

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Deferasirox Zentiva 360 mg

filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Deferasirox Zentiva 360 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 360 mg deferasiroxu.

Pomocná látka so známym účinkom: Každá filmom obalená tableta obsahuje 233,44 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Deferasirox Zentiva 360 mg filmom obalené tablety

Svetlomodré až modré, podlhovasté, filmom obalené tablety s rozmermi 18,65 × 8,6 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Deferasirox Zentiva je indikovaný 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 viac.

Deferasirox Zentiva je tiež indikovaný na liečbu chronického preťaženia železom spôsobeného krvnými transfúziami, keď liečba deferoxamínom je 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.

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Deferasiroxom Zentiva 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 silu celej tablety.

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).

V EU sú lieky obsahujúce deferasirox dostupné ako filmom obalené tablety a dispergovateľné tablety. Vzhľadom na odlišný farmakokinetický profil je potrebná o 30 % nižšia dávka deferasiroxu filmom obalených tabliet v porovnaní s odporúčanou dávkou pre deferasirox dispergovateľné tablety (pozri časť 5.1). Zodpovedajúce dávky pre rozdielne liekové formy sú uvedené v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1 Odporúčané dávky pri preťažení železom 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 > 1 000 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 – 1 000 µg/l
Úprava dávky (každých 3-6 mesiacov)	Zvýšenie		> 2 500 µg/l	
	3,5 – 7 mg/kg/deň Až do 28 mg/kg/deň	5 – 10 mg/kg/deň Až do 40 mg/kg/deň		
	Zníženie		≤ 2 500 µg/l	
	3,5 – 7 mg/kg/deň U pacientov liečených dávkami > 21 mg/kg/deň	5 – 10 mg/kg/deň U pacientov liečených dávkami > 30 mg/kg/deň		
	– Pri dosiahnutí cieľového rozpätia			500 – 1 000 µg/l
Maximálna dávka	28 mg/kg/deň	40 mg/kg/deň		
Zváženie prerušená				< 500 µg/l

Začiatková dávka

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

Začiatková denná dávka 21 mg/kg sa môže zväziť 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 zväziť 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 zväziť, ak sa nedosiahne dostatočná účinnosť (pozri časť 5.1).

U pacientov, ktorých stav je už dobre zvládnutý liečbou deferoxamínom, sa môže zväziť začiatková dávka filmom obalených tabliet Deferasirox Zentiva, 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 začiatkovú dennú dávku filmom obalených tabliet Deferasirox Zentiva na 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 zväziť zvýšenie dávky (pozri časť 5.1).

Úprava dávky

Odporúča sa monitorovať hladinu feritínu v sére každý mesiac a dávku Deferasiroxu Zentiva 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 zvládnuté dávkami 21 mg/kg (napr. hladiny feritínu v sére pretrvávajú nad 2 500 µg/l a časom nevykazujú klesajúcu tendenciu), možno zväziť dávky až 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 až do 21 mg/kg (filmom obalené tablety s dávkou zodpovedajúcou 30 mg/kg dispergovateľných tabliet) dosiahne len veľmi nepodstatné zníženie hemosiderózy, ďalším zvýšením (najviac na 28 mg/kg) sa nemusí dosiahnuť uspokojivé zníženie a môžu sa zväziť 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 zväziť 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 zväziť postupné znižovanie dávky o 3,5 až 7 mg/kg, keď sa ochorenie zvládne (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 1 000 µg/l), sa má zväziť 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 zväziť 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 [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 opatnosť, aby sa u všetkých pacientov minimalizovalo riziko nadmerného chelačného účinku (pozri časť 4.4).

V EU sú lieky obsahujúce deferasirox dostupné ako filmom obalené tablety a dispergovateľné tablety. Vzhľadom na odlišný farmakokinetický profil je potrebná o 30 % nižšia dávka deferasiroxu filmom obalených tabliet v porovnaní s odporúčanou dávkou pre deferasirox dispergovateľné tablety (pozri časť 5.1). Zodpovedajúce dávky pre rozdielne liekové formy sú uvedené v tabuľke nižšie.

Tabuľka 2 Odporúčané dávky pri talasemických syndrómoch nezávislých od transfúzií

	Filmom obalené tablety/granulát	Dispergovateľné tablety	Koncentrácia železa v pečeni (LIC)*	Sérový feritín
Začiatková 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	≤ 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		
	U dospelých pacientov			
	7 mg/kg/deň	10 mg/kg/deň		
	U pediatrických pacientov			
	U oboch dospelých aj pediatrických pacientov		nestanovené	a ≤ 2 000 µg/l
Prerušenie			< 3 mg Fe/g dw	alebo < 300 µg/l
Opätovná liečba			Neodporúča sa	

*LIC je preferovaná metóda pre stanovenie preťaženia železom.

Začiatková dávka

Odporúčaná začiatková denná dávka filmom obalených tabliet deferasiroxu 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 zvažovať 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 > 2 000 µg/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 oboch pediatrických aj dospelých pacientov, ktorým sa nestanovila LIC a feritín v sére je ≤ 2 000 µg/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 ≤ 2 000 µg/l.

Ukončenie liečby

Po dosiahnutí uspokojivej hladiny železa v organizme (LIC < 3 mg Fe/g dw alebo feritín v sére < 300 µg/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, a preto opakovanie liečby nemožno odporučiť.

Osobitné populácie

Starší pacienti (vo veku ≥ 65 rokov)

Odporúčané dávkovanie u starších pacientov je rovnaké ako dávkovanie uvedené vyššie. Starší pacienti v klinických štúdiách mali výskyt nežiaducich reakcií vyšší ako mladší pacienti (najmä hnačky) a je potrebné ich dôsledne sledovať kvôli nežiaducim reakciám, 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 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 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 deferasiroxu sa neodporúča u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha). U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda B podľa Childa-Pugha) sa má dávka podstatne znížiť a potom postupne zvyšovať až po hranicu 50 % odporúčanej dávky pre pacientov s normálnou funkciou pečene (pozri časti 4.4 a 5.2), pričom deferasirox 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 s trochou vody. Pacientom, ktorí nie sú schopní prehltnúť tablety celé, možno filmom obalené tablety rozdrviť a podať im celú dávku roztrúsenú do mäkkého jedla, napr. do jogurtu alebo jablčného pyré. Dávku treba ihneď a celú skonzumovať a neuchovávať 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

- Precitlivenosť 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 približne u 36 % pacientov.

Tieto zvýšenia záviseli od dávky. Asi dve tretiny pacientov, u ktorých stúpol sérový kreatinín, sa vrátili pod hladinu 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 k 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 koncentráta 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 ťažkej 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 (2×)	a	raz (1×)
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), ak sa zaznamenajú nasledujúce parametre funkcie obličiek po dvoch po sebe nasledujúcich návštevách u lekára a nemožno ich pripísať inej príčine			
Dospelí pacienti	> 33 % nad priemernou hodnotou 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 priemernou hodnotou 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 zlyhávania 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 hyperamonemickú 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 zlyhávania pečene sa týkala pacientov s významnými komorbiditami vrátane už prítomných chronických ochorení pečene (vrátane cirhózy pečene a hepatitídy typu C) a zlyhávania viacerých orgánov. Úlohu deferasiroxu ako prispievajúceho alebo priťažujúceho faktora 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 zvážiť opatrné opätovné začatie liečby s nižšou dávkou, po ktorom nasleduje postupné zvyšovanie dávky.

Použitie deferasiroxu sa neodporúča u pacientov s ťažkou 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 pediatických pacientov.

U pacientov s krátkou predpokladanou dĺžkou života (napr. s vysoko rizikovými 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 reakcie a aby sa sledovala záťaž železom v pediatickej populácii. U detí s talasémiou nezávislou od transfúzií a s ťažkým 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 digestívnou perforáciou. 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 deferasirox vysadiť 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. NSAID, kortikosteroidy alebo perorálne bisfosfonáty, u pacientov, ktorí dostávajú antikoagulancia a u pacientov s počtom trombocytov nižším ako $50\,000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^9/l$) (pozri časť 4.5).

Poruchy kože

Počas liečby deferasiroxom sa môže objaviť kožný exantém. Exantém vo väčšine prípadov spontánne vymizne. Keď je potrebné liečbu prerušiť, možno po vymiznutí exantému 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) vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN) a reakcie na liek s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS), ktoré môžu ohrozovať život alebo byť fatálne. V prípade podozrenia na akúkoľvek SCAR sa má deferasirox okamžite vysadiť 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 precitlivenosti

Prípady závažných reakcií z precitlivenosti (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, deferasirox sa má vysadiť a má sa začať primeraná lekárska intervencia. Pre riziko anafylaktického šoku sa deferasirox nesmie znovu podať pacientom, ktorí mali reakciu z precitlivenosti (pozri časť 4.3).

Zrak a sluch

Boli hlásené poruchy sluchu (zhoršené počutie) 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 zlyhávaním kostnej drene. Nemožno však vylúčiť, že k nim prispieva alebo ich zhoršuje. Prerušenie liečby sa má zvážiť u pacientov, u ktorých vznikne nevysvetliteľná 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 laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

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}) filmom obalených tabliet deferasiroxu sa zvyšovala (o 29 %), keď sa užíval spolu s jedlom s vysokým obsahom tukov. Filmom obalené tablety deferasiroxu sa môžu 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 štúdií 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 kombinácie a po tejto kombinácii 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 štúdií na stanovenie rozsahu enterohepatálneho recyklovania (pozri časť 5.2).

Interakcia s midazolamom a inými látkami metabolizovanými prostredníctvom CYP3A4

V štúdií 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 opatnosť, 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 štúdií 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 nezistovala pri vyšších dávkach ako 0,5 mg repaglinidu, je potrebné vyvarovať 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. NSAID (vrátane kyseliny acetylsalicylovej vo vysokých dávkach), kortikosteroidmi alebo perorálnymi bisfosfonátmi, môže zvýšiť riziko gastrointestinálnych toxických účinkov (pozri časť 4.4). Súbežné podávanie deferasiroxu s antikoagulantami 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 pre ľudí.

Ako preventívne opatrenie sa odporúča neužívať deferasirox počas gravidity, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné.

Deferasirox môže znížiť účinnosť hormonálnych kontraceptív (pozri časť 4.5). Ženám v plodnom veku sa počas užívania deferasiroxu 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 počas užívania deferasiroxu sa 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 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Deferasirox má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti, u ktorých sa ako menej častá nežiaduca reakcia vyskytne závrat, 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 z klinických štúdií 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 silné, 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 klirensu 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 pečeňových aminotransferáz. Odporúčajú sa časové plány monitorovania bezpečnosti pre obličkové a pečeňové parametre. Poruchy sluchu (zhoršenie počutia) a zraku (zákal očnej 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), toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN) a reakcie na liek s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS) (pozri časť 4.4).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie uvedené nižšie sú zoradené podľa nasledujúcich konvencií: 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

Trieda orgánového systému MedDRA	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neznáme	Pancytopenia ¹ , trombocytopenia ¹ , zhoršená anémia ¹ , neutropénia ¹
Poruchy imunitného systému	Neznáme	Reakcie z precitlivenosti (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	Laryngeálna 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	Vyrážka, svrbenie
	Menej časté	Porucha pigmentácie
	Zriedkavé	Reakcia na liek s eozinofíliou 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} , tubulointersticiálna nefritída ¹ , nefrolitiáza ¹ , renálna tubulárna nekróza ¹
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Menej časté	Pyrexia, edém, únava

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

² Boli hlásené ťažké stavy spojené so zmenami vedomia v kontexte hyperamoniemickej 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 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 sa pri deferasiroxe zaznamenalo zlyhávanie pečene, niekedy fatálne (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 sluchu pri vysokých frekvenciách 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 spôsobenom 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 klírensu 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 klirensu kreatinínu sa nepozoroval u 250 pacientov, ktorí sa sledovali až 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 %), exantém (9,1 %) a nauzea (7,3 %) najčastejšími nežiaducimi udalosťami súvisiacimi so skúšaným liekom. Abnormálne hodnoty kreatinínu v sére sa zaznamenali u 5,5 % a klirensu kreatinínu u 1,8 % pacientov. Zvýšenie pečenevých aminotransferáz na viac ako 2-násobok východiskovej hodnoty a 5-násobok hornej hranice normálnych hodnôt sa zaznamenalo u 1,8 % pacientov.

Pediatriká 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.

Renálna 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 trávacie problémy ako bolesť brucha, hnačka, nevoľnosť a vracanie. Boli hlásené i poruchy obličiek a pečene vrátane prípadov zvýšených pečenevých enzýmov a kreatinínu, ktoré sa znormalizovali po ukončení liečby. Jednorazovo chybne 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 štúdiu 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. V porovnaní s deferasiroxom vo forme dispergovateľných tabliet je dávka deferasiroxu vo filmom obalených tabletách

o 30% nižšia ako dávka deferasiroxu v dispergovateľných tabletách, zaokrúhlene na najbližšiu celú tabletu (pozri časť 5.2).

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, kosáčikovú 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 približne o -0,4 a -8,9 mg Fe/g pečene (hmotnosť sušiny získanej biopsiou (dw, dry weight)) a sérový feritín sa znížil v priemere približne o -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 hodnôt 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 MRI T2* zvýšil z 18,3 na 23,0 ms).

Základná analýza pivotnej porovnávacej štúdie s 586 pacientmi s beta-talasémiou a preťažením železom spôsobeným transfúziami, nepreukázala non-inferioritu dispergovateľných tabliet deferasiroxu oproti deferoxamínu pri analýze celkovej populácie pacientov. Z následnej analýzy tejto 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 non-inferiority. 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 non-inferiorita nestanovila pre nepomer v dávkovaní oboch chelátorov. Tento nepomer vznikol, pretože pacienti liečení deferoxamínom smeli zostať na svojej dávke používanej pred štúdiou, aj keď bola vyššia ako dávka určená protokolom. Na tejto pivotnej štúdii 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 až 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.-1riziko) a preťažením železom spôsobeným transfúziami. Výsledky tejto štúdie naznačujú, že existuje pozitívny vplyv deferasiroxu na prežívanie bez udalosti (EFS event-free survival, kompozitný koncový 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.

Otvorená randomizovaná štúdia 1:1 sa uskutočnila u 224 pediatrických pacientov s anémiou závislou od transfúzií a s preťažením železom spôsobeným transfúziami vo veku od 2 do <18 rokov za účelom vyhodnotiť compliance liečby, účinnosť a bezpečnosť deferasiroxu vo forme granulátu v porovnaní s dispergovateľnými tabletami. Väčšina pacientov (142, 63,4 %) v štúdiu bola s beta talasémiou major, 108 (48,2 %) pacientov predtým neužívalo chelátovú liečbu železom (ICT, iron chelation therapy) (priemerný vek 2 roky, 92,6 % vo veku od 2 do <10 rokov) a 116 pacientov (51,8 %) bolo predliečených s ICT (priemerný vek 7,5 roka, 71,6 % vo veku od 2 do <10 rokov), z ktorých 68,1 % už predtým dostávalo deferasirox. V primárnej analýze vykonanej u pacientov bez predchádzajúcej liečby bola po 24 týždňoch miera compliance 84,26 % v skupine s deferasiroxom vo forme dispergovateľných tabliet a 86,84 % v skupine s deferasiroxom vo forme granulátu, bez štatisticky významného rozdielu. Podobne sa nezistil štatisticky významný rozdiel v priemerných zmenách oproti východiskovým hodnotám v hladinách feritínu v sére (SF) medzi dvomi liečebnými skupinami (-171,52 µg/l [95% IS: -517,40; 174,36] pre formu dispergovateľné tablety [DT] a 4,84 µg/l [95% IS: -333,58; 343,27] pre formu granulát, rozdiel medzi priemerami [granulát – DT] 176,36 µg/l [95% IS: -129,00; 481,72], obojstranná hodnota $p = 0,25$). Štúdia dospela k záveru že compliance a účinnosť liečby sa v rozdielnych časových úsekoch (24 a 48 týždňov) nelíšila medzi deferasirox granulátom a deferasirox dispergovateľnými tabletami. Bezpečnostný profil bol celkovo porovnateľný medzi formami granulát a dispergovateľné tablety. U pacientov s talasemickými syndrómami nezávislými od transfúzií a s preťažením železom, sa liečba deferasiroxom vo forme dispergovateľných tabliet vyhodnotila v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebo kontrolovanej klinickej štúdiu, trvajúcej 1 rok. Štúdia porovnávala 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 placebo (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 µg/l u pacientov liečených dispergovateľnými tabletami deferasiroxu (začiatková dávka 10 mg/kg/deň) a zvýšil o 115 µg/l u pacientov, ktorým bolo podávané placebo ($p < 0,001$).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Deferasirox filmom obalené tablety vykazujú vyššiu biologickú dostupnosť ako lieková forma dispergovateľných tabliet. Po úprave sily boli filmom obalené tablety (360 mg sily) ekvivalentné s dispergovateľnými tabletami deferasiroxu (500 mg sily) 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 deferasiroxu je o 36 % vyššia ako u dispergovateľných tabliet.

Štúdia vplyvu jedla u zdravých dobrovoľníkov zahŕňajúca podanie filmom obalených tabliet v podmienkach na lačno 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 prídavnému zvýšeniu C_{max} , preto sa odporúča užiť filmom obalené tablety na lačno 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 zvyšujú v závislosti od dávky približne lineárne až do dosiahnutia rovnovážneho stavu. Pri opakovanom podávaní stúpa akumulačný 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 približne o 50 % nižšia ako u dospelých. Keďže dávkovanie sa individuálne upravuje podľa terapeutickej odpovede, 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 terapeutickej odpovede, 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 pečeňových aminotransferáz až do 5-násobku hornej hranice normálneho rozmedzia.

V klinickej štúdiu, v ktorej sa použili jednorazové dávky 20 mg/kg dispergovateľných tabliet deferasiroxi, sa priemerná expozícia zvýšila o 16 % u osôb s ľahkou poruchou funkcie pečene (trieda A podľa Childa-Pugha) a o 76 % u osôb so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda B podľa Childa-Pugha) oproti osobám s normálnou funkciou pečene. Priemerná C_{max} deferasiroxi u osôb s ľahkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa zvýšila o 22 %. Expozícia sa zvýšila 2,8-násobne u jednej osoby s ťažkou 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 a 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 štúdii a transgenickým p53^{+/-} heterozygotným myšiam v 6-mesačnej štúdii.

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

Laktóza, monohydrát

Celulóza, mikrokryštalická (101, 200)

Krospovidón

Povidón K 30

Poloxamér 188

Oxid kremičitý, koloidný, bezvodý

Stearát horečnatý

Obal tablety

Hypromelóza 2910/5

Makrogol 4 000

Oxid titaničitý (E171)

Mastenec

Hlinitý lak indigokarmínu (E132)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote do 30°C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Filmom obalené tablety sú balené v PVC250/PVDC90/blistroch pokrytých 0,02 mm hliníkovou krycou fóliou.

Deferasirox Zentiva 360 mg filmom obalené tablety sú dostupné v jednotlivých baleniach obsahujúcich 30, 90 a 300 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Zentiva, k.s.
U kabelovny 130,
102 37 Praha 10 - Dolní Měcholupy,
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

19/0141/21-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 26. mája 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2024