

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Demiada 180 mg filmom obalené tablety
Demiada 360 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Demiada 180 mg filmom obalené tablety:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 180 mg deferasiroxu.

Demiada 360 mg filmom obalené tablety:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 360 mg deferasiroxu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Demiada 180 mg filmom obalené tablety

Stredne modré oválne bikonvexné filmom obalené tablety s vyrazeným „180“ na jednej strane.

Rozmery tablety približne 14,2 x 5,6 mm.

Demiada 360 mg filmom obalené tablety

Tmavomodré oválne bikonvexné filmom obalené tablety, s vyrazeným „360“ na jednej strane. Rozmery tablety približne 17,3 x 6,9 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Demiada je indikovaná na liečbu chronického preťaženia železom, spôsobeného častými krvnými transfúziami (≥ 7 ml/kg/mesiac erytrocytového koncentráту) u pacientov s beta-talasémiou major vo veku 6 rokov a starších.

Demiada je tiež indikovaná na liečbu chronického preťaženia železom, spôsobeného krvnými transfúziami, keď je liečba deferoxamínom kontraindikovaná alebo nevhodná u nasledujúcich skupín pacientov:

- u pediatrických pacientov s beta-talasémiou major s preťažením železom, spôsobeným častými krvnými transfúziami (≥ 7 ml/kg/mesiac erytrocytového koncentráту) vo veku 2 až 5 rokov,
- u dospelých a pediatrických pacientov s beta-talasémiou major s preťažením železom, spôsobeným zriedkavými krvnými transfúziami (< 7 ml/kg/mesiac erytrocytového koncentráту) vo veku 2 rokov a starších,
- u dospelých a pediatrických pacientov s inými druhmi anémií vo veku 2 rokov a starších.

Demiada je tiež indikovaná na liečbu chronického preťaženia železom, ktoré vyžaduje chelátovú liečbu, keď je liečba deferoxamínom kontraindikovaná alebo nevhodná u pacientov s talasemickými syndrómami nezávislými od transfúzií, vo veku 10 rokov a starších.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Demiadou majú začať a viesť lekári skúsení v liečbe chronického preťaženia železom.

Dávkovanie

Preťaženie železom spôsobené transfúziami

Odporúča sa, aby sa liečba začala po transfúzii približne 20 jednotiek (približne 100 ml/kg) erytrocytového koncentráту (ER) alebo vtedy, keď klinické sledovanie dokáže prítomnosť chronického preťaženia železom (napr. sérový feritín >1 000 µg/l). Dávky (v mg/kg) sa musia vypočítať a zaokrúhliť na najbližšiu celú tabletu.

Cieľom chelátovej liečby je odstránenie množstva železa podávaného v transfúziách a, podľa potreby, zníženie existujúceho zaťaženia železom.

Počas chelátovej liečby je potrebná opatrnosť, aby sa u všetkých pacientov minimalizovalo riziko nadmerného chelačného účinku (pozri časť 4.4).

Deferasirox filmom obalené tablety vykazujú vyššiu biologickú dostupnosť ako deferasirox vo forme dispergovateľných tabliet (pozri časť 5.2). V prípade zmeny liekovej formy z dispergovateľných tabliet na filmom obalené tablety musí byť dávka filmom obalených tabliet o 30 % nižšia ako dávka dispergovateľných tabliet so zaokrúhľením na najbližšiu celú tabletu.

Zodpovedajúce dávky pre rozdielne liekové formy sú uvedené v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1 Odporúčané dávky pri preťažení železom spôsobenom transfúziami

	Filmom obalené tablety/granulát	Dispergovateľné tablety	Transfúzie	Sérový feritín
Začiatková dávka	14 mg/kg/deň	20 mg/kg/deň	Po 20 jednotkách (asi 100 ml/kg) ER	alebo >1000 µg/l
Alternatívne začiatkové dávky	21 mg/kg/deň	30 mg/kg/deň	>14 ml/kg/mesiac ER (približne > 4 jednotky/ mesiac pre dospelého)	
	7 mg/kg/deň	10 mg/kg/deň	<7 ml/kg/mesiac ER (približne <2 jednotky/ mesiac pre dospelého)	
Pacienti úspešne liečení deferoxamínom	Tretina dávky deferoxamínu	Polovica dávky deferoxamínu		
Monitoring				Mesačne
Cieľové rozpätie				500- 1000 µg/l

Úprava dávky (každých 3-6 mesiacov)	Zvýšenie		>2500 µg/l
	3,5- 7 mg/kg/deň	5-10 mg/kg/deň	
	Až do 28 mg/kg/deň	Až do 40 mg/kg/deň	
	Zníženie		<2500 µg/l
	3,5- 7 mg/kg/deň	5- 10 mg/kg/deň	
	U pacientov liečených dávkami >21 mg/kg/deň	U pacientov liečených dávkami >30 mg/kg/deň	
	- Pri dosiahnutí cieľového rozpätia		500-1000 µg/l
Maximálna dávka	28 mg/kg/deň	40 mg/kg/deň	
Zváženie prerušenia			<500 µg/l

Začiatková dávka

Odporúčaná začiatková denná dávka Demiada filmom obalených tabliet je 14 mg/kg telesnej hmotnosti.

Začiatková denná dávka 21 mg/kg sa môže zvážiť u pacientov, ktorí potrebujú znížiť zvýšené hladiny železa v organizme a ktorí tiež dostávajú viac ako 14 ml/kg/mesiac erytrocytového koncentráту (približne >4 jednotky/mesiac u dospelého).

Začiatková denná dávka 7 mg/kg sa môže zvážiť u pacientov, ktorí nepotrebujú znížiť hladiny železa v organizme a ktorí tiež dostávajú menej ako 7 ml/kg/mesiac erytrocytového koncentráту (približne <2 jednotky/mesiac u dospelého). Odpoveď pacienta na liečbu sa musí monitorovať a zvýšenie dávky sa má zvážiť, ak sa nedosiahne dostatočná účinnosť (pozri časť 5.1).

U pacientov, ktorí sú úspešne liečení deferoxamínom, sa môže zvážiť začiatková dávka Demiada filmom obalených tabliet, ktorá je číselne rovná jednej tretine dávky deferoxamínu (napr. u pacienta, ktorý dostáva 40 mg/kg/deň deferoxamínu počas 5 dní v týždni (alebo ekvivalentné množstvo), možno zmeniť liečbu na začiatkovú dennú dávku Demiada filmom obalených tabliet 14 mg/kg/deň). Keď je výsledná denná dávka nižšia ako 14 mg/kg telesnej hmotnosti, odpoveď pacienta na liečbu sa musí monitorovať a ak sa nedosiahne dostatočná účinnosť, je potrebné zvážiť zvýšenie dávky (pozri časť 5.1).

Úprava dávky

Odporúča sa monitorovať hladinu feritínu v sére každý mesiac a dávku Demiady upraviť, ak je to potrebné, každých 3 až 6 mesiacov na základe zmeny hladiny feritínu v sére. Úpravy dávky možno robiť postupne o 3,5 až 7 mg/kg podľa individuálnej odpovede pacienta a cieľa liečby (zachovanie

alebo zníženie zaťaženia železom). U pacientov, ktorých ochorenie nie je dostatočne kontrolované dávkami 21 mg/kg (napr. hladiny feritínu v sére pretrvávajú nad 2 500 µg/l a časom nevykazujú klesajúcu tendenciu), možno zvážiť dávky do 28 mg/kg. Dostupnosť údajov o dlhodobej bezpečnosti a účinnosti z klinických štúdií vykonaných s dispergovateľnými tabletami deferasiroxu pri užívaní v dávkach vyšších ako 30 mg/kg je v súčasnosti obmedzená (264 pacientov sledovaných priemerne 1 rok po zvýšení dávky). Ak sa dávkami do 21 mg/kg dosiahne len veľmi nepodstatné zníženie hemosiderózy, ďalším zvýšením (najviac na 28 mg/kg) sa nemusí dosiahnuť uspokojivé zníženie a môžu sa zvážiť alternatívne možnosti liečby. Ak sa dávkami vyššími ako 21 mg/kg nedosiahne uspokojivé zníženie, v liečbe takýmito dávkami sa nemá pokračovať a kedykoľvek to je možné, majú sa zvážiť alternatívne možnosti liečby. Dávky vyššie ako 28 mg/kg sa neodporúčajú, pretože s dávkami nad touto hodnotou sú iba obmedzené skúsenosti (pozri časť 5.1).

U pacientov liečených dávkami vyššími ako 21 mg/kg sa má zvážiť postupné znižovanie dávky o 3,5 až 7 mg/kg, keď sa dosiahne kontrola ochorenia (napr. hladiny feritínu v sére sú trvalo nižšie ako 2 500 µg/l a časom vykazujú klesajúcu tendenciu). U pacientov, ktorých hladina feritínu v sére dosiahla cieľovú hodnotu (obvykle medzi 500 a 1000 µg/l), sa má zvážiť postupné znižovanie dávky o 3,5 až 7 mg/kg, aby sa hladiny feritínu v sére udržali v cieľovom rozmedzí a minimalizovalo sa riziko nadmerného chelačného účinku. Ak hladina feritínu v sére trvale klesá pod 500 µg/l, má sa zvážiť prerušenie liečby (pozri časť 4.4).

Talasemické syndrómy nezávislé od transfúzií

Chelátová liečba sa má začať len pri preukázanom preťažení železom (koncentrácia železa v pečeni, liver iron concentration [LIC] ≥ 5 mg Fe/g sušiny [dry weight, dw] alebo feritín v sére trvale > 800 µg/l). LIC je preferovaná metóda stanovenia preťaženia železom a má sa použiť vždy, keď je to možné. Počas chelátovej liečby je potrebná opatrnosť, aby sa u všetkých pacientov minimalizovalo riziko nadmerného chelačného účinku (pozri časť 4.4).

Deferasirox filmom obalené tablety vykazujú vyššiu biologickú dostupnosť ako deferasirox vo forme dispergovateľných tabliet (pozri časť 5.2). V prípade zmeny liekovej formy z dispergovateľných tabliet na filmom obalené tablety musí byť dávka filmom obalených tabliet o 30 % nižšia ako dávka dispergovateľných tabliet, so zaokrúhlením na najbližšiu celú tabletu.

Zodpovedajúce dávky pre rozdielne liekové formy sú uvedené v tabuľke nižšie.

Tabuľka 2 Odporúčané dávky pri talasemických syndrómoch nezávislých od transfúzií

	Filmom obalené tablety	Dispergovateľné tablety	Koncentrácia železa v pečeni (LIC)*		Sérový feritín
Začiatočná dávka	7 mg/kg/deň	10 mg/kg/deň	≥ 5 mg Fe/g dw	alebo	> 800 µg/l
Monitoring					Mesačne
Úprava dávky (každých 3-6 mesiacov)	Zvýšenie		≥ 7 mg Fe/g dw	alebo	$> 2,000$ µg/l
	3.5-7 mg/kg/deň	5-10 mg/kg/deň			
	Zníženie		< 7 mg Fe/g dw	alebo	$\leq 2,000$ µg/l
	3.5-7 mg/kg/deň	5-10 mg/kg/deň			
Maximálna dávka	14 mg/kg/deň	20 mg/kg/deň			
	7 mg/kg/deň	10 mg/kg/deň			
	U dospelých		nestanovené	a	$\leq 2,000$ µg/l
	Pediatrická populácia				
Prerušenie			< 3 mg Fe/g dw	alebo	< 300 µg/l

Opätovná liečba			Neodporúča sa
------------------------	--	--	----------------------

*LIC je preferenčná metóda pre stanovenie preťaženia železom

Začiatková dávka

Odporúčaná začiatková denná dávka Demiada filmom obalených tabliet u pacientov s talasemickými syndrómami nezávislými od transfúzií je 7 mg/kg telesnej hmotnosti.

Úprava dávky

Feritín v sére sa odporúča stanoviť každý mesiac, aby sa posúdila odpoveď pacienta na liečbu a minimalizovalo sa riziko nadmerného chelačného účinku (pozri časť 4.4). Po každých 3 až 6 mesiacoch liečby sa má zvážiť zvýšenie dávky o 3,5 až 7 mg/kg, ak pacientova LIC je ≥ 7 mg Fe/g dw, alebo ak feritín v sére je trvale >2000 $\mu\text{g/l}$ a nemá tendenciu klesať a ak pacient liek dobre znáša. Dávky vyššie ako 14 mg/kg sa neodporúčajú, pretože nie sú skúsenosti s dávkami nad touto hodnotou u pacientov s talasemickými syndrómami nezávislými od transfúzií.

U pacientov, ktorým sa nestanovila LIC a feritín v sére je $\leq 2\ 000$ $\mu\text{g/l}$, dávkovanie nemá byť vyššie ako 7 mg/kg.

U pacientov, ktorým sa zvýšila dávka na > 7 mg/kg, sa odporúča zníženie dávky na 7 mg/kg alebo menej, keď LIC je < 7 mg Fe/g dw alebo feritín v sére je $\leq 2\ 000$ $\mu\text{g/l}$.

Ukončenie liečby

Po dosiahnutí uspokojivej hladiny železa v organizme (LIC < 3 mg Fe/g dw alebo feritín v sére < 300 $\mu\text{g/l}$) sa má liečba ukončiť. Nie sú dostupné údaje o opakovaní liečby u pacientov, u ktorých dôjde k opätovnej akumulácii železa po dosiahnutí uspokojivej hladiny železa v organizme, preto opakovanie liečby nemožno odporúčať.

Osobitné skupiny

Starší pacienti (vo veku ≥ 65 rokov)

Odporúčané dávkovanie u starších pacientov je rovnaké ako dávkovanie uvedené vyššie. Starší pacienti mali v klinických štúdiách výskyt nežiaducich reakcií vyšší ako mladší pacienti (najmä hnačky) a je potrebné ich dôsledne sledovať pre nežiaduce reakcie, ktoré si môžu vyžadovať úpravu dávky.

Pediatrická populácia

Preťaženie železom spôsobené transfúziami:

Odporúčané dávkovanie u pediatrických pacientov vo veku 2 až 17 rokov s preťažením železom spôsobeným krvnými transfúziami, je rovnaké ako u dospelých pacientov (pozri časť 4.2). Feritín v sére sa odporúča stanovovať každý mesiac, aby sa posúdila odpoveď pacienta na liečbu a minimalizovalo sa riziko nadmerného chelačného účinku (pozri časť 4.4). U pediatrických pacientov sa pri výpočte dávky musí zohľadňovať zmena telesnej hmotnosti počas rastu. U detí vo veku 2 až 5 rokov s preťažením železom spôsobeným krvnými transfúziami, je expozícia nižšia ako u dospelých (pozri časť 5.2). V tejto vekovej skupine preto môžu byť potrebné vyššie dávky, než aké sa vyžadujú u dospelých. Začiatková dávka však má byť rovnaká ako u dospelých a po nej má nasledovať individuálna titrácia.

Talasemické syndrómy nezávislé od transfúzií:

U pediatrických pacientov s talasemickými syndrómami nezávislými od transfúzií dávkovanie nemá byť vyššie ako 7 mg/kg. U týchto pacientov je dôležité dôslednejšie sledovať LIC a feritín v sére, aby sa zabránilo nadmernému chelačnému účinku (pozri časť 4.4). Popri stanovení feritínu v sére každý mesiac sa má každé tri mesiace stanoviť LIC, keď feritín v sére je ≤ 800 $\mu\text{g/l}$.

Deti od narodenia do 23 mesiacov:

Bezpečnosť a účinnosť deferasiroxu u detí vo veku od narodenia do 23 mesiacov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Deferasirox sa neskúšal u pacientov s poruchou funkcie obličiek a je kontraindikovaný u pacientov, ktorí majú odhadovaný klírens kreatinínu < 60 ml/min (pozri časti 4.3 a 4.4).

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Použitie Demiady sa neodporúča u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha). U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (trieda B podľa Childa-Pugha) sa má dávka podstatne znížiť a potom postupne zvyšovať po hranicu 50 % (pozri časti 4.4 a 5.2), pričom Demiada sa u takýchto pacientov musí používať opatrne. Funkcia pečene sa má u všetkých pacientov skontrolovať pred liečbou, každé 2 týždne počas prvého mesiaca a potom každý mesiac (pozri časť 4.4).

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Filmom obalené tablety sa majú prehltnúť celé a zapiť trochou vody. Pacientom, ktorí nie sú schopní prehltnúť tablety celé, možno filmom obalené tablety rozdrviť a podať im celú dávku rozmiešanú v tekutom jedle, napr. v jogurte alebo jablčnom pyré. Dávku treba ihneď a celú skonzumovať a neuchovať na neskoršie užitie.

Filmom obalené tablety sa musia užívať raz denne, pokiaľ možno v ten istý čas každý deň a môžu sa užiť nalačno alebo s ľahkým jedlom (pozri časti 4.5 a 5.2).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Kombinácia s liečbou inými chelátormi železa, pretože bezpečnosť takýchto kombinácií sa nestanovila (pozri časť 4.5).

Pacienti s odhadovaným klírensom kreatinínu < 60 ml/min.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Funkcia obličiek

Deferasirox sa skúšal len u pacientov, ktorí mali východiskovú hodnotu sérového kreatinínu v normálnom rozmedzí pre daný vek.

V klinických štúdiách sa zvýšenia sérového kreatinínu o $> 33\%$ pri ≥ 2 po sebe nasledujúcich stanoveniach, niekedy nad hornú hranicu normálneho rozmedzia, vyskytli u približne 36 % pacientov. Tieto zvýšenia záviseli od dávky. Asi u dvoch tretín pacientov, u ktorých sa zvýšila hladina sérového kreatinínu, sa hladiny vrátili pod úroveň 33 % bez úpravy dávky. U zvyšnej tretiny zvýšenie sérového kreatinínu nereagovalo vždy na zníženie dávky alebo prerušenie liečby. V niektorých prípadoch sa po znížení dávky pozorovalo len stabilizovanie hodnôt sérového kreatinínu. Prípady akútneho zlyhania obličiek boli hlásené po použití deferasiroxu od jeho uvedenia na trh (pozri časť 4.8). V niektorých prípadoch po uvedení na trh zhoršenie funkcie obličiek viedlo ku zlyhaniu obličiek, ktoré si vyžiadalo dočasnú alebo trvalú dialýzu.

Príčiny zvýšenia sérového kreatinínu sa neobjasnili. Preto sa má venovať mimoriadna pozornosť monitorovaniu sérového kreatinínu u pacientov, ktorí súčasne dostávajú lieky tlmiace funkciu obličiek, a u pacientov, ktorí dostávajú vysoké dávky deferasiroxu a/alebo malý počet transfúzií (< 7 ml/kg/mesiac erytrocytového koncentráту alebo < 2 jednotky/mesiac u dospelého). Hoci sa nárast nežiaducich udalostí súvisiacich s obličkami v klinických štúdiách nepozoroval po zvýšení dávkovania dispergovateľných tabliet deferasiroxu na dávky vyššie ako 30 mg/kg, nemožno vylúčiť zväčšenie rizika nežiaducich udalostí súvisiacich s obličkami pri dávkach filmom obalených tabliet vyšších ako 21 mg/kg.

Odporúča sa stanoviť sérový kreatinín dvakrát pred začatím liečby. **Sérový kreatinín, klírens kreatinínu** (odhad podľa Cockcroftovho-Gaultovho alebo MDRD vzorca u dospelých a Schwartzovho vzorca u detí) a/alebo plazmatické hladiny cystatínu C **sa majú kontrolovať pred liečbou, každý týždeň v prvom mesiaci od začatia alebo úpravy liečby deferasiroxom (vrátane zmeny liekovej formy) a následne každý mesiac.** U pacientov s už existujúcimi ochoreniami obličiek a u pacientov, ktorí dostávajú lieky tlmiace funkciu obličiek, môže byť väčšie riziko komplikácií. Je potrebné postarať sa o udržanie dostatočnej hydratácie pacientov, u ktorých sa vyskytne hnačka alebo vracanie.

Po uvedení lieku na trh boli zaznamenané hlásenia o metabolickej acidóze vyskytujúcej sa počas liečby deferasiroxom. Väčšina z týchto pacientov mala poškodenie obličiek, renálnu tubulopatiu (Fanconiho syndróm) alebo hnačku alebo stavy, pri ktorých je porucha acidobázickej rovnováhy známou komplikáciou. Acidobázickú rovnováhu je u takýchto pacientov potrebné sledovať podľa klinickej potreby. U pacientov so vzniknutou metabolickou acidózou je potrebné zvážiť prerušenie liečby deferasiroxom.

U pacientov liečených deferasiroxom, najmä u detí, boli po uvedení na trh hlásené prípady závažnej formy renálnej tubulopatie (ako je Fanconiho syndróm) a zlyhanie obličiek spojené so zmenami vedomia v kontexte hyperamonemickej encefalopatie. Odporúča sa vziať do úvahy hyperamonemickú encefalopatiu a merať hladiny amoniaku u pacientov, u ktorých sa počas liečby deferasiroxom vyvinuli nevysvetliteľné zmeny v mentálnom stave.

Tabuľka 3 Úprava dávky a prerušenie liečby pri kontrole funkcie obličiek

	Sérový kreatinín		Klírens kreatinínu
Pred začatím liečby	Dvakrát (2x)	a	raz (1x)
Kontraindikované			< 60 ml/min

Monitoring			
- prvý mesiac po začatí liečby alebo úprave dávky (vrátane zmeny liekovej formy)	Týždenne	a	Týždenne
- Následne	Mesačne	a	Mesačne
Zníženie dennej dávky o 7 mg/kg/deň (vo forme filmom obalených tabliet), <i>ak sa zaznamenajú nasledujúce parametre funkcie obličiek po dvoch po sebe nasledujúcich návštevách u lekára a nemožno ich pripísať inej príčine</i>			
Dospelí pacienti	> 33 % nad priemerom pred liečbou	a	Zníženie <LLN* (< 90 ml/min)
Pediatrickí pacienti	>veku primeraná ULN**	a/alebo	Zníženie<LLN* (< 90 ml/min)
Po znížení dávky, prerušení liečby, ak			
Dospelí a pediatrickí pacienti	Pretrváva > 33 % nad priemerom pred liečbou	a/alebo	Zníženie <LLN* (< 90 ml/min)
*LLN: dolná hranica normálneho rozmedzia **ULN: horná hranica normálneho rozmedzia			

Liečba môže opätovne začať v závislosti od individuálneho klinického obrazu.

Zníženie dávky alebo prerušenie liečby možno zvážiť, ak sa vyskytnú abnormálne hladiny markerov renálnej tubulárnej funkcie a/alebo ak je to klinicky indikované:

- proteinúria (testy sa majú vykonať pred liečbou a potom každý mesiac)
- glykozúria u pacientov bez diabetu a nízke sérové hladiny draslíka, fosfátu, horčíka alebo urátu, fosfatúria, aminoacidúria (sledovanie podľa potreby).

Renálna tubulopatia sa zaznamenala najmä u detí a dospievajúcich s beta-talasémiou liečených deferasiroxom.

Ak sa napriek zníženiu dávky a prerušeniu liečby vyskytnú nasledovné nálezy, pacienti majú byť odporučení k nefrológovi a môžu sa zvážiť ďalšie špeciálne vyšetrenia (napr. biopsia obličiek):

- sérový kreatinín zostáva významne zvýšený a
- pretrváva abnormalita ďalšieho markera funkcie obličiek (napr. proteinúria, Fanconiho syndróm).

Funkcia pečene

U pacientov liečených deferasiroxom sa pozorovali zvýšené hodnoty testov funkcie pečene. Po uvedení na trh sa zaznamenali prípady zlyhania pečene, niekedy fatálne. U pacientov liečených deferasiroxom, najmä u detí, sa môžu vyskytnúť ťažké stavy spojené so zmenami vedomia v kontexte hyperamonemickej encefalopatie. Odporúča sa vziať do úvahy hyperamonemicnú encefalopatiu a merať hladiny amoniaku u pacientov, u ktorých sa počas liečby deferasiroxom vyvinuli nevysvetliteľné zmeny v mentálnom stave. Je potrebné postarať sa o udržanie dostatočnej hydratácie pacientov, u ktorých sa vyskytli prípady deplécie objemu (ako je hnačka alebo vracanie), najmä u detí s akútnym ochorením. Väčšina hlásení zlyhania pečene sa týkala pacientov s významnými komorbiditami vrátane už existujúcej cirhózy pečene. Úlohu deferasiroxu ako prispievajúceho alebo prítahujúceho faktora však nemožno vylúčiť (pozri časť 4.8).

Odporúča sa skontrolovať sérové aminotransferázy, bilirubín a alkalickú fosfatázu pred začatím liečby, každé 2 týždne počas prvého mesiaca a neskôr každý mesiac. Pri pretrvávajúcom a progredujúcom stúpaní hladín aminotransferáz v sére, ktoré nemožno pripísať iným príčinám, sa má užívanie deferasiroxu prerušiť. Po objasnení príčiny abnormalít testu funkcie pečene alebo po návrate k normálnym hladinám možno zväziť opatrné opätovné začatie liečby s nižšou dávkou, po ktorom nasleduje postupné zvyšovanie dávky.

Použitie deferasiroxu sa neodporúča u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) (pozri časť 5.2).

Tabuľka 4 Súhrn odporúčaní pre monitorovanie bezpečnosti

Test	Frekvencia
Kreatinín v sére	Pred liečbou dvojmo. Počas prvého mesiaca liečby alebo po úprave dávky (vrátane zmeny liekovej formy) týždenne. Následne mesačne.
Klírens kreatinínu a/alebo cystatínu C v plazme	Pred liečbou. Počas prvého mesiaca liečby alebo po úprave dávky (vrátane zmeny liekovej formy) týždenne. Následne mesačne.
Proteinúria	Pred liečbou. Následne mesačne.
Iné ukazovatele funkcie obličkových tubulov (ako sú glykozúria u nediabetických pacientov a nízke hladiny draslíka, fosfátu, horčíka alebo urátu v sére, fosfatúria, aminoacidúria)	Podľa potreby.
Sérové aminotransferázy, bilirubín, alkalická fosfatáza	Pred liečbou. Počas prvého mesiaca liečby každý druhý týždeň. Následne mesačne.
Sluchové a zrakové vyšetrenia	Pred liečbou. Následne ročne.
Telesná hmotnosť, výška, sexuálny vývin	Pred liečbou. Ročne u pediatrických pacientov.

U pacientov s krátkou predpokladanou dĺžkou života (napr. s vysokorizikovými myelodysplastickými syndrómami), zvlášť keď sprievodné ochorenia môžu zvýšiť riziko nežiaducich udalostí, prínos deferasiroxu môže byť obmedzený a môže byť menší ako riziká. Preto sa liečba deferasiroxom u týchto pacientov neodporúča.

U starších pacientov je potrebná opatrnosť pre vyšší výskyt nežiaducich reakcií (najmä hnačky).

Údaje u detí s talasémiou nezávislou od transfúzií sú veľmi obmedzené (pozri časť 5.1). Vzhľadom na to sa má liečba deferasiroxom dôsledne sledovať, aby sa zistili jej nežiaduce účinky a aby sa sledovala záťaž železom v pediatrickej populácii. U detí s talasémiou nezávislou od transfúzií a so závažným preťažením železom, si má byť lekár pred liečbou deferasiroxom navyše vedomý, že následky dlhodobej expozície u takýchto pacientov v súčasnosti nie sú známe.

Gastrointestinálne poruchy

U pacientov, ktorí dostávali deferasirox, vrátane detí a dospelých sa zaznamenala ulcerácia a krvácanie v hornej časti gastrointestinálneho traktu. U niektorých pacientov sa pozorovali mnohopočetné vredy (pozri časť 4.8). Zaznamenali sa prípady komplikácie vredov s perforáciou tráviaceho traktu. Tiež boli hlásené fatálne gastrointestinálne krvácania, najmä u starších pacientov, ktorí mali hematologické malignity a/alebo nízky počet trombocytov. Lekári a pacienti majú dávať pozor na prejavy a príznaky gastrointestinálnej ulcerácie a krvácania počas liečby deferasiroxom. V prípade gastrointestinálnej ulcerácie alebo krvácania sa má liečba deferasiroxom prerušiť a musia sa okamžite začať ďalšie vyšetrenia a liečba. Opatrnosť je potrebná u pacientov, ktorí užívajú deferasirox v kombinácii s látkami, ktoré majú známy ulcerogénny potenciál, napr. NSA, kortikosteroidy alebo perorálne bisfosfonáty, u pacientov, ktorí dostávajú antikoagulanciá a u pacientov s počtom trombocytov nižším ako 50 000/mm³ (50 x 10⁹/l) (pozri časť 4.5).

Poruchy kože

Počas liečby deferasiroxom sa môžu objaviť kožné vyrážky. Vyrážky vo väčšine prípadov spontánne vymiznú. Keď je potrebné liečbu prerušiť, možno po vymiznutí vyrážok liečbu znova začať s nižšou dávkou, po ktorej nasleduje postupné zvyšovanie dávky. V závažných prípadoch možno opätovne začať liečbu v kombinácii s krátkym obdobím podávania perorálnych steroidov. Boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR, *severe cutaneous adverse reactions*) vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxickéj epidermálnej nekrolýzy (TEN) a reakcie na liek s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS, *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*), ktoré môžu ohrozovať život alebo byť fatálne. V prípade podozrenia na akúkoľvek SCAR sa má liečba deferasiroxom okamžite ukončiť a nemá sa znova podať. V čase predpisania lieku majú byť pacienti poučení o prejavoch a príznakoch závažných kožných reakcií a majú byť dôsledne sledovaní.

Reakcie z precitlivivosti

Prípady závažných reakcií z precitlivivosti (napr. anafylaxie a angioedému) boli hlásené u pacientov, ktorí dostávali deferasirox, pričom k nástupu reakcie došlo vo väčšine prípadov počas prvého mesiaca liečby (pozri časť 4.8). Ak sa takéto reakcie vyskytnú, liečba deferasiroxom sa má ukončiť a má sa začať primeraná lekárska intervencia. Pre riziko anafylaktického šoku sa deferasirox nesmie znova podať pacientom, ktorí mali reakciu z precitlivivosti (pozri časť 4.3).

Zrak a sluch

Boli hlásené poruchy sluchu (zhoršený sluch) a zraku (zákal očnej šošovky) (pozri časť 4.8). Pred začiatkom liečby a následne v pravidelných intervaloch (každých 12 mesiacov) sa odporúčajú testy sluchu a zraku (vrátane fundoskopie). Ak sa zaznamenajú poruchy počas liečby, možno zvážiť zníženie dávky alebo prerušenie liečby.

Poruchy krvi

Po uvedení na trh sa vyskytli hlásenia o leukopénii, trombocytopénii alebo pancytopénii (alebo zhoršení týchto cytopénií) a o zhoršení anémie u pacientov liečených deferasiroxom. Väčšina týchto pacientov už mala hematologické poruchy, ktoré sa často spájajú so zlyhaním kostnej drene. Nemožno však vylúčiť, že liečba deferasiroxom k nim prispieva alebo ich zhoršuje. Prerušenie liečby sa má zvážiť u pacientov, u ktorých vznikne nevysvetlená cytopénia.

Ďalšie opatrenia

Hladinu feritínu v sére sa odporúča stanovovať každý mesiac, aby sa posúdila odpoveď pacienta na liečbu a aby sa zabránilo nadmernému chelačnému účinku (pozri časť 4.2). Zníženie dávky alebo podrobnejšie monitorovanie funkcií obličiek a pečene a hladín sérového feritínu sa odporúča v čase liečby vysokými dávkami a keď sú hladiny sérového feritínu blízko cieľového rozmedzia. Ak feritín v sére trvale klesá pod 500 µg/l (pri preťažení železom spôsobenom transfúziami) alebo pod 300 µg/l (pri talasemických syndrómoch nezávislých od transfúzií), má sa zvážiť prerušenie liečby.

Výsledky stanovenia sérového kreatinínu, sérového feritínu a sérových aminotransferáz sa majú zaznamenávať a pravidelne sa má hodnotiť ich vývoj.

V dvoch klinických štúdiách u pediatrických pacientov liečených deferasiroxom počas až 5 rokov nebol ovplyvnený rast a pohlavný vývin (pozri časť 4.8). Ako všeobecné preventívne opatrenie pri liečbe pediatrických pacientov s preťažením železom spôsobeným transfúziami, sa však majú pred liečbou a v pravidelných intervaloch (každých 12 mesiacov) kontrolovať telesná hmotnosť, výška a pohlavný vývin.

Známa komplikácia závažného preťaženia železom je porucha funkcie srdca. U pacientov so závažným preťažením železom, sa má počas dlhodobej liečby deferasiroxom kontrolovať funkcia srdca.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej filmom obalenej tablete, t. j. je v podstate "bez sodíka".

4.5 Liekové a iné interakcie

Bezpečnosť deferasiroxu v kombinácii s inými chelátormi železa sa nestanovila. Preto sa nesmie kombinovať s liečbou inými chelátormi železa (pozri časť 4.3).

Interakcie s jedlom

Maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) deferasiroxu vo forme filmom obalených tabliet sa zvyšovala (o 29 %), keď sa užíval spolu s jedlom s vysokým obsahom tukov. Filmom obalené tablety deferasiroxu sa musia užívať buď nalačno alebo s ľahkým jedlom, pokiaľ možno v ten istý čas každý deň (pozri časti 4.2 a 5.2).

Látky, ktoré môžu znížiť systémovú expozíciu deferasiroxu

Metabolizmus deferasiroxu závisí od enzýmov UGT. V štúdiu so zdravými dobrovoľníkmi spôsobilo súbežné podanie deferasiroxu (jednorazová dávka 30 mg/kg vo forme dispergovateľnej tablety) a silného induktora UGT rifampicínu (opakované dávky 600 mg/deň) pokles expozície deferasiroxu o 44 % (90 % IS: 37 % - 51 %). Preto súbežné použitie deferasiroxu so silnými induktormi UGT (napr. rifampicínom, karbamazepínom, fenytoínom, fenobarbitalom, ritonavírom) môže mať za následok zníženie účinnosti deferasiroxu. Počas užívania kombinácie a po užívaní tejto kombinácie sa má monitorovať hladina feritínu v sére pacienta a ak je to potrebné, dávka deferasiroxu sa má upraviť.

Cholestyramín výrazne znížil expozíciu deferasiroxu v mechanistickej štúdiu na stanovenie rozsahu enterohepatálneho recyklovania (pozri časť 5.2).

Interakcia s midazolamom a inými látkami metabolizovanými prostredníctvom CYP3A4

V štúdiu so zdravými dobrovoľníkmi spôsobilo súbežné podanie dispergovateľných tabliet deferasiroxu a midazolamu (testovacieho substrátu CYP3A4) zníženie expozície midazolamu o 17 % (90 % IS: 8 % - 26 %). V podmienkach klinickej praxe môže byť tento účinok výraznejší. Vzhľadom na možný pokles účinnosti je preto potrebná opatrnosť, keď sa deferasirox kombinuje s látkami metabolizovanými prostredníctvom CYP3A4 (napr. cyklosporínom, simvastatínom, hormonálnymi kontraceptívami, bepridilom, ergotamínom).

Interakcia s repaglinidom a inými látkami metabolizovanými prostredníctvom CYP2C8

V štúdiu so zdravými dobrovoľníkmi spôsobilo súbežné podanie deferasiroxu ako stredne silného inhibítora CYP2C8 (30 mg/kg denne vo forme dispergovateľnej tablety) s repaglinidom, substrátom CYP2C8, podaným ako jednorazová dávka 0,5 mg, približne 2,3-násobné zvýšenie AUC (90 % IS [2,03-2,63]) a 1,6-násobné zvýšenie C_{max} repaglinidu (90 % IS [1,42-1,84]). Pretože sa interakcia nezisťovala pri vyšších dávkach ako 0,5 mg repaglinidu, je potrebné vyhnúť sa súbežnému použitiu deferasiroxu a repaglinidu. Ak sa táto kombinácia zdá nevyhnutná, je potrebné starostlivé klinické sledovanie a monitorovanie glukózy v krvi (pozri časť 4.4). Interakciu medzi deferasiroxom a inými substrátmi CYP2C8, ako je paklitaxel, nemožno vylúčiť.

Interakcia s teofylínom a inými látkami metabolizovanými prostredníctvom CYP1A2

V štúdií so zdravými dobrovoľníkmi súbežné podávanie deferasiroxu ako inhibítora CYP1A2 (opakovaná dávka 30 mg/kg/deň vo forme dispergovateľnej tablety) a substrátu CYP1A2 teofylínu (jednorazová dávka 120 mg) malo za následok zvýšenie AUC teofylínu o 84 % (90 % IS: 73 % až 95 %). C_{max} sa po jednorazovom podaní nezmenila, ale pri chronickom podávaní sa očakáva zvýšenie C_{max} teofylínu. Preto sa súbežné použitie deferasiroxu s teofylínom neodporúča. Ak sa deferasirox a teofylín podávajú súbežne, má sa zväziť monitorovanie koncentrácie teofylínu a zníženie dávky teofylínu. Interakciu medzi deferasiroxom a inými substrátmi CYP1A2 nemožno vylúčiť. Pre látky, ktoré sa metabolizujú prevažne prostredníctvom CYP1A2 a ktoré majú úzky terapeutický index (napr. klozapín, tizanidín), platia rovnaké odporúčania ako pre teofylín.

Ďalšie informácie

Súbežné podávanie deferasiroxu a antacid obsahujúcich hliník sa formálne nesledovalo. Hoci deferasirox má nižšiu afinitu k hliníku ako k železu, neodporúča sa užívať tablety deferasiroxu s antacidami obsahujúcimi hliník.

Súbežné podávanie deferasiroxu s látkami, ktoré majú známy ulcerogénny potenciál, napr. NSA (vrátane kyseliny acetylsalicylovej vo vysokých dávkach), kortikosteroidmi alebo perorálnymi bisfosfonátmi, môže zvýšiť riziko gastrointestinálnych toxických účinkov (pozri časť 4.4). Súbežné podávanie deferasiroxu s antikoagulanciami tiež môže zvýšiť riziko gastrointestinálneho krvácania. Keď sa deferasirox kombinuje s týmito látkami, vyžaduje sa dôsledné klinické sledovanie.

Súbežné podávanie deferasiroxu a busulfánu malo za následok zvýšenie expozície busulfánu (AUC), ale mechanizmus tejto interakcie nie je jasný. Ak je to možné, je potrebné vykonať hodnotenie farmakokinetiky (AUC, klírens) skúšobnej dávky busulfánu, aby sa dávka prispôbila.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku deferasiroxu. Štúdie na zvieratách preukázali určitú reprodukčnú toxicitu pri dávkach toxických pre matky (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí.

Ako preventívne opatrenie sa odporúča užívať Demiadu počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch.

Deferasirox môže znížiť účinnosť hormonálnych kontraceptív (pozri časť 4.5). Ženám v plodnom veku sa počas užívania Demiady odporúča používať aj ďalšiu alebo alternatívnu metódu nehormonálnej antikoncepcie.

Dojčenie

V štúdiách na zvieratách sa zistilo, že deferasirox sa rýchlo a vo veľkej miere vylučuje do materského mlieka. Nepozoroval sa žiadny účinok na potomstvo. Nie je známe, či sa deferasirox vylučuje do ľudského mlieka. Dojčenie sa počas užívania Demiady neodporúča.

Fertilita

Nie sú dostupné žiadne údaje o fertilitate u ľudí. U zvierat sa nezistili žiadne nežiaduce účinky na samčiu alebo samičiu fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Demiada má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti, u ktorých sa ako menej častá nežiaduca reakcia vyskytnú závraty, majú byť opatrní pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Najčastejšie reakcie hlásené počas chronickej liečby v klinických štúdiách vykonaných s dispergovateľnými tabletami deferasiroxu u dospelých a pediatrických pacientov zahŕňajú gastrointestinálne poruchy (hlavne nauzea, vracanie, hnačka alebo bolesť brucha) a kožný exantém. Hnačka je hlásená častejšie u pediatrických pacientov vo veku 2 až 5 rokov a u starších pacientov. Tieto reakcie závisia od dávky, sú zväčša mierne až stredne závažné, spravidla prechodné a zväčša vymiznú dokonca aj pri pokračujúcej liečbe.

Počas klinických štúdií sa približne u 36 % pacientov vyskytlo zvýšenie sérového kreatinínu závislé od dávky, hoci väčšina hodnôt zostala v normálnom rozmedzí. Pokles priemerného klírensu kreatinínu sa pozoroval u pediatrických aj dospelých pacientov s beta-talasémiou a preťažením železom počas prvého roka liečby, ale sú dôkazy, že k ďalšiemu poklesu v nasledujúcich rokoch liečby nedochádza. Zaznamenalo sa zvýšenie pečenej aminotransferáz. Odporúča sa naplánovať bezpečnostné monitorovanie obličkových a pečenej parametrov. Poruchy sluchu (zhoršený sluch) a zraku (zákal šošovky) sú menej časté, a tiež sa odporúčajú každoročné vyšetrenia (pozri časť 4.4).

Pri použití deferasiroxu boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR) vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxickéj epidermálnej nekrolýzy (TEN) a reakcie na liek s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS) (pozri časť 4.4).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie uvedené nižšie sú zoradené podľa nasledujúcich kritérií: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$); neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 5

Poruchy krvi a lymfatického systému	
Neznáme:	Pancytopenia ¹ , trombocytopenia ¹ , zhoršená anémia ¹ , neutropenia ¹
Poruchy imunitného systému	
Neznáme:	Reakcie z precitlivosti (vrátane anafylaktickej reakcie a angioedému) ¹
Poruchy metabolizmu a výživy	
Neznáme:	Metabolická acidóza ¹
Psychické poruchy	
Menej časté:	Úzkosť, poruchy spánku
Poruchy nervového systému	
Časté:	Bolesť hlavy
Menej časté:	Závrat
Poruchy oka	
Menej časté:	Katarakta, makulopatia
Zriedkavé:	Optická neuritída
Poruchy ucha a labyrintu	
Menej časté:	Hluchota
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Menej časté:	Laryngálna bolesť

Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Časté:	Hnačka, zápcha, vracanie, nauzea, bolesť brucha, abdominálna distenzia, dyspepsia
Menej časté:	Gastrointestinálne krvácanie, vred žalúdka (vrátane mnohopočetných vredov), vred dvanástnika, gastritída
Zriedkavé:	Ezofagitída
Neznáme:	Gastrointestinálna perforácia ¹ , akútna pankreatitída ¹
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Časté:	Zvýšenie aminotransferáz
Menej časté:	Hepatitída, cholelitiáza
Neznáme:	Zlyhanie pečene ^{1,2}
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Časté:	Exantém, svrbenie
Menej časté:	Porucha pigmentácie
Zriedkavé:	Reakcia na liek s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS)
Neznáme:	Stevensov-Johnsonov syndróm ¹ , hypersenzitívna vaskulitída ¹ , urtikária ¹ , multiformný erytém ¹ , alopecia ¹ , toxická epidermálna nekrolýza (TEN) ¹
Poruchy obličiek a močových ciest	
Veľmi časté:	Zvýšenie kreatinínu v krvi
Časté:	Proteinúria
Menej časté:	Porucha obličkových tubulov ² (získaný Fanconiho syndróm), glykozúria
Neznáme:	Akútne zlyhanie obličiek ^{1,2} , tubulointerstiálna nefritída ¹ , nefrolitiáza ¹ , renálna tubulárna nekroza ¹
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Menej časté:	Pyrexia, edém, únava

¹Nežiaduce reakcie hlásené z praxe po uvedení lieku na trh. Sú získané zo spontánnych hlásení, pri ktorých nie je vždy možné spoľahlivo stanoviť frekvenciu alebo príčinný vzťah k expozícii lieku.

²Boli hlásené ťažké stavy spojené so zmenami vedomia v kontexte hyperamonemickej encefalopatie.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Žlčové kamene a s nimi súvisiace poruchy žlčových ciest boli hlásené asi u 2 % pacientov. Zvýšenie pečenej aminotransferáz bolo hlásené ako nežiaduca reakcia na liek u 2 % pacientov. Zvýšenie aminotransferáz na viac ako 10-násobok hornej hranice normálneho rozmedzia, naznačujúce hepatitídu, bolo menej časté (0,3 %). V rámci skúseností po uvedení na trh bolo pri deferasiroxe vo forme dispergovateľných tabliet hlásené zlyhanie pečene, niekedy fatálne, najmä u pacientov s už prítomnou cirhózou pečene (pozri časť 4.4). Po uvedení lieku na trh boli zaznamenané hlásenia o metabolickej acidóze. Väčšina z týchto pacientov mala poškodenie obličiek, renálnu tubulopatiu (Fanconiho syndróm) alebo hnačku alebo stavy, pri ktorých je porucha acidobázickej rovnováhy známou komplikáciou (pozri časť 4.4). Pozorovali sa prípady závažnej akútnej pankreatitídy bez zdokumentovaného základného ochorenia žlčových ciest. Tak ako pri liečbe inými chelátormi železa, bola u pacientov liečených deferasiroxom menej často pozorovaná strata schopnosti počuť vysoké frekvencie a zákaly očnej šošovky (začínajúce katarakty) (pozri časť 4.4).

Klírens kreatinínu pri preťažení železom spôsobenom transfúziami

V retrospektívnej metaanalýze údajov 2 102 dospelých a pediatrických pacientov s beta-talasémiou s preťažením železom spôsobeným transfúziami, ktorí boli liečení dispergovateľnými tabletami deferasiroxu v dvoch randomizovaných a štyroch otvorených štúdiách trvajúcich až päť rokov, sa počas prvého roku liečby pozoroval priemerný pokles klírnsu kreatinínu o 13,2 % u dospelých pacientov (95 % IS: -14,4 % až -12,1 %; n=935) a o 9,9 % u pediatrických pacientov (95 % IS: -11,1 % až -8,6 %; n=1 142). Ďalší pokles priemerných hodnôt klírnsu kreatinínu sa nepozoroval u 250 pacientov, ktorí sa sledovali až po dobu do piatich rokov.

Klinická štúdia u pacientov s talasemickými syndrómami nezávislými od transfúzií

V štúdiu trvajúcej 1 rok u pacientov s talasemickými syndrómami nezávislými od transfúzií a preťažením železom (dispergovateľné tablety v dávke 10 mg/kg/deň) boli hnačka (9,1 %), vyrážka (9,1 %) a nauzea (7,3 %) najčastejšími nežiaducimi udalosťami súvisiacimi so skúšaným liekom. Abnormálne hodnoty kreatinínu v sére sa zaznamenali u 5,5 % a klírnsu kreatinínu u 1,8 % pacientov. Zvýšenie pečeňových aminotransferáz na viac ako 2-násobok východiskovej hodnoty a 5- násobok hornej hranice normálnych hodnôt sa zaznamenalo u 1,8 % pacientov.

Pediatrická populácia

V dvoch klinických štúdiách u pediatrických pacientov liečených deferasiroxom počas až 5 rokov nebol ovplyvnený rast a pohlavný vývin (pozri časť 4.4).

Hnačka je hlásená častejšie u pediatrických pacientov vo veku 2 až 5 rokov, ako u starších pacientov.

Obličková tubulopatia sa zaznamenala hlavne u detí a dospievajúcich s beta-talasémiou liečených deferasiroxom. V hláseniach po uvedení lieku na trh sa vyskytla veľká časť prípadov metabolickej acidózy u detí v spojitosti s Fanconiho syndrómom.

Bola hlásená akútna pankreatitída, obzvlášť u detí a dospievajúcich.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Včasné prejavy akútneho predávkovania sú tráviace problémy ako bolesť brucha, hnačka, nevoľnosť a vracanie. Boli hlásené poruchy obličiek a pečene vrátane prípadov zvýšených pečeňových enzýmov a kreatinínu, ktoré sa znormalizovali po ukončení liečby. Jednorazovo chybné podaná dávka 90 mg/kg deferasiroxu viedla k Fanconiho syndrómu, ktorý ustúpil po liečbe.

Špecifické antidotum pre deferasirox neexistuje. Môžu byť indikované štandardné postupy liečby predávkovania, ako aj symptomatická liečba, podľa toho, ako je to z lekárskeho hľadiska vhodné.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Látky tvoriace cheláty so železom, ATC kód: V03AC03

Mechanizmus účinku

Deferasirox je perorálne účinný chelátor, ktorý je vysoko selektívny pre železo (III). Je to trojdonorový ligand, ktorý viaže železo s vysokou afinitou v pomere 2:1. Deferasirox podporuje vylučovanie železa, primárne stolicou. Deferasirox má nízku afinitu k zinku a medi, a preto nevyvoláva trvalý pokles hladín týchto kovov v sére.

Farmakodynamické účinky

V metabolickej štúdií bilancie železa u dospelých pacientov s preťažením železom pri talasémii, deferasirox v denných dávkach 10, 20 a 40 mg/kg (vo forme dispergovateľných tabliet), vyvolával v priemere čisté vylučovanie 0,119, 0,329 a 0,445 mg Fe/kg telesnej hmotnosti/deň.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Štúdie klinickej účinnosti sa vykonali s deferasiroxom vo forme dispergovateľných tabliet.

Deferasirox sa skúšal u 411 dospelých (vek ≥ 16 rokov) a 292 pediatrických pacientov (vo veku 2 až <16 rokov) s chronickým preťažením železom spôsobeným krvnými transfúziami. Z pediatrických pacientov 52 bolo vo veku 2 až 5 rokov. Základné ochorenia vyžadujúce transfúzie zahŕňali beta-talasémiu, kosáčikovitú anémiu a iné vrodené a získané anémie (myelodysplastické syndrómy [MDS], Diamondov-Blackfanov syndróm, aplastickú anémiu a iné veľmi zriedkavé anémie).

Denná liečba deferasiroxom vo forme dispergovateľných tabliet dávkami 20 a 30 mg/kg počas jedného roka u dospelých a pediatrických pacientov s beta-talasémiou, ktorí často dostávali transfúzie, viedla k zníženiu indikátorov celkového obsahu železa v organizme; koncentrácia železa v pečeni sa znížila v priemere o približne -0,4 a -8,9 mg Fe/g pečene (hmotnosť sušiny získanej biopsiou (dw, dry weight)) a sérový feritín sa znížil v priemere o približne -36 a -926 $\mu\text{g/l}$. Pri rovnakých dávkach bol pomer vylučovania železa: príjmu železa 1,02 (udávaná čistá bilancia železa) a 1,67 (udávaná čistá hodnota eliminácie železa). Deferasirox vyvolal podobnú odpoveď u pacientov s preťažením železom pri iných anémiách. Denné dávky 10 mg/kg (vo forme dispergovateľných tabliet) počas jedného roka by mohli udržať hladinu železa v pečeni a sérového feritínu a indukovať vyrovnanú bilanciu železa u pacientov, ktorí dostávajú občasné transfúzie alebo výmenné transfúzie. Sérový feritín hodnotený pri každej mesačnej kontrole odrážal zmeny koncentrácie železa v pečeni, čo naznačuje, že zmeny hodnot sérového feritínu sa dajú použiť na sledovanie odpovede na liečbu. Obmedzené klinické údaje (29 pacientov s normálnou východiskovou funkciou srdca) pri použití NMR ukazujú, že liečba deferasiroxom v dávke 10-30 mg/kg/deň (vo forme dispergovateľných tabliet) počas 1 roka tiež môže znížiť hladinu železa v srdci (v priemere sa NMR T2* zvýšil z 18,3 na 23,0 milisekúnd).

Základná analýza pivotnej porovnávacej klinickej štúdie s 586 pacientmi s beta-talasémiou a preťažením železom spôsobeným transfúziami, nepreukázala noninferitu dispergovateľných tabliet deferasiroxu oproti deferoxamínu pri analýze celej populácie pacientov. Z následnej analýzy tejto klinickej štúdie vyplynulo, že v podskupine pacientov s koncentráciou železa v pečeni ≥ 7 mg Fe/g dw, ktorí boli liečení dispergovateľnými tabletami deferasiroxu (20 a 30 mg/kg) alebo deferoxamínom (35 až ≥ 50 mg/kg), sa dosiahli kritériá noninferity. Avšak u pacientov s koncentráciou železa v pečeni <7 mg Fe/g dw, ktorí boli liečení dispergovateľnými tabletami deferasiroxu (5 a 10 mg/kg) alebo deferoxamínom (20 až 35 mg/kg), sa noninferita nestanovila pre nepomer v dávkovaní oboch chelátorov. Tento nepomer vznikol, pretože pacienti liečení deferoxamínom smeli dostávať svoju dávku používanú pred klinickou štúdiou, aj keď bola vyššia ako dávka určená protokolom. Na tejto pivotnej klinickej štúdií sa zúčastnilo 56 pacientov mladších ako 6 rokov, z ktorých 28 dostávalo dispergovateľné tablety deferasiroxu.

Z predklinických a klinických štúdií vyplynulo, že deferasirox vo forme dispergovateľných tabliet môže byť rovnako aktívny ako deferoxamín, keď sa používa v pomere dávok 2:1 (t.j. dávka dispergovateľnej tablety deferasiroxu je číselne rovná polovici dávky deferoxamínu). Pre deferasirox vo forme filmom obalených tabliet možno stanoviť pomer dávok 3:1 (t.j. dávka filmom obalenej tablety deferasiroxu je číselne rovná jednej tretine dávky deferoxamínu). Toto odporúčanie pre dávkovanie sa však prospektívne nehodnotilo v klinických štúdiách.

Okrem toho u pacientov s rôznymi zriedkavými anémiami alebo kosáčikovitou anémiou, ktorí mali koncentráciu železa v pečeni ≥ 7 mg Fe/g dw, vyvolal deferasirox vo forme dispergovateľných tabliet v dávke do 20 a 30 mg/kg zníženie koncentrácie železa v pečeni a sérového feritínu porovnateľné s tým, ktoré sa dosiahlo u pacientov s beta-talasémiou.

Placebom kontrolovaná randomizovaná štúdia sa uskutočnila u 225 pacientov s MDS (nízke/int.1-riziko) a preťažením železom spôsobeným transfúziami. Výsledky tejto štúdie naznačujú, že existuje pozitívny vplyv deferasiroxu na prežitie bez udalosti (EFS - event-free survival, kompozitný cieľový ukazovateľ zahrňujúci nefatálne srdcové alebo hepatálne udalosti) a na hladiny sérového feritínu. Bezpečnostný profil bol konzistentný s predchádzajúcimi štúdiami u dospelých pacientov s MDS.

Počas 5-ročnej observačnej štúdie, v ktorej 267 detí vo veku 2 až <6 rokov (pri zaradení) s transfúznou hemosiderózou dostávalo deferasirox, neboli klinicky významné rozdiely v profile bezpečnosti a znášanlivosti deferasiroxu u pediatrických pacientov vo veku 2 až <6 rokov v porovnaní s celkovou populáciou dospelých a staršou pediatrickou populáciou, vrátane zvýšenia sérového kreatinínu o >33 % a nad hornú hranicu normálneho rozmedzia pri ≥ 2 po sebe nasledujúcich stanoveniach (3,1 %), a zvýšenia alanínaminotransferázy (ALT) na viac ako 5-násobok hornej hranice normálneho rozmedzia (4,3 %). Jednotlivé prípady zvýšenia ALT boli hlásené u 20,0 % a aspartátaminotransferázy u 8,3 % zo 145 pacientov, ktorí ukončili štúdiu.

V štúdiu na stanovenie bezpečnosti filmom obalených a dispergovateľných tabliet deferasiroxu sa 173 dospelých a pediatrických pacientov s talasémiou závislou od transfúzií alebo myelodysplastickým syndrómom liečilo 24 týždňov. Pozoroval sa porovnateľný profil bezpečnosti pri filmom obalených a dispergovateľných tabletách.

U pacientov s talasemickými syndrómami nezávislými od transfúzií a s preťažením železom, sa liečba deferasiroxom vo forme dispergovateľných tabliet vyhodnotila v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej klinickej štúdií trvajúcej 1 rok. Štúdia porovnala účinnosť dvoch rôznych režimov liečby deferasiroxom vo forme dispergovateľných tabliet (začiatkové dávky 5 a 10 mg/kg/deň, 55 pacientov v každej skupine liečby) a zodpovedajúceho placeba (56 pacientov). Do štúdie bolo zaradených 145 dospelých a 21 pediatrických pacientov. Primárnym parametrom účinnosti bola zmena koncentrácie železa v pečeni (LIC) po 12 mesiacoch liečby oproti východiskovým hodnotám. Jedným zo sekundárnych parametrov účinnosti bol rozdiel feritínu v sére medzi východiskovou hodnotou a štvrtým kvartálom. Pri začiatkovej dávke 10 mg/kg/deň vyvolal deferasirox vo forme dispergovateľných tabliet zníženie indikátorov celkového železa v organizme. V priemere sa koncentrácia železa v pečeni znížila o 3,80 mg Fe/g dw u pacientov liečených dispergovateľnými tabletami deferasiroxu (začiatková dávka 10 mg/kg/deň) a zvýšila o 0,38 mg Fe/g dw u pacientov, ktorým bolo podávané placebo ($p < 0,001$). V priemere sa feritín v sére znížil o 222,0 $\mu\text{g/l}$ u pacientov liečených dispergovateľnými tabletami deferasiroxu (začiatková dávka 10 mg/kg/deň) a zvýšil o 115 $\mu\text{g/l}$ u pacientov, ktorým bolo podávané placebo ($p < 0,001$).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Deferasirox vo forme filmom obalených tabliet vykazuje vyššiu biologickú dostupnosť ako deferasirox vo forme dispergovateľných tabliet. Po úprave liekovej sily boli filmom obalené tablety (360 mg sila) ekvivalentné s dispergovateľnými tabletami deferasiroxu (500 mg sila) s ohľadom na plochu pod krivkou plazmatickej koncentrácie v čase (AUC) v podmienkach na lačno. C_{max} sa zvýšila o 30 % (90 % IS: 20,3 % - 40,0 %); avšak analýza pomeru klinickej expozície k odpovedi nepreukázala žiadny dôkaz o klinicky relevantnom účinku takéhoto zvýšenia.

Absorpcia

Deferasirox (vo forme dispergovateľných tabliet) sa absorbuje po perorálnom podaní a medián doby dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie (t_{max}) je približne 1,5 až 4 hodiny. Absolútna biologická dostupnosť (AUC) deferasiroxu (vo forme dispergovateľných tabliet) je približne 70 % v

porovnaní s intravenóznym podaním. Absolútna biologická dostupnosť filmom obalených tabliet nebola stanovená. Biologická dostupnosť filmom obalených tabliet deferasiroxi je o 36 % vyššia ako u dispergovateľných tabliet.

Štúdia vplyvu jedla u zdravých dobrovoľníkov zahŕňajúca podanie filmom obalených tabliet v podmienkach nalačno a s jedlom s nízkym obsahom tuku (obsah tuku <10 % kalórií) alebo s vysokým obsahom tuku (obsah tuku > 50 % kalórií) preukázala, že hodnoty AUC a C_{max} boli po jedle s nízkym obsahom tuku mierne znížené (o 11 % a 16 %, v uvedenom poradí). Po jedle s vysokým obsahom tuku boli hodnoty AUC a C_{max} zvýšené (o 18 % a 29 %, v uvedenom poradí). Zmenou liekovej formy a vplyvom jedla s vysokým obsahom tuku môže dôjsť k aditívnemu zvýšeniu C_{max} , preto sa odporúča užiť filmom obalené tablety nalačno alebo s ľahkým jedlom.

Distribúcia

Deferasirox sa vo veľkej miere (99 %) viaže na bielkoviny plazmy, takmer výlučne na sérový albumín a má malý distribučný objem, u dospelých približne 14 litrov.

Biotransformácia

Hlavná metabolická dráha deferasiroxi je glukuronidácia s následným vylučovaním do žlče. Pravdepodobne dochádza k dekonjugácii glukuronidov v čreve a následnej reabsorpcii (enterohepatálny cyklus): v štúdiu so zdravými dobrovoľníkmi vyvolalo podanie cholestyramínu po jednorazovej dávke deferasiroxi pokles expozície deferasiroxi (AUC) o 45 %.

Glukuronidácia deferasiroxi prebieha prostredníctvom UGT1A1 a v menšej miere UGT1A3. Zdá sa, že cytochrómom CYP450 katalyzovaný (oxidačný) metabolizmus deferasiroxi je u ľudí menej významný (približne 8 %). Inhibícia metabolizmu deferasiroxi hydroxymočovinou *in vitro* sa nepozorovala.

Eliminácia

Deferasirox a jeho metabolity sa primárne vylučujú stolicou (84 % dávky). Vylučovanie deferasiroxi a jeho metabolitov obličkami je minimálne (8 % dávky). Priemerný polčas eliminácie ($t_{1/2}$) bol v rozmedzí od 8 do 16 hodín. Na vylučovaní deferasiroxi žlčou sa podieľajú prenášače MRP2 a MXR (BCRP).

Linearita/nelinearita

C_{max} a AUC_{0-24h} deferasiroxi sa v rovnovážnom stave zvyšujú v závislosti od dávky približne lineárne. Pri opakovanom podávaní stúpa akumulčný faktor expozície z 1,3 na 2,3.

Charakteristika pacientov

Pediatrickí pacienti

Celková expozícia deferasiroxi u dospievajúcich (12 až ≤ 17 rokov) a detí (2 až < 12 rokov) po jednorazovom a opakovanom podávaní bola nižšia ako u dospelých pacientov. U detí mladších ako 6 rokov bola expozícia o približne 50 % nižšia ako u dospelých. Keďže dávkovanie sa individuálne upravuje podľa odpovede na liečbu, nepredpokladá sa, že to bude mať klinické dôsledky.

Pohlavie

Ženy majú mierne nižší zdanlivý klírens (o 17,5 %) deferasiroxi v porovnaní s mužmi. Keďže dávkovanie sa individuálne upravuje podľa odpovede na liečbu, nepredpokladá sa, že to bude mať klinické dôsledky.

Starší pacienti

Farmakokinetika deferasiroxi sa nesledovala u starších pacientov (vo veku 65 rokov alebo viac).

Porucha funkcie obličiek alebo pečene

Farmakokinetika deferasiroxi sa nesledovala u pacientov s poruchou funkcie obličiek.

Farmakokinetiku deferasiroxi neovplyvnili hladiny pečňových aminotransferáz do 5-násobku hornej hranice normálneho rozmedzia.

V klinickej štúdií, v ktorej sa použili jednorazové dávky 20 mg/kg dispergovateľných tabliet deferasiroxi, sa priemerná expozícia zvýšila o 16 % u osôb s miernou poruchou funkcie pečene (trieda A podľa Childa-Pugha) a o 76 % u osôb so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (trieda B podľa Childa-Pugha) oproti osobám s normálnou funkciou pečene. Priemerná C_{max} deferasiroxi u osôb s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa zvýšila o 22 %. Expozícia sa zvýšila 2,8-násobne u jednej osoby so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) (pozri časti 4.2 a 4.4).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity alebo karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Hlavnými zisteniami boli toxicita pre obličky a zákal očnej šošovky (katarakta). Podobné zistenia boli pozorované u novorodencov a mláďat zvierat. Toxicita pre obličky sa vysvetľuje najmä depriváciou železa u zvierat, ktoré neboli predtým preťažené železom.

Testy genotoxicity *in vitro* boli negatívne (Amesov test, test chromozómových aberácií), hoci deferasirox v letálnych dávkach *in vivo* vyvolal tvorbu mikronukleov v kostnej dreni, ale nie v pečeni potkanov, ktoré neboli zaťažené železom. Žiadne takéto účinky sa nepozorovali u potkanov, ktoré boli vopred zaťažené železom. Deferasirox nebol karcinogénny pri podávaní potkanom v 2-ročnej štúdií a transgenickým p53+/- heterozygotným myšiam v 6-mesačnej štúdií.

Potenciál pre reprodukčnú toxicitu sa hodnotil u potkanov a králikov. Deferasirox nebol teratogénny, ale pri vysokých dávkach, silno toxických pre matku nepreťaženú železom, vyvolal u potkanov zvýšený výskyt zmien skeletu a mŕtvo narodených mláďat. Deferasirox nemal iné účinky na fertilitu alebo reprodukciu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Polysorbát 80

Povidón K30

Krospovidón

Celulóza, mikrokryštalická

Koloidný bezvodý oxid kremičitý

Mastenec

Stearyl fumarát sodný

Stearát horečnatý

Filmová obalová vrstva

Hypromelóza

Oxid titaničitý (E171)

Polydextróza

Mastenec

Maltodextrín/dextrín

Triglyceridy so stredne dlhým reťazcom/kaprylín a kaprín

FD&C modrá#2/Hlinitý lak indigokarmínu (E132)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Kartónová škatuľka obsahujúca príslušný počet priehľadných blistrov z PVC/PVDC - hliníkovej fólie s príbalovým letákom.

Veľkosti balenia:

Jednotkové balenia obsahujúce 30 alebo 90 filmom obalených tabliet alebo multibalenia obsahujúce 300 (10 balení po 30) filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

ARDEZ Pharma, spol. s r. o.
V Borovičkách 278
252 26 Kosov
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Demiada 180 mg filmom obalené tablety: 19/0281/22-S
Demiada 360 mg filmom obalené tablety: 19/0282/22-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11/2022