal média de 0,119; 0,329 e 0,445 mg Fe/kg de peso corporal/dia, respetivamente.

Eficácia e segurança clínicas

Os estudos de eficácia clínica foram realizados com deferasirox comprimidos dispersíveis.

Deferasirox foi estudado em 411 doentes adultos (idade ≥16 anos de idade) e 292 doentes pediátricos (idade 2 anos a <16 anos de idade) com sobrecarga crónica de ferro devido a transfusões sanguíneas. Dos doentes pediátricos, 52 tinham entre 2 a 5 anos de idade. As condições subjacentes requerendo transfusões sanguíneas incluíram beta-talassemia, doença de células falciformes e outras anemias congénitas ou adquiridas (síndromes mielodisplásicas [SMD], síndrome de Diamond-Blackfan, anemia aplástica e outras anemias muito raras).

Doses diárias de tratamento com a formulação de comprimidos dispersíveis de deferasirox de 20 e 30 mg/kg durante um ano em doentes adultos e pediátricos com beta-talassemia sujeitos a transfusões frequentes levaram a reduções nos indicadores do ferro corporal total; a concentração hepática de ferro foi reduzida, em média, cerca de -0,4 e -8,9 mg Fe/g de fígado (peso seco na biópsia (ps)), respetivamente, e a ferritina sérica foi reduzida, em média, em cerca de -36 e -926 µg/l, respetivamente. Com estas mesmas doses, as taxas de eliminação de ferro foram: entrada de ferro de 1,02 (indicando equilíbrio basal de ferro) e de 1,67 (indicando remoção de ferro), respetivamente. Deferasirox induziu respostas semelhantes em doentes com outras anemias com sobrecarga de ferro. Doses diárias de 10 mg/kg (formulação de comprimidos dispersíveis) durante um ano puderam manter os níveis de ferro hepático e de ferritina sérica e induzir um equilíbrio de ferro basal em doentes a receber transfusões pouco frequentes ou transfusões trocadas. A ferritina sérica, avaliada pela monitorização mensal, refletiu alterações na concentração de ferro hepática indicando que os níveis de

ferritina sérica podem ser usados para monitorizar a resposta à terapêutica. Dados clínicos limitados (29 doentes com função cardíaca normal nos valores basais) usando RMN mostraram que o tratamento com deferasirox 10-30 mg/kg/dia (formulação de comprimidos dispersíveis) durante 1 ano pode também reduzir os níveis de ferro no coração (em média, RMN T2* aumentou de 18,3 para 23,0 milisegundos).

A principal análise de um estudo pivot comparativo em 586 doentes que sofriam de beta-talassemia e de sobrecarga de ferro devida a transfusão sanguínea não demonstrou não-inferioridade de deferasirox comprimidos dispersíveis com desferroxamina na análise da população total de doentes. Este facto surgiu de uma análise post doc deste ensaio onde, no subgrupo de doentes com concentração de ferro ≥7 mg Fe/g ps tratados com deferasirox comprimidos dispersíveis (20 e 30 mg/kg) ou desferroxamina (35 a ≥50 mg/Kg), foi alcançado o critério de não-inferioridade. Contudo, em doentes com uma concentração de ferro hepático <7 mg Fe/g ps tratados com deferasirox comprimidos dispersíveis (5 e 10 mg/kg) ou desferroxamina (20 a 35 mg/kg), não foi estabelecida a não inferioridade devido ao desequilíbrio na dose dos dois quelantes. Este desequilíbrio ocorreu porque permitiu-se que os doentes com desferroxamina continuassem no estudo de pré-dose mesmo quando esta era superior a dose especificada no protocolo. 56 doentes com menos de 6 anos de idade participaram neste estudo pivot e destes, 28 recebem deferasirox comprimidos dispersíveis.

Dos estudos pré-clinicos e dos ensaios clínicos parece que deferasirox comprimidos dispersíveis pode ser tão ativo como a desferroxamina quando usado nas razões de dose de 2:1 (ie, a dose de deferasirox comprimidos dispersíveis que é numericamente metade da dose de desferroxamina). Para deferasirox comprimidos revestidos por película, pode considerar-se uma relação de dose de 3:1 (i.e. uma dose de deferasirox comprimidos revestidos por película que é numericamente um terço da dose de desferroxamina). Contudo, esta recomendação não foi avaliada prospectivamente nos estudos clínicos.

Adicionalmente, em doentes com uma concentração de ferro hepático ≥7 mg Fe/g ps com anemias raras várias ou anemia de células falciformes, deferasirox comprimidos dispersíveis, em doses até 20 a 30 mg/kg, produziu uma diminuição da concentração de ferro do fígado na LIC (concentração de ferro hepático) e ferritina sérica comparável à que é obtida nos doentes com beta-talassemia.

Foi realizado um estudo aleatorizado, controlado com placebo em 225 doentes com SMD (Risco Baixo/Int-1) e sobrecarga de ferro transfusional. Os resultados deste estudo sugerem que existe um impacto positivo de deferasirox na sobrevivência livre de eventos (SLE, um objetivo composto incluindo eventos cardíacos não fatais ou eventos hepáticos) e níveis de ferritina sérica. O perfil de segurança foi consistente com estudos anteriores em doentes adultos com SMD.

Num estudo observacional de 5 anos em que 267 crianças com 2 a <6 anos de idade (à data da inclusão no estudo) com hemossiderose transfusional receberam deferasirox, não houve diferenças clinicamente significativas no perfil de tolerabilidade e segurança do deferasirox em doentes pediátricos com 2 a <6 anos de idade comparativamente com a população adulta global e a população pediátrica com mais idade, incluindo aumentos na creatinina sérica de >33% e acima do limite superior do normal em ≥2 ocasiões consecutivas (3,1%) e elevação da alanina aminotransferase (ALT) maior que 5 vezes o limite superior do normal (4,3%). Foram notificados casos isolados de aumento da ALT e aspartato aminotransferase em 20,0% e 8,3% respetivamente dos 145 doentes que completaram o estudo.

Num estudo para avaliar a segurança de comprimidos revestidos por película e comprimidos dispersíveis de deferasirox, 173 doentes adultos e pediátricos com síndrome talassémica dependente de transfusão ou síndrome mielodisplásica foram tratados durante 24 semanas. Observou-se um perfil de segurança comparável dos comprimidos revestidos por película e comprimidos dispersíveis.
Foi realizado um estudo aleatorizado [1:1], aberto, em 224 doentes pediátricos com idades entre os 2 e <18 anos de idade com anemia dependente de transfusão e sobrecarga de ferro transfusional para avaliar a adesão ao tratamento, a eficácia e a segurança da formulação de deferasirox granulado comparativamente com a formulação de comprimido dispersível. A maioria dos doentes (142, 63,4%) no estudo tinha beta-talassemia major, 108 (48,2%) doentes eram *naïve* na terapia de quelação de ferro (TQF) (mediana de idade 2 anos, 92,6% com idades entre os 2 anos e <10 anos de idade) e 116

(51,8%) eram pré tratados com TQF (mediana de idade 7,5 anos, 71,6% com idades entre os 2 anos e <10 anos) de idade dos quais 68,1% tinha recebido deferasirox previamente. Na análise primária realizada nos doentes *naïve* na TQF após 24 semanas de tratamento, a taxa de conformidade foi 84,26% e 86,84% no grupo de deferasirox comprimidos dispersíveis e no grupo de deferasirox granulado, respetivamente, com diferença sem significado estatístico. Da mesma forma, não houve diferença estatisticamente significativa na média das alterações face aos valores iniciais na ferritina sérica (FS) entre os dois grupos de tratamento (-171,52 µg/l [95% IC: -517,40; 174,36] para comprimidos dispersíveis [CD] e 4,84 µg/l [95% IC: -333,58; 343,27] para a formulação em granulado, diferença entre médias [granulado – CD] 176,36 µg/l [95% IC: -129,00; 481,72], valor-p bilateral = 0,25). O estudo concluiu que a adesão ao tratamento e a eficácia não foram diferentes entre os grupos do deferasirox granulado e do deferasirox comprimidos dispersíveis nos diferentes momentos do tratamento avaliados (24 e 48 semanas). O perfil de segurança foi em geral comparável entre as formulações em granulado e em comprimidos dispersíveis.

Em doentes com síndromes talassémicas não dependentes de transfusão e sobrecarga de ferro, a terapêutica com deferasirox comprimidos dispersíveis foi avaliada num estudo de um ano, aleatorizado, em dupla ocultação controlado com placebo. O estudo comparou a eficácia de dois regimes diferentes de deferasirox comprimidos dispersíveis (doses iniciais de 5 e 10 mg/kg/dia, 55 doentes em cada grupo) e de placebo (56 doentes). O estudo incluiu 145 adultos e 21 doentes pediátricos. O parâmetro primário de eficácia foi a alteração da concentração de ferro hepático (LIC) desde o nível inicial após 12 meses de tratamento. Um dos parâmetros de eficácia secundários foi a alteração na ferritina sérica entre o valor inicial e o quarto trimestre. Com uma dose incial de 10 mg/kg/dia, deferasirox comprimidos dispersíveis levou a reduções nos indicadores do ferro total no organismo. Em média, a concentração de ferro hepático foi reduzida em 3,80 mg Fe/g de peso seco em doentes tratados com deferasirox comprimidos dispersíveis (dose inicial de 10 mg/kg/dia) e aumentada em 0,38 mg Fe/g de peso seco em doentes tratados com placebo (p<0,001). Em média , a ferritina sérica foi reduzida em 222,0 µg/l em doentes tratados com deferasirox comprimidos dispersíveis (dose inicial de 10 mg/kg/dia) e aumentou em 115 µg/l em doentes tratados com placebo (p<0,001).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Os comprimidos revestidos por película de deferasirox demonstram maior biodisponibilidade comparativamente com os comprimidos dispersíveis de deferasirox. Após ajuste da dosagem, a formulação de comprimidos revestidos por película (dosagem de 360 mg) foi equivalente à dos comprimidos dispersíveis de deferasirox (dosagem de 500 mg) no que respeita a média da área sob a curva concentração plasmática-tempo (AUC) em jejum. A C_{max} foi aumentada em 30% (90% IC: 20,3% - 40,0%); contudo uma análise da exposição clínica/resposta não revelou evidência de efeitos clinicamente relevantes deste aumento.

<u>Absorção</u>

O deferasirox (formulação de comprimidos dispersíveis) é absorvido após administração oral com uma mediana do tempo até à concentração plasmática máxima (t_{max}) de cerca de 1,5 a 4 horas. A biodisponibilidade absoluta (AUC) do deferasirox (formulação de comprimidos dispersíveis) é de cerca de 70% comparativamente com uma dose intravenosa. A biodisponibilidade absoluta da formulação de comprimidos revestidos por película não foi determinada. A biodisponibilidade da formulação de comprimidos revestidos por película foi 36% maior do que a dos comprimidos dispersíveis.

Um estudo para avaliação do efeito dos alimentos com os comprimidos revestidos por película em voluntários saudáveis, em jejum e com uma refeição com baixo teor de gordura (teor de gordura <10% de calorias) ou elevado teor de gordura (teor de gordura >50% de calorias), indicou que a AUC e C_{max} foram ligeiramente reduzidas após uma refeição com baixo teor de gordura (em 11% e 16% repetivamente). Após uma refeição com elevado teor de gordura, a AUC e C_{max} foram aumentadas (em 18% e 29% respetivamente). Os aumentos na C_{max} devidos à mudança de formulação e ao efeito de uma refeição com elevado teor de gordura pode ser aditivo e portanto, recomenda-se que os comprimidos revestidos por película sejam tomados com o estômago vazio ou com uma refeição leve.

Distribuição

O deferasirox liga-se extensamente (99%) às proteínas plasmáticas, quase exclusivamente à albumina sérica e tem um volume de distribuição pequeno de aproximadamente 14 litros em adultos.

Biotransformação

A glucoronidação é a principal via metabólica para o deferasirox, com subsequente excreção biliar. É provável que ocorra desconjugação dos glucoronidatos no intestino e subsequente reabsorção (recicurlação enterohepática): num estudo com voluntários saudáveis, a administração de colestiramina após uma dose única de deferasirox resultou numa diminuição de 45% na exposição ao deferasirox (AUC).

O deferasirox é principalmente glucoronidado pela UGT1A1 e em menor extensão pela UGT1A3. O metabolismo do deferasirox catalisado pelo CYP450 (oxidativo) parece ser menor em seres humanos (cerca de 8%). Não foi observada inibição do metabolismo do deferasirox pela hidroxiureia *in vitro*.

Eliminação

O deferasirox e os seus metabolitos são primariamente excretados nas fezes (84% da dose). A excreção renal do deferasirox e dos seus metabolitos é mínima (8% da dose). A semivida de eliminação média ($t_{1/2}$) variou entre 8 e 16 horas. Os transportadores MRP2 e MXR (BCRP) estão envolvidos na eliminação biliar de deferasirox.

Linearidade/não-linearidade

Os valores de C_{max} e AUC_{0-24h} do deferasirox aumentam aproximadamente de forma linear com a dose sob condições do estado de equilíbrio. Após doses múltiplas, a exposição aumentou num fator de acumulação de 1,3 a 2,3.

Características nos doentes

Doentes idosos

A farmacocinética do deferasirox não foi estudada em doentes idosos (com mais de 65 anos de idade).

Compromisso renal ou hepático

A farmacocinética do deferasirox não foi estudada em doentes com compromisso renal. A farmacocinética do deferasirox não foi influenciada por valores de transaminases hepáticas até 5 vezes superior ao limite superior do intervalo normal.

Num estudo clínico utilizando doses únicas de 20 mg/kg de deferasirox comprimidos dispersíveis, a exposição média foi aumentada em 16% nos indivíduos com compromisso hepático ligeiro (Classe A de Child-Pugh) e em 76% em indivíduos com compromisso hepático moderado (Classe B de Child-Pugh) em comparação com indivíduos com função hepática normal. A C_{max} média de deferasirox em indivíduos com compromisso hepático ligeiro ou moderado foi aumentado em 22%. A exposição foi aumentada 2,8-vezes num indivíduo com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh) (ver secções 4.2 e 4.4).

Género

As mulheres têm uma depuração aparente para o deferasirox moderadamente inferior (em cerca de 17,5%) comparativamente com os homens. Não se esperam consequências clínicas uma vez que a posologia deve ser ajustada individualmente de acordo com a resposta do doente.

Doentes pediátricos

A exposição global em adolescentes (12 a ≤17 anos de idade) e crianças (2 a <12 anos de idade) ao deferasirox após doses únicas e múltiplas foi menor do que em doentes adultos. Em crianças com idade inferior a 6 anos de idade, a exposição foi cerca de 50% inferior à de adultos. Não se esperam consequências clínicas uma vez que a posologia deve ser ajustada individualmente de acordo com a resposta do doente.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade ou potencial carcinogénico. As principais descobertas foram toxicidade renal e opacidade do cristalino (cataratas). Foram observados características semelhantes em animais recém-nascidos e jovens. A toxicidade renal é considerada ser essencialmente devida à privação de ferro em animais que não tinham sido previamente sujeitos a uma sobrecarga com ferro.

Os testes de genotoxicidade *in vitro* foram negativos (teste de Ames, teste de aberração cromossómica) enquanto que em doses letais, o deferasirox causou formação de micronúcleos *in vivo* na medula óssea mas não no fígado de ratos não sobrecarregados de ferro. Estes efeitos não foram observados em ratos sobrecarregados de ferro. O deferasirox não foi carcinogénico quando administrado a ratos num estudo de 2 anos e a ratinhos transgénicos p53+/- heterozigóticos num estudo de 6 meses.

O potencial para toxicidade reprodutiva foi avaliado em ratos e coelhos. O deferasirox não foi teratogénico mas com doses altas causou nos ratos um aumento da frequência de alterações de esqueleto e de crias nado-mortas, que foram gravemente tóxicas para a mãe que não tinha sobrecarga de ferro. O deferasirox não causou outros efeitos na fertilidade ou reprodução.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

<u>Núcleo do comprimido</u>

Celulose microcristalina
Croscarmelose sódica
Hidroxipropilcelulose de baixa substituição
Povidona
Poloxâmero
Lactose mono-hidratada
Sílica coloidal anidra
Estearil fumarato de sódio
Óleo de rícino hidrogenado

<u>Revestimento do comprimido</u>

Hipromelose (E464)
Propilenoglicol (E1520)
Talco (E553b)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Dióxido de titânio (E171)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de PVC/PE/PVdC-alumínio.

Deferasirox Accord 90 mg comprimidos revestidos por película e Deferasirox Accord 180 mg comprimidos revestidos por película
Embalagens unitárias contendo 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1 ou 90 x 1 comprimido revestido por película.

Deferasirox Accord 360 mg comprimidos revestidos por película
Embalagens unitárias contendo 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 90 x 1 ou 300 x 1 comprimido revestido por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Deferasirox Accord 90 mg comprimidos revestidos por película

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

Deferasirox Accord 180 mg comprimidos revestidos por película

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

Deferasirox Accord 360 mg comprimidos revestidos por película

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 DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 09 de janeiro de 2020
Data da última renovação:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

19 de julho de 2021

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

ANEXO II

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

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

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, Espanha

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2.).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento de Deferasirox Accord em cada Estado Membro, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deve acordar o conteúdo e o formato do programa educacional,

incluindo meios de comunicação, modalidades de distribuição e qualquer outro aspeto do programa, com a Autoridade Competente Nacional.

O programa educacional tem como objetivo informar os profissionais de saúde e os doentes sobre a minimização do risco de:

- não cumprimento da posologia e monitorização biológica
- erros de medicação devidos a alterações de formulação entre deferasirox comprimidos revestidos por película/granulado e genéricos de deferasirox comprimidos dispersíveis.

O risco de erros de medicação deve-se a alterações de formulação entre deferasirox comprimidos revestidos por película/granulado e formulações genéricas de deferasirox comprimidos dispersíveis, disponibilizados no mercado por diferentes titulares de AIM e, conforme aplicável, dependendo da coexistência dessas formulações a nível nacional. O Titular da AIM deve assegurar que, em cada Estado Membro onde Deferasirox Accord é comercializado, todos os profissionais de saúde e doentes que poderão prescrever, dispensar e utilizar Deferasirox Accord têm acesso/recebem o seguinte pacote educacional para todas as formulações disponíveis (por exemplo, comprimidos dispersíveis, comprimidos revestidos por película e granulado) para todas as indicações:

- Material educacional para o médico
- Pacote de informação para o doente

Deverão realizar-se distribuições adicionais periódicas, nomeadamente após alterações de segurança substanciais que justifiquem a atualização dos matérias educacionais.

O material educacional para o médico deve conter:

- Resumo das Características do Medicamento
- Guia para os profissionais de saúde (que também inclui uma lista de verificação)

O Guia dos profissionais de saúde deve conter os seguintes elementos essenciais, conforme aplicável dependendo da coexistência das formulações de deferasirox a nível nacional:

- Descrição das formulações de deferasirox disponíveis no mercado (p. ex., deferasirox comprimidos dispersíveis, comprimidos revestidos por película e granulado) na EU
    - Diferentes regimes posológicos
    - Diferentes modos de administração
    - Tabela de conversão da dose de Deferasirox comprimidos revestidos por película/granulado e deferasirox comprimidos dispersíveis como referência para a alteração de formulação entre deferasirox comprimidos revestidos por película/granulado e genéricos de deferasirox comprimidos dispersíveis
- As doses recomendadas e as regras para início de tratamento
- A necessidade de monitorizar a ferritina sérica mensalmente

- Que deferasirox aumenta a creatinina sérica em alguns doentes
    - A necessidade de monitorizar a creatinina sérica
        - Em duas ocasiões antes do início do tratamento
        - Em cada semana durante o primeiro mês de tratamento ou após a modificação da terapêutica
        - Posteriormente mensalmente

    - A necessidade de reduzir a dose em 7 mg/kg se a creatinia sérica aumentar:
        - Adultos: >33% acima dos valores basais e a depuração da creatinina <LIN (90 ml/min)
        - Pediatria: quer >LSN ou quando a depuração da creatinina diminui para <LIN em duas vistas consecutivas.

- A necessidade de reduzir o tratamento após a redução da dose se a creatinina sérica aumentar
  - Adultos e pediatria: permanecer >33% acima dos valores basais ou quando depuração da creatinina <LIN (90 ml/min)

- A necessidade de considerar uma biópsia renal
  - Quando a creatinina sérica é elevada e se for detetada outra alteração (como proteinúria, sinais de síndrome Fanconi).

- A importância de medir a depuração da creatinina
- Análise breve dos métodos de análise de medição da depuração da creatinina

- Que os aumentos das transaminases séricos podem ocorrer em doentes tratados com Deferasirox Accord.
  - A importância dos testes da função hepática antes da prescrição, e depois em intervalos mensais ou mais frequentemente se indicado clinicamente
  - Não prescrever a doentes com doença hepática grave pré-existente
  - A necessidade de interromper o tratamento se for notado um aumento nas enzimas hepáticas persistente e progressivo
- A necessidade de exames anuais auditivos e oftalmológicos

- A necessidade de uma tabela orientadora salientando as medidas de pré-tratamento da creatinina sérica, proteinúria, enzimas hepáticas, ferritina, tal como:

Antes de iniciar o tratamento	
Creatinina sérica no Dia - X	Valor 1
Creatinina sérica no Dia - Y	Valor 2

X e Y são os dias (a determinar) quando devem ser realizadas as medidas de pré-tratamento.

- Uma advertência sobre o risco de quelação excessiva e sobre a necessidade de uma monitorização cuidadosa dos níveis de ferritina sérica e da função renal e hepática.

- As regras para ajuste de dose e interrupção do tratamento quando a concentração de ferritina sérica +/- e a concentração de ferro no fígado pretendidas são atingidas.

- Recomendações para o tratamento de síndromes talassémicas não dependentes de transfusão:
  - Informação de que é proposto apenas um ciclo de tratamento para doentes com síndromes talassémicas não dependentes de transfusão
  - Um aviso sobre a necessidade de monitorização estreita da concentração de ferro hepática e ferritina sérica na população pediátrica
  - Um aviso de que as consequências de segurança de um tratamento de longo prazo são atualmente desconhecidas na população pediátrica

O pacote de informação para o doente deve conter:
- Folheto Informativo para o doente
- Guia do doente

O guia do doente deve conter os seguintes elementos chave:
  - Informação da necessidade da monitorização regular e quando deve ser efetuada, da creatinina sérica, da depuração da creatinina, proteinúria, enzimas hepáticas, ferritina
  - Informação que a biópsia renal deve ser considerada se ocorrerem anormalidades renais significativas
  - Disponibilidade de várias formulações orais (por exemplo, comprimidos dispersíveis, comprimidos revestidos por película e granulado) e as principais diferenças relacionadas com essas formulações (i.e. diferentes regimes posológicos, diferentes modos de administração nomeadamente com alimentos)

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem exterior

1. NOME DO MEDICAMENTO

Deferasirox Accord 90 mg comprimidos revestidos por película
deferasirox

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 90 mg de deferasirox.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém lactose e óleo de rícino.
Ver o folheto para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimidos revestidos por película

28 x 1 comprimido revestido por película
30 x 1 comprimido revestido por película
56 x 1 comprimido revestido por película
90 x 1 comprimido revestido por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Deferasirox Accord 90 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS CONTENTORAS

Rótulo do blister

1. NOME DO MEDICAMENTO

Deferasirox Accord 90 mg comprimidos revestidos por película
deferasirox

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Via oral

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem exterior

1. NOME DO MEDICAMENTO

Deferasirox Accord 180 mg comprimidos revestidos por película
deferasirox

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 180 mg de deferasirox.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém lactose e óleo de rícino.
Ver o folheto para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimidos revestidos por película

28 x 1 comprimido revestido por película
30 x 1 comprimido revestido por película
56 x 1 comprimido revestido por película
90 x 1 comprimido revestido por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Deferasirox Accord 180 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS CONTENTORAS

Rótulo do blister

1. NOME DO MEDICAMENTO

Deferasirox Accord 180 mg comprimidos revestidos por película
deferasirox

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Via oral

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem exterior

1. NOME DO MEDICAMENTO

Deferasirox Accord 360 mg comprimidos revestidos por película
deferasirox

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 360 mg de deferasirox.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém lactose e óleo de rícino.
Ver o folheto para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimidos revestidos por película

28 x 1 comprimido revestido por película
30 x 1 comprimido revestido por película
56 x 1 comprimido revestido por película
90 x 1 comprimido revestido por película
300 x 1 comprimido revestido por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Deferasirox Accord 360 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS CONTENTORAS

Rótulo do blister

1. NOME DO MEDICAMENTO

Deferasirox Accord 360 mg comprimidos revestidos por película
deferasirox

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Via oral

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Deferasirox Accord 90 mg comprimidos revestidos por película
Deferasirox Accord 180 mg comprimidos revestidos por película
Deferasirox Accord 360 mg comprimidos revestidos por película
deferasirox

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluíndo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Deferasirox Accord e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Deferasirox Accord
3. Como tomar Deferasirox Accord
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Deferasirox Accord
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Deferasirox Accord e para que é utilizado

O que é Deferasirox Accord
Deferasirox Accord contém uma substância ativa chamada deferasirox. É um quelante do ferro que é um medicamento utilizado para remover do seu corpo o excesso de ferro (também chamado sobrecarga de ferro). Agrega e remove o excesso de ferro que é depois excretado, principalmente nas fezes.

Para que é utilizado Deferasirox Accord
As transfusões de sangue repetidas podem ser necessárias em doentes com vários tipos de anemia (por exemplo, talassemia, doença das células falciformes ou síndromes mielodisplásicas (SMD)). No entanto, as transfusões de sangue repetidas podem causar uma acumulação de excesso de ferro. Isto acontece porque o sangue contém ferro e o seu organismo não tem uma forma natural de remover o ferro em excesso que recebe com as transfusões sanguíneas. Em doentes com síndromes talassémicas não dependentes de transfusão, pode também, com o tempo, desenvolver-se sobrecarga de ferro, sobretudo devido ao aumento da absorção do ferro proveniente dos alimentos em resposta a valores baixos de células sanguíneas. Ao longo do tempo, o excesso de ferro pode danificar órgãos importantes tais como o fígado e o coração. Os medicamentos chamados *quelantes do ferro* são usados para remover o excesso de ferro e reduzir o risco de causar danos nos órgãos.

Deferasirox Accord é utilizado no tratamento da sobrecarga crónica de ferro causada por transfusões de sangue frequentes em doentes com beta talassemia major com 6 anos de idade ou mais.

Deferasirox Accord também é utilizado no tratamento da sobrecarga crónica de ferro quando o tratamento com a desferroxamina está contraindicado ou é inadequado em doentes com beta talassemia major com sobrecarga de ferro causada por transfusões de sangue pouco frequentes, em doentes com outros tipos de anemias, e em crianças com 2 a 5 anos de idade.

Deferasirox Accord é também utilizado quando a terapêutica com desferroxamina é contraindicada ou inadequada para tratar doentes com idade igual ou superior a 10 anos com sobrecarga de ferro associada a síndromes de talassemia, mas que não sejam dependentes de transfusão.

2. O que precisa de saber antes de tomar Deferasirox Accord

Não tome Deferasirox Accord
- se tem alergia ao deferasirox ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6). Se isto se aplica a si, **informe o seu médico antes de tomar Deferasirox Accord**. Se pensa que pode ser alérgico, peça conselho ao seu médico.
- se tem uma doença dos rins moderada ou grave.
- se está a tomar simultaneamente qualquer outro medicamento quelante do ferro.

Deferasirox Accord não é recomendado
- se está num estado avançado da síndrome mielodisplásica (MDS, diminuição da produção de células sanguíneas pela medula óssea) ou tem um cancro avançado.

Advertências e precauções
Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Deferasirox Accord
- se tem um problema nos rins ou no fígado.
- se tem um problema cardíaco devido à sobrecarga de ferro.
- se verificar uma diminuição marcada do volume da sua urina (sinal de problema nos rins).
- se desenvolver uma erupção cutânea grave, ou dificuldade a respirar e tonturas ou inchaço, principalmente na face e na garganta (sinal de reação alérgica grave, ver também secção 4 "Efeitos indesejáveis possíveis").
- se sentir uma combinação de qualquer um dos seguintes sintomas: erupção cutânea, vermelhidão da pele, bolhas nos lábios, olhos ou boca, descamação da pele, febre alta, sintomas tipo gripe, aumento dos gânglios linfáticos (sinal de reação cutânea grave, ver também secção 4 "Efeitos indesejáveis possíveis").
- se sentir uma combinação de sonolência, dor abdominal na parte superior direita, amarelecimento ou amarelecimento aumentado da sua pele ou olhos, e urina escura (sinal de problemas no fígado).
- se sentir dificuldade em pensar, em lembrar-se de informação ou resolver problemas, estiver menos alerta ou consciente ou sentir-se muito sonolento com pouca energia (sinais de nível elevado de amónia no sangue, que pode estar associado a prolemas no fígado ou rins, ver também secção 4 "Efeitos indesejáveis possíveis").
- se vomitar sangue e/ou tiver fezes negras.
- se sentir frequentemente dor abdominal, particularmente após a refeição ou após a toma de Deferasirox Accord.
- se sentir frequentemente azia.
- se tiver um nível baixo de plaquetas ou células brancas nas suas análises sanguíneas.
- se tiver visão turva.
- se tiver diarreia ou vómitos.
- Se alguns destes sintomas se aplica a si, informe imediatamente o seu médico.

Monitorização do seu tratamento com Deferasirox Accord
Durante o tratamento irá efetuar regularmente testes sanguíneos e de urina. Estes testes monitorizarão a quantidade de ferro no seu organismo (níveis sanguíneos de *ferritina*) para avaliar quão bem Deferasirox Accord está a atuar. Os testes irão também monitorizar a sua função renal (níveis sanguíneos de creatinina, presença de proteína na urina) e do fígado (níveis sanguíneos de transaminases). O seu médico pode pedir-lhe que seja submetido a uma biópsia ao rim se suspeitar de lesão significativa do rim. Poderá também efetuar uma ressonância magnética para determinar a quantidade de ferro no fígado. O seu médico irá ter estes testes em consideração quando decidir sobre a dose de Deferasirox Accord mais adequada para si e irá também utilizar estes testes para decidir quando deverá deixar de tomar Deferasirox Accord.

Como medida de precaução, a sua visão e audição serão testadas anualmente durante o tratamento.

Outros medicamentos e Deferasirox Accord
Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.
Isto inclui em particular:
- outros quelantes do ferro, que não devem ser tomados com Deferasirox Accord,
- antiácidos (medicamentos para tratar a azia) contendo alumínio, que não devem ser tomados na mesma altura do dia de Deferasirox Accord,
- ciclosporina (utilizada para prevenir rejeição, pelo organismo, de um órgão transplantado, ou para outras situações, como a artrite reumatoide ou a dermatite atópica),
- sinvastatina (utilizada para baixar o colesterol),
- determinados analgésicos ou medicamentos anti-inflamatórios (p.ex. aspirina, ibuprofeno, corticosteroides),
- bifosfonatos orais (utilizados para tratar a osteoporose),
- medicamentos anticoagulantes (utilizados para prevenir ou tratar a coagulação sanguínea),
- agentes contracetivos hormonais (pílula anticoncetiva),
- bepridilo, ergotamina (usados para problemas cardíacos e enxaquecas),
- repaglinida (utilizada para tratar a diabetes),
- rifampicina (utilizada para tratar a tuberculose),
- fenitoína, fenobarbital, carbamazepina (utilizados para tratar a epilepsia),
- ritonavir (utilizado no tratamento de infeção por VIH),
- paclitaxel (utilizados no tratamento de cancro),
- teofilina (utilizada no tratamento de doenças respiratórias como a asma),
- clozapina (utilizada para tratar doenças psiquiátrica como a esquizofrenia),
- tizanidina (utilizada como relaxante muscular),
- colestiramina (utilizada para baixar os níveis de colesterol no sangue).
- bussulfano (utilizado como tratamento antes de transplante de modo a destruir a medula óssea antes do transplante).
- midazolam (utilizado para aliviar a ansiedade e/ou a dificuldade em dormir).

Podem ser necessários testes adicionais para monitorização dos níveis sanguíneos de alguns destes medicamentos.

Pessoas idosas (com idade igual ou superior a 65 anos)
Deferasirox Accord pode ser utilizado por pessoas com mais de 65 anos de idade nas mesmas doses que para os outros adultos. Os doentes idosos podem ter mais efeitos indesejáveis (em particular diarreia) que os doentes mais jovens. Devem ser monitorizados cuidadosamente pelo seu médico quanto aos efeitos indesejáveis que necessitem de ajustes de dose.

Crianças e adolescentes
Deferasirox Accord pode ser utilizado em crianças e adolescentes que recebem transfusões de sangue frequentes, com 2 anos de idade ou mais, e em crianças e adolescentes que não recebem transfusões de sangue frequentes com 10 anos e mais. O médico ajustará a dose à medida que o doente for crescendo.

Deferasirox Accord não é recomendado para crianças com menos de 2 anos.

Gravidez e amamentação
Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Deferasirox Accord não é recomendado durante a gravidez a não ser que claramente necessário.

Se está atualmente a utilizar um contracetivo hormonal para prevenir a gravidez, deve utilizar um outro tipo ou um contracetivo adicional (por ex. preservativo), dado que Deferasirox Accord pode reduzir a eficácia dos contracetivos hormonais.

A amamentação não é recomendada durante o tratamento com Deferasirox Accord.

Condução de veículos e utilização de máquinas
Se se sentir tonto após tomar Deferasirox Accord não conduza ou utilize ferramentas ou máquinas até que se sinta novamente normal.

Deferasirox Accord contém lactose (um tipo de açúcar).
Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

Deferasirox Accord contém sódio
Este medicamento contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

Deferasirox Accord contém óleo de rícino
Este medicamento pode causar distúrbios no estômago e diarreia.

3. Como tomar Deferasirox Accord

O tratamento com Deferasirox Accord será supervisionado por um médico com experiência no tratamento da sobrecarga de ferro causada por transfusões de sangue.

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Que quantidade de Deferasirox Accord tomar
A dose de Deferasirox Accord está relacionada com o peso corporal para todos os doentes. O seu médico calculará a dose de que necessitará e dir-lhe-á quantos comprimidos tomar por dia.

- A dose diária habitual de Deferasirox Accord comprimidos revestidos por película no início do tratamento para doentes que recebem transfusões de sangue regulares é de 14 mg por quilograma de peso corporal. Doses mais elevadas ou mais baixas podem ser recomendadas pelo seu médico com base nas suas necessidades individuais de tratamento.
- A dose diária habitual de Deferasirox Accord comprimidos revestidos por película no início do tratamento para doentes que não recebem transfusões de sangue regulares é de 7 mg por quilograma de peso corporal.
- Dependendo da sua resposta ao tratamento, o seu médico poderá, mais tarde, ajustar o seu tratamento para doses mais elevadas ou mais baixas.
- A dose diária máxima recomendada de Deferasirox Accord comprimidos revestidos por película é:
  - 28 mg por quilograma de peso corporal para doentes que recebem transfusões de sangue regulares,
  - 14 mg por quilograma de peso corporal para doentes adultos que não recebem transfusões de sangue regulares,
  - 7 mg por quilograma de peso corporal para crianças e adolescentes que não recebem transfusões de sangue regulares.

Em alguns países, deferasirox pode também estar disponível em comprimidos dispersíveis, produzido por outros fabricantes. Se está a mudar desses comprimidos dispersíveis para deferasirox comprimidos revestidos por película, irá necessitar de ajustar a dose. O seu médico irá calcular a dose de que necessita e dir-lhe-á quantos comprimidos revestidos por película deverá tomar por dia.

Quando tomar Deferasirox Accord
- Tome Deferasirox Accord uma vez por dia, todos os dias, aproximadamente à mesma hora cada dia com um pouco de água.
- Tome Deferasirox Accord comprimidos revestidos por película com o estômago vazio ou com uma refeição leve.

Tomar Deferasirox Accord à mesma hora todos os dias irá também ajudá-lo a lembrar-se de quando

tomar os comprimidos.

Para os doentes que não conseguem engolir os comprimidos inteiros, Deferasirox Accord comprimidos revestidos por película podem ser esmagados e misturados na totalidade em alimentos moles, tais como iogurte ou puré de maça. O alimento deve ser consumido imediatamente e na sua totalidade. Não guarde o alimento para comer mais tarde.

Durante quanto tempo tomar Deferasirox Accord
Continue a tomar Deferasirox Accord cada dia durante o tempo que o seu médico recomendar. Este é um tratamento de longa duração, possivelmente irá durar meses ou anos. O seu médico monitorizará regularmente o seu estado para avaliar se o tratamento está a ter o efeito desejado (ver também secção 2: "Monitorização do seu tratamento com Deferasirox Accord").

Se tiver questões sobre durante quanto tempo deverá tomar Deferasirox Accord, fale com o seu médico.

Se tomar mais Deferasirox Accord do que deveria
Se tiver tomado demasiado Deferasirox Accord, ou se outra pessoa acidentalmente tomar os seus comprimidos, contacte imediatamente o seu médico ou hospital para aconselhamento. Mostre ao médico a embalagem dos comprimidos. Pode ser necessário tratamento médico urgente. Pode sentir efeitos como dor abdominal, diarreia, náuseas e vómitos e problemas renais ou do fígado podem ser graves.

Caso se tenha esquecido de tomar Deferasirox Accord
Se se esquecer de tomar uma dose, tome-a logo que se lembre nesse dia. Tome a sua próxima dose conforme planeado. Não tome uma dose a dobrar no dia seguinte para compensar o(s) comprimido(s) que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Deferasirox Accord
Não páre de tomar Deferasirox Accord a não ser que o seu médico lhe diga. Se parar de tomar o medicamento, o ferro em excesso não irá ser removido do seu organismo (ver também a secção acima "Durante quanto tempo tomar Deferasirox Accord").

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. A maioria dos efeitos indesejáveis são ligeiros a moderados e irão geralmente desaparecer entre alguns dias a algumas semanas após o início do tratamento.

Alguns efeitos indesejáveis podem ser graves e requerem atenção médica imediata.
Estes efeitos indesejáveis são pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas) ou raros(podem afetar até 1 em 1.000 pessoas).

- Se tiver erupção cutânea grave, ou dificuldade em respirar e tonturas ou inchaço, principalmente na face e na garganta (sinais de reação alérgica grave),
- Se sentir uma combinação de qualquer um dos seguintes sintomas: erupção cutânea grave, vermelhidão da pele, bolhas nos lábios, olhos ou boca, descamação da pele, febre alta, sintomas tipo gripe, aumento dos gânglios linfáticos (sinais de reação cutânea grave),
- Se notar uma diminuição marcada do volume da sua urina (sinal de problemas nos rins),
- Se sentir uma combinação de sonolência, dor abdominal na parte superior direita, amarelecimento ou amarelecimento aumentado da sua pele ou olhos, e urina escura (sinal de problemas no fígado),
- Se sentir dificuldade em pensar, em lembrar-se de informação ou resolver problemas, estiver menos alerta ou consciente ou sentir-se muito sonolento com pouca energia (sinais de nível elevado de amónia no sangue, que pode estar associado a prolemas no fígado ou rins e levar a uma alteração na sua função cerebral),
- Se vomitar sangue e/ou tiver fezes negras,

- Se sentir frequentemente dor abdominal, particularmente após a refeição ou após a toma de Deferasirox Accord,
- Se sentir frequentemente azia,
- Se sentir perda parcial da visão,
- Se sentir dor forte no estômago (pancreatite),

pare de tomar este medicamento e informe imediatamente o seu médico.

Alguns efeitos indesejáveis podem tornar-se graves.
Estes efeitos indesejáveis são pouco frequentes
- Se sentir a visão turva ou enevoada,
- Se sentir perda de audição,

informe o seu médico logo que possível.

Outros efeitos indesejáveis
Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)
- Alterações nos testes da função dos rins.

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)
- Perturbações gastrointestinais, tais como náuseas, vómitos, dor no abdómen, enfartamento, prisão de ventre, indigestão
- Erupção cutânea
- Dores de cabeça
- Alteração dos testes que avaliam o funcionamento do fígado
- Comichão
- Alteração da análise de urina (proteínas na urina)

Se algum destes efeitos o afetar gravemente, informe o seu médico.

Pouco frequentes (podem afetar até 1em 100 pessoas)
- Tonturas
- Febre
- Dor de garganta
- Inchaço dos braços ou das pernas
- Alterações da cor da pele
- Ansiedade
- Perturbação do sono
- Fadiga

Se algum destes efeitos o afetar gravemente, informe o seu médico.

Frequência desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)
- Diminuição do número de células envolvidas na coagulação sanguínea (trombocitopenia), do número de glóbulos vermelhos (agravamento da anemia), no número de glóbulos brancos (neutropenia) ou do número de todos os tipos de células sanguíneas (pancitopenia)
- Queda de cabelo
- Pedras nos rins
- Diminuição do volume de urina
- Lesão na parede do estômago ou do intestino que pode causar dor ou náuseas
- Dor forte no estômago (pancreatite)
- Nível anormal de ácido no sangue

Comunicação de efeitos indesejáveis
Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Deferasirox Accord

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no blister e na embalagem exterior após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Não utilize qualquer embalagem que esteja danificada ou mostre sinais de deterioração.
- Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Deferasirox Accord
A substância ativa é o deferasirox.
Cada comprimido revestido por película (comprimido) contém 90 mg de deferasirox.
Cada comprimido revestido por película (comprimido) contém 180 mg de deferasirox.
Cada comprimido revestido por película (comprimido) contém 360 mg de deferasirox.

Os outros componentes são:
Núcleo do comprimido: celulose microcristalina, croscarmelose sódica, hidroxipropilcelulose de baixa substituição, povidona, poloxâmero, lactose mono-hidratada, sílica coloidal anidra, estearil fumarato de sódio, óleo de rícino hidrogenado (ver secção 2).

Núcleo do comprimido: hipromelose (E464), propilenoglicol (E1520), talco (E553b), óxido de ferro amarelo (E172), dióxido de titânio (171).

Qual o aspeto de Deferasirox Accord e conteúdo da embalagem
Deferasirox Accord 90 mg são comprimidos revestidos por película amarelos, de forma oval, biconvexos com bordos biselados gravados com “D” num lado e “90” no outro lado.

Deferasirox Accord 180 mg são comprimidos revestidos por película amarelos, de forma oval, biconvexos com bordos biselados gravados com “D” num lado e “180” no outro lado.

Deferasirox Accord 360 mg são comprimidos revestidos por película amarelos, de forma oval, biconvexos com bordos biselados gravados com “D” num lado e “360” no outro lado.

Deferasirox Accord 90 mg comprimidos revestidos por película e Deferasirox Accord 180 mg comprimidos revestidos por película está disponível em embalagens unitárias tipo blister de PVC/PE/PVdC-alumínio contendo 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1 ou 90 x 1 comprimido revestido por película .

Deferasirox Accord 360 mg comprimidos revestidos por película está disponível em embalagens unitárias tipo blister de PVC/PE/PVdC-alumínio contendo 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 90 x 1 ou 300 x 1 comprimido revestido por película .

Titular da Autorização de Introdução no Mercado
Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Espanha

Fabricante
Accord Healthcare Polska Sp.z.o.o.
Ul. Lutomierska 50,

96-200, Pabianice, Polónia

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, Espanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX / MT / NL / NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / UK(NI) / ES
Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica Pharmaceutical S.A.
Tel: +30 210 7488 821

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu/