

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Deferasiroks Teva 125 mg disperzibilne tablete
 Deferasiroks Teva 250 mg disperzibilne tablete
 Deferasiroks Teva 500 mg disperzibilne tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena disperzibilna tableta vsebuje 125 mg deferasiroksa.
 Ena disperzibilna tableta vsebuje 250 mg deferasiroksa.
 Ena disperzibilna tableta vsebuje 500 mg deferasiroksa.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena disperzibilna tableta vsebuje 85 mg laktoze monohidrat.
 Ena disperzibilna tableta vsebuje 171 mg laktoze monohidrat.
 Ena disperzibilna tableta vsebuje 341 mg laktoze monohidrat.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

disperzibilna tableta

125 mg disperzibilna tableta

Bele do sivo bele, okrogle, ploščate tablete z zaobljenimi robovi in vtisnjenima oznakama 77 na eni in 438 na drugi strani. Premer tablete je približno 12 mm.

250 mg disperzibilna tableta

Bele do sivo bele, okrogle, ploščate tablete z zaobljenimi robovi in vtisnjenima oznakama 77 na eni in 439 na drugi strani. Premer tablete je približno 15 mm.

500 mg disperzibilna tableta

Bele do sivo bele, okrogle, ploščate tablete z zaobljenimi robovi in vtisnjenima oznakama 77 na eni in 440 na drugi strani. Premer tablete je približno 20 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Deferasiroks Teva je indicirano za zdravljenje kronične preobremenitve z železom zaradi pogostih transfuzij krvi (≥ 7 ml/kg/mesec koncentriranih eritrocitov) pri bolnikih z beta talasemijo major, starih 6 let ali več.

Zdravilo Deferasiroks Teva je indicirano tudi za zdravljenje kronične preobremenitve z železom zaradi transfuzij krvi v primerih, ko je zdravljenje z deferoksaminom kontraindicirano ali neprimerno pri naslednjih skupinah bolnikov:

- pri pediatričnih bolnikih, ki imajo beta talasemijo major in preobremenitev z železom zaradi pogostih transfuzij krvi (≥ 7 ml/kg/mesec koncentriranih eritrocitov) in so stari od 2 do 5 let,
- pri odraslih in pediatričnih bolnikih, ki imajo beta talasemijo major in preobremenitev z železom zaradi manj pogostih transfuzij krvi (< 7 ml/kg/mesec koncentriranih eritrocitov) in so stari 2 leti ali več,
- pri odraslih in pediatričnih bolnikih z drugimi anemijami, ki so stari 2 leti ali več.

Zdravilo Deferasiroks Teva je indicirano tudi za zdravljenje kronične preobremenitve z železom, ki zahteva kelacijsko terapijo, kadar je zdravljenje z deferoksaminom kontraindicirano ali neprimerno pri bolnikih s sindromom talasemije, ki niso odvisni od transfuzije, starih 10 let in več.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Deferasiroks Teva naj uvede in nadaljuje zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju kronične preobremenitve z železom.

Odmerjanje

Preobremenitev z železom zaradi transfuzij

Priporočeno je, da se zdravljenje prične po transfuziji s približno 20 enotami (okrog 100 ml/kg) koncentriranih eritrocitov ali ob prisotnosti znakov kronične preobremenitve z železom, ugotovljenih s kliničnim spremljanjem (npr. vrednosti feritina v serumu >1.000 µg/l). Odmerke (v mg/kg) je treba izračunati in zaokrožiti na najbližjo vrednost jakosti cele tablete. Če se nižje jakosti zdravila niso na voljo in so potrebne za dajanje optimalnih odmerkov deferasiroksa, so lahko druga zdravila, ki vsebujejo deferasiroks, primernejša za pravilno odmerjanje in jih je treba uporabiti.

Namen terapije s kelacijo železa je odstraniti količino železa, ki je bila vnesena s transfuzijo, in po potrebi zmanjšati obstoječo obremenitev z železom.

V primeru prehoda s filmsko obloženih tablet na disperzibilne tablete mora biti odmerek disperzibilnih tablet za 40 % večji od prejšnjega pri filmsko obloženih tabletah in zaokrožen na najbližjo jakost cele tablete.

V spodnji preglednici so prikazani ustrezni odmerki za obe formulaciji.

Preglednica 1: Priporočeni odmerki pri preobremenitvi z železom zaradi transfuzij

	filmsko obložene tablete	disperzibilne tablete	transfuzije	feritin v serumu
začetni odmerki	14 mg/kg/dan	20 mg/kg/dan	po 20 enotah (približno 100 ml/kg) koncentriranih eritrocitov	ali >1.000 µg/l
druge možnosti začetnega odmerka	21 mg/kg/dan	30 mg/kg/dan	>14 ml/kg/mesec koncentriranih eritrocitov (približno >4 enot/mesec pri odraslem)	
	7 mg/kg/dan	10 mg/kg/dan	<7 ml/kg/mesec koncentriranih eritrocitov (približno <2 enot/mesec pri odraslem)	
bolniki, pri katerih je zdravljenje z deferoksaminom dobro urejeno	ena tretjina odmerka deferoksamina	polovica odmerka deferoksamina		

spremljanje			mesečno
ciljno območje			500-1.000 µg/l
koraki prilagajanja (vsakih 3-6 mesecev)	povečanje		
	3,5-7 mg/kg/dan do 28 mg/kg/dan	5-10 mg/kg/dan do 40 mg/kg/dan	>2.500 µg/l
	zmanjšanje		
	3.5-7 mg/kg/dan Pri bolnikih, ki prejemajo odmerke >21 mg/kg/dan • ko je dosežen cilj zdravljenja	5-10 mg/kg/dan Pri bolnikih, ki prejemajo odmerke >30 mg/kg/dan	<2.500 µg/l
največji odmerki	28 mg/kg/dan	40 mg/kg/dan	500-1.000 µg/l
razmislek o prekinitvi			<500 µg/l

Začetni odmerki

Priporočeni začetni dnevni odmerek zdravila Deferasiroks Teva v obliki disperzibilnih tablet je 20 mg/kg telesne mase.

Začetni dnevni odmerek 30 mg/kg je lahko primeren za bolnike, pri katerih je treba znižati zvišano raven železa v organizmu in pri tem prejemajo več kot 14 ml/kg/mesec koncentriranih eritrocitov (približno >4 enote/mesec pri odraslem).

Začetni dnevni odmerek 10 mg/kg je lahko primeren za bolnike, pri katerih ni treba znižati ravni železa v organizmu in prejemajo manj kot 7 ml/kg/mesec koncentriranih eritrocitov (približno <2 enoti/mesec pri odraslem). Bolnikov odziv je treba spremljati in v primerih, ko ne pride do zadostne učinkovitosti, razmisliti o povečanju odmerka (glejte poglavje 5.1).

Pri bolnikih, pri katerih je zdravljenje z deferoksaminom že dobro urejeno, je lahko primeren začetni odmerek zdravila Deferasiroks Teva v obliki disperzibilnih tablet številčno enak polovici odmerka deferoksamina (npr. bolnik, ki prejema 40 mg/kg/dan deferoksamina 5 dni na teden (ali temu ekvivalenten odmerek), lahko preide na začetni dnevni odmerek 20 mg/kg/dan zdravila Deferasiroks Teva v obliki disperzibilnih tablet). Če to pomeni dnevni odmerek, ki bi bil manjši od 20 mg/kg telesne mase, je treba spremljati bolnikov odziv in v primerih, ko ne pride do zadostne učinkovitosti, razmisliti o povečanju odmerka (glejte poglavje 5.1).

Prilagajanje odmerka

Priporočeno je spremljanje vrednosti feritina v serumu vsak mesec in prilagajanje odmerka zdravila Deferasiroks Teva po potrebi vsakih 3 do 6 mesecev glede na trend vrednosti feritina v serumu. Prilagajanje odmerka lahko poteka v korakih po 5 do 10 mg/kg, prirediti jih je potrebno odzivu in ciljem zdravljenja posameznega bolnika (vzdrževanje ali zmanjševanje obremenitve z železom). Pri bolnikih, pri katerih z odmerkom 30 mg/kg ni dosežen ustrezen nadzor (pri katerih na primer vrednost feritina v serumu vztraja nad 2.500 µg/l in ne kaže trenda zmanjševanja s časom), je mogoče razmisliti o uporabi odmerkov do 40 mg/kg. Za enkrat je na voljo malo podatkov o dolgoročni učinkovitosti in varnosti zdravila Deferasiroks Teva v obliki disperzibilnih tablet v odmerkih nad 30 mg/kg (264 bolnikov so spremljali povprečno 1 leto po postopnem povečevanju odmerka). Če se v odmerkih do 30 mg/kg doseže zelo slaba kontrola hemosideroze, dodatno povečanje (na največ 40 mg/kg) morda ne bo doseglo zadovoljivega nadzora, zato je potrebno razmisliti o drugih možnostih zdravljenja. Če pri odmerkih nad 30 mg/kg ne dosežemo zadovoljivega nadzora, se zdravljenja pri teh odmerkih ne sme vzdrževati in kadar je to mogoče, je potrebno razmisliti o drugih možnostih zdravljenja. Odmerki nad 40 mg/kg niso priporočljivi, saj je na voljo le malo izkušenj z odmerki nad to vrednostjo.

Pri bolnikih, zdravljenih z odmerki, večjimi od 30 mg/kg, ki so dosegli dobro kontrolo zdravljenja, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka v korakih od 5 do 10 mg/kg (npr. vrednosti feritina v serumu, ki so vztrajno pod 2.500 µg/l in kažejo padajoči trend s časom). Pri bolnikih, pri katerih je vrednost feritina v serumu dosegla ciljne vrednosti (običajno med 500 in 1000 µg/l), je treba upoštevati zmanjšanje odmerka v korakih od 5 do 10 mg/kg, da se ohranijo vrednosti feritina v serumu znotraj ciljnega vrednosti. Če feritin v serumu večkrat pade pod 500 µg/l, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Sindromi talasemije, neodvisni od transfuzij

Kelacijsko terapijo je potrebno uvesti le, če obstajajo znaki preobremenitve z železom (koncentracija železa v jetrih [KŽJ] ≥ 5 mg Fe/g suhe mase [sm] ali koncentracija feritina v serumu > 800 µg/l). Koncentracija železa v jetrih je najprimernejša metoda določanja preobremenitve z železom in jo je treba uporabljati, kadar je ta na voljo. Pri vseh bolnikih je med kelacijsko terapijo potrebna previdnost, da se zmanjša tveganje za prekomerno kelacijo.

V primeru prehoda s filmsko obloženih tablet na disperzibilne tablete mora biti odmerek disperzibilnih tablet 40 % večji od odmerka filmsko obloženih tablet in zaokrožen na najbližjo jakost cele tablete.

V spodnji preglednici so prikazani ustrezni odmerki za obe formulaciji.

Preglednica 2: Priporočeni odmerki pri sindromih talasemije, ki niso odvisni od transfuzij

	filmsko obložene	disperzibilne tablete	koncentracija železa v jetrih*		feritin v serumu
začetni odmerek	7 mg/kg/dan	10 mg/kg/dan	≥ 5 mg Fe/g suhe mase	ali	> 800 µg/l
spremljanje					enkrat na mesec
koraki za prilagajanje (vsakih 3-6 mesecev)	povečanje		≥ 7 mg Fe/g suhe mase	ali	> 2.000 µg/l
	3,5–7 mg/kg/dan	5–10 mg/kg/dan	< 7 mg Fe/g suhe mase	ali	≤ 2.000 µg/l
	zmanjšanje				
	3,5–7 mg/kg/dan	5–10 mg/kg/dan			
največji odmerek	14 mg/kg/dan	20 mg/kg/dan			
	7 mg/kg/dan	10 mg/kg/dan	ni ocenjeno	in	≤ 2.000 µg/l
	pri odraslih pri pediatričnih bolnikih				
prekinitev zdravljenja			< 3 mg Fe/g suhe mase	ali	< 300 µg/l
ponovna uvedba			ni priporočena		

*merjenje koncentracije železa v jetrih je metoda izbora pri določanju preobremenitve z železom

Začetni odmerek

Pri bolnikih s sindromom talasemije, neodvisnim od transfuzij, je priporočen začetni odmerek zdravila Deferasiroks Teva v obliki disperzibilnih tablet 10 mg/kg telesne mase.

Prilagajanje odmerka

Priporočljivo je, da se feritin v serumu spremlja vsak mesec. Po vsakih 3 do 6 mesecih zdravljenja je treba razmisliti o povečanju odmerka v korakih od 5 do 10 mg/kg, če je koncentracija železa v jetrih pri bolniku ≥ 7 mg Fe/g suhe mase ali če je feritin v serumu ves čas > 2000 µg/l in ne kaže trendov

upadanja, bolnik pa zdravilo dobro prenaša. Odmerki nad 20 mg/kg niso priporočljivi, ker pri bolnikih s sindromom talasemije, neodvisnim od transfuzije, ni izkušenj z odmerki nad to vrednostjo.

Pri bolnikih brez izmerjene koncentracije železa v jetrih in s koncentracijo feritina v serumu $\leq 2.000 \mu\text{g/l}$ odmerek ne sme preseči 10 mg/kg.

Pri bolnikih, pri katerih se je odmerek povečal na $> 10 \text{ mg/kg}$, se priporoča zmanjšanje odmerka na 10 mg/kg ali manj, kadar je koncentracija železa v jetrih $< 7 \text{ mg Fe/g}$ suhe mase ali feritin v serumu $\leq 2.000 \mu\text{g/l}$.

Prekinitev zdravljenja

Ko bolnik doseže zadovoljivo raven železa v telesu (koncentracijo železa v jetrih $< 3 \text{ mg Fe/g}$ suhe mase ali koncentracijo feritina v serumu $< 300 \mu\text{g/l}$), je treba zdravljenje zaključiti. O ponovnem zdravljenju bolnikov, pri katerih pride znova do kopičenja železa po tem, ko so dosegli zadovoljivo raven železa v telesu, ni nobenih podatkov, zato ponovnega zdravljenja ne priporočamo.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki (stari ≥ 65 let)

Priporočila za odmerjanje pri starejših bolnikih so enaka kot je opisano zgoraj. V kliničnih preskušanjih so se neželeni učinki pogosteje pojavljali pri starejši bolniki kot pri mlajši bolniki (zlasti driska) in jih je potrebno skrbno spremljati zaradi neželenih učinkov, zaradi katerih bi bilo morda treba prilagoditi odmerek.

Pediatrična populacija

Preobremenitev z železom zaradi transfuzij:

Priporočila za odmerjanje pri pediatričnih bolnikih, starih od 2 do 17 let, s preobremenitvijo z železom zaradi transfuzij, so enaka kot pri odraslih bolnikih. Pri izračunu odmerka je treba upoštevati razvojne spremembe telesne mase.

Pri otrocih s preobremenitvijo z železom zaradi transfuzij, starih med 2 in 5 let, je izpostavljenost zdravilu nižja kot pri odraslih (glejte poglavje 5.2). Zato so pri tej starostni skupini lahko potrebni večji odmerki kot pri odraslih. Vendar pa naj bo začetni odmerek enak kot pri odraslih, sledi pa naj mu individualna titracija.

Sindromi talasemije, neodvisni od transfuzij:

Pri pediatričnih bolnikih s sindromi talasemije, neodvisnimi od transfuzij, odmerek ne sme preseči 10 mg/kg. Pri teh bolnikih je nujno natančno spremljanje koncentracije železa v jetrih in feritina v serumu, da ne pride do prekomerne kelacije: poleg merjenja feritina v serumu enkrat mesečno je treba koncentracijo železa v jetrih meriti vsake tri mesece, ko je koncentracija feritina v serumu $\leq 800 \mu\text{g/l}$.

Otroci od rojstva do starosti 23 mesecev:

Varnost in učinkovitost zdravila Deferasiroks Teva pri otrocih od rojstva do starosti 23 mesecev nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Bolniki z okvaro ledvic

Zdravilo Deferasiroks Teva pri bolnikih z okvaro ledvic niso preučevali in je kontraindiciran pri bolnikih z oceno očistka kreatinina $< 60 \text{ ml/min}$ (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Bolniki z okvaro jeter

Zdravilo Deferasiroks Teva ni priporočeno pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh razred C). Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh razred B) je treba odmerek znatno zmanjšati in nato postopno povečati do meje 50 % (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Pri uporabi zdravila Deferasiroks Teva pri takih bolnikih je potrebna previdnost. Pri vseh bolnikih je treba jetrno funkcijo preveriti pred

zdravljenjem, jo spremljati v prvem mesecu zdravljenja na vsaka 2 tedna in nato vsak mesec (glejte poglavje 4.4).

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Zdravilo Deferasiroks Teva je treba zaužiti enkrat dnevno na prazen želodec vsaj 30 minut pred obrokom, najbolje vsak dan ob istem času (glejte poglavji 4.5 in 5.2).

Disperzibilne tablete se raztopijo z mešanjem v kozarcu vode ali pomarančnega ali jabolčnega soka (100 do 200 ml), dokler ne nastane fina suspenzija. Po zaužitju suspenzije je treba preostanek ponovno raztopiti v malo vode ali soka in zaužiti. Tablet se ne sme žvečiti ali pogoltniti celih (glejte tudi poglavje 6.2).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Kombinacija zdravljenja z drugimi kelatorji železa, saj varnost takih kombinacij ni bila dokazana (glejte poglavje 4.5).

Bolniki z oceno očistka kreatinina <60 ml/min.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Delovanje ledvic:

Deferasiroks so preučevali samo pri bolnikih z izhodiščno vrednostjo kreatinina v serumu v okviru starostno ustreznih normalnih vrednosti.

V kliničnih študijah je pri približno 36% bolnikov prišlo do povečanja vrednosti kreatinina v serumu za > 33% v ≥ 2 zaporednih primerih, včasih nad zgornjo mejo normalnih vrednosti. Te so bile odvisne od odmerka. Pri približno dveh tretjinah bolnikov s povečano vrednostjo kreatinina v serumu, se je ta vrnila pod 33% vrednosti brez prilagajanja odmerka. V preostali tretjini zmanjšanje odmerka ali prekinitev zdravljenja ni vedno vplivalo na povečanje vrednosti kreatinina v serumu. V nekaterih primerih so po zmanjšanju odmerka opazili samo stabilizacijo vrednosti kreatinina v serumu. V obdobju trženja deferasiroksa so poročali o primerih akutne odpovedi ledvic (glejte poglavje 4.8). V nekaterih primerih v obdobju trženja je poslabšanje delovanja ledvic povzročilo odpoved ledvic, ki je zahtevala začasno ali trajno dializo.

Vzroki za povečanje vrednosti kreatinina v serumu še niso bili pojasnjeni. Zato je treba posebno pozornost nameniti spremljanju vrednosti kreatinina v serumu pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravila, ki zmanjšujejo delovanje ledvic, in pri bolnikih, ki prejemajo velike odmerke deferasiroksa in/ali nizke hitrosti transfuzije (<7 ml/kg/mesec koncentriranih eritrocitov ali <2 enoti/mesec pri odraslem). Čeprav v kliničnih preskušanjih po povečanju odmerka deferasiroksa v obliki disperzibilnih tablet do odmerkov nad 30 mg/kg niso opazili nobenega povečanja ledvičnih neželenih dogodkov, povečanega tveganja ledvičnih neželenih dogodkov z odmerki deferasiroksa v obliki disperzibilnih tablet nad 30 mg/kg ni mogoče izključiti.

Priporočljivo je, da se kreatinin v serumu pred začetkom zdravljenja oceni dvojno. **Vrednosti kreatinina v serumu, očistek kreatinina** (ocenjen po Cockcroft-Gault ali MDRD formuli pri odraslih in s Schwartz formulo pri otrocih) in/ali vrednosti cistatina C v plazmi **je potrebno spremljati pred terapijo, tedensko v prvem mesecu po uvedbi ali spremembi zdravljenja z deferasiroksom (vključno s preходом iz ene formulacije na drugo) in nato mesečno**. Tveganje za zaplete je večje pri bolnikih s predhodno ledvično boleznijo in pri bolnikih, ki prejemajo

zdravila, ki zmanjšujejo delovanje ledvic. Pri bolnikih, pri katerih pride do diareje ali bruhanja, je treba poskrbeti za zadostno hidracijo.

V obdobju trženja so poročali o pojavu metabolne acidoze med zdravljenjem z deferasirom. Večina teh bolnikov je imela okvaro ledvic, renalno tubulopatijo (Fanconijev sindrom), diarejo ali stanja, pri katerih je nastanek kislinsko-baznega neravnovesja znan zaplet. Pri teh skupinah bolnikov je potrebno spremljanje kislinsko-baznega ravnovesja. Pri bolnikih, pri katerih se pojavi metabolna acidoza je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z deferasirom.

Preglednica 3: Prilaganje odmerka in prekinitve zdravljenja pri spremljanju delovanja ledvic

	kreatinin v serumu		očistek kreatinina
pred začetkom zdravljenja	dvakrat (2x)	in	enkrat (1x)
kontraindicirano			<60 ml/min
spremljanje - prvi mesec po začetku zdravljenja ali spremembi odmerka (tudi po prehodu iz ene formulacije na drugo) - kasneje	enkrat na teden enkrat na mesec	in in	enkrat na teden enkrat na mesec
zmanjšanje dnevnega odmerka za 10 mg/kg/dan (v obliki disperzibilnih tablet), če so navedeni parametri ledvične funkcije prisotni pri dveh zaporednih obiskih in jih ni mogoče pripisati drugim vzrokom			
odrasli bolniki	>33 % nad povprečjem vrednosti pred zdravljenjem	in	zmanjšanje pod SMN** (<90 ml/min)
pediatrični bolniki	nad starostno ustrezno ZMN*	in/ali	zmanjšanje pod SMN** (<90 ml/min)
prekinitve zdravljenja po znižanju odmerka, če:			
odrasli in pediatrični bolniki	vrednost vztraja >33 % nad povprečjem vrednosti pred zdravljenjem	in/ali	zmanjšanje pod SMN** (<90 ml/min)
*SMN: spodnja meja normale **ZMN: zgornja meja normale			

Glede na klinično stanje posameznika se lahko zdravljenje ponovno uvede.

O zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja velja razmisliti tudi v primeru patoloških vrednosti označevalcev tubulne funkcije in/ali če je to klinično indicirano:

- pri proteinuriji (preiskavo je treba izvesti pred začetkom zdravljenja, nato enkrat na mesec)
- v primeru glikozurije pri nediabetikih in v primeru nizkih vrednosti kalija, fosfatov, magnezija ali uratov v serumu, fosfaturije in aminoacidurije (spremljanje po potrebi).

O renalni tubulopatiji so poročali večinoma pri otrocih in mladostnikih, ki so imeli beta talasemijo in so bili zdravljeni z deferasirom.

Bolnika je treba napotiti k nefrologu in razmisliti o nadaljnjih specialističnih preiskavah (kot je biopsija ledvic), če kljub zmanjšanju odmerka in prekinitvi zdravljenja pride do naslednjega:

- vrednosti kreatinina v serumu ostanejo pomembno povečane in
- vztrajno povečana patološka vrednost katerega od drugih označevalcev tubulne funkcije (npr. proteinurija, Fanconijev sindrom)

Delovanje jeter:

Pri bolnikih, zdravljenih z deferasirom, so opazili povečanje vrednosti testov jetrne funkcije. V obdobju trženja so pri bolnikih, ki so se zdravili z deferasirom, poročali o primerih odpovedi jeter, včasih s smrtnim izidom. Večina poročil o odpovedi jeter je vključevala bolnike s pomembnimi boleznimi, vključno z že obstoječo cirozo jeter. Vendar vloge deferasiroksa kot dejavnika, ki k takemu stanju dodatno prispeva ali ga poslabša, ni mogoče izključiti (glejte poglavje 4.8).

Priporočljivo je, da se pred začetkom zdravljenja preverijo vrednosti transaminaz v serumu, bilirubina in alkalne fosfataze, vsaka 2 tedna v prvem mesecu in potem vsak mesec. Če obstaja vztrajno in progresivno povečanje ravni transaminaz v serumu, ki jih ni mogoče pripisati drugim vzrokom, je treba zdravljenje z zdravilom Deferasirom Teva prekiniti. Po razjasnitvi vzroka za nenormalne vrednosti testov jetrne funkcije ali po vrnitvi na normalne vrednosti, se lahko razmisli o previdni ponovni uvedbi zdravljenja z manjšim odmerkom in kasnejšim postopnim povečanjem odmerka.

Zdravilo Deferasirom Teva ni priporočljivo pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) (glejte poglavje 5.2).

Povzetek varnostnih priporočil za spremljanje bolnika

preiskava	pogostnost
kreatinin v serumu	dvakrat pred začetkom zdravljenja; prvi mesec zdravljenja ali po spremembi odmerka enkrat na teden, nato enkrat na mesec
očistek kreatinina in/ali cistatin C v plazmi	pred začetkom zdravljenja; prvi mesec zdravljenja ali po spremembi odmerka enkrat na teden; nato enkrat na mesec
proteinurija	pred začetkom zdravljenja; nato enkrat na mesec
drugi kazalci ledvične tubulne funkcije (kot so glukozurija pri nediabetikih, nizke vrednosti kalija, fosfatov, magnezija ali uratov v serumu, fosfaturija, aminoacidurija)	po potrebi
aminotransferaze v serumu, bilirubin, alkalna fosfataza	pred začetkom zdravljenja; prvi mesec zdravljenja vsaka 2 tedna; nato enkrat na mesec
pregled sluha in vida	pred začetkom zdravljenjem, nato enkrat na leto
telesna masa, telesna višina in spolni razvoj	pred začetkom zdravljenja; enkrat na leto pri pediatričnih bolnikih

Pri bolnikih z nižjo pričakovano življenjsko dobo (npr. pri mielodisplastičnih sindromih z visokim tveganjem) je lahko korist, ki jo prinaša zdravilo Deferasirom Teva, majhna in je lahko tudi manjša od tveganja, zlasti kadar bi se zaradi drugih sočasno prisotnih bolezni lahko povečalo tveganje za neželene dogodke. Iz tega razloga pri navedenih bolnikih zdravljenje z zdravilom Deferasirom Teva ni priporočeno.

Pri starejših bolnikih je potrebna previdnost zaradi pogostejših neželenih učinkov (zlasti zaradi diareje).

Podatkov pri otrocih s talasemijo, neodvisno od transfuzij, je zelo malo (glejte poglavje 5.1). Posledično je treba zdravljenje z zdravilom Deferasiroks Teva skrbno spremljati z namenom odkrivanja neželenih učinkov in slediti obremenitvi z železom pri pediatrični populaciji. Poleg tega se mora zdravnik pred začetkom zdravljenja otrok s težko preobremenitvijo z železom z zdravilom Deferasiroks Teva zavedati, da posledice pri dolgotrajnem zdravljenju teh bolnikov trenutno niso znane.

Bolezni prebavil

Pri bolnikih, vključno z otroki in mladostniki, ki so prejeli deferasiroks, so poročali o ulceracijah zgornjih prebavil in krvavitvah. Pri nekaterih bolnikih so opazili več ulkusov (glejte poglavje 4.8). Poročali so o razjedah, pri katerih se je kot zaplet pojavila perforacija prebavil. Poročali so tudi o krvavitvah prebavil s smrtnim izidom, zlasti pri starejših bolnikih s hematološko maligno boleznijo in/ali z nizkim številom trombocitov. Zdravniki in bolniki morajo biti med zdravljenjem z zdravilom Deferasiroks Teva pozorni na znake in simptome ulceracije in krvavitve prebavil in takoj začeti z dodatnim pregledi in zdravljenjem, če se sumi na resne neželene učinke. Pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Deferasiroks Teva v kombinaciji z učinkovinami, za katera je znano, da povzročajo ulkuse, kot so nesteroidna protivnetna zdravila, kortikosteroidi ali peroralni bifosfonati, pri bolnikih, ki prejema antikoagulate in pri bolnikih s trombocitom pod $50.000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^9/\text{l}$) je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

Kožne bolezni

Med zdravljenjem z zdravilom Deferasiroks Teva se lahko pojavijo kožni izpuščaji. Izpuščaji večinoma spontano izzvenijo. Če je treba zdravljenje prekiniti, je po tem ko izpuščaj izgine mogoče ponovno uvesti zdravljenje z manjšim odmerkom in kasnejšim postopnim povečanjem odmerka. V hudih primerih je mogoče ponovno uvesti zdravljenje v kombinaciji s kratkotrajno uporabo steroidov za peroralno uporabo. V obdobju trženja so poročali o primerih Stevens-Johnsonovega sindroma in toksične epidermalne nekrolize (TEN). Ni pa možno izključiti tudi tveganja za pojav drugih resnejših kožnih reakcij, vključno s sindromom DRESS (neželeni učinek zdravila z eozinofilijo in sistemskimi simptomi). V primeru suma na Stevens-Johnsonov sindrom ali drugo resno kožno reakcijo, je treba zdravljenje z zdravilom Deferasiroks Teva takoj ukiniti, ponovno pa se ga ne sme več uporabljati.

Preobčutljivostne reakcije

Pri bolnikih, ki so prejeli deferasiroks so poročali o primerih resnih preobčutljivostnih reakcij (kot sta anafilaksija in angioedem), v večini primerov je reakcija nastopila v prvem mesecu zdravljenja (glejte poglavje 4.8). V primeru takih reakcij je treba zdravljenje z zdravilom Deferasiroks Teva prekiniti in ustrezno strokovno ukrepati. Pri bolnikih, pri katerih se je pojavila preobčutljivostna reakcija, se deferasiroksa ne sme ponovno uvesti zaradi tveganja za nastanek anafilaktičnega šoka (glejte poglavje 4.3).

Vid in sluh

Poročali so o motnjah sluha (slabši sluh) in vida (motnost leče) (glejte poglavje 4.8). Testiranje sluha in vida (vključno s fundoskopijo) je priporočljivo pred začetkom zdravljenja in nato v rednih intervalih (vsakih 12 mesecev). Ob odkritju motenj med zdravljenjem je potrebno razmisliti o zmanjšanju odmerka ali o prekinitvi zdravljenja.

Bolezni krvi

V obdobju trženja so pri bolnikih, ki so prejeli deferasiroks, poročali o levkopeniji, trombocitopeniji ali pancitopeniji (oziroma o poslabšanju navedenih citopenij) in o poslabšanju anemije. Pri večini teh bolnikov so bile že prej prisotne hematološke bolezni, ki so pogosto povezane z depresijo kostnega mozga, vendar ni mogoče izključiti možnosti, da zdravilo Deferasiroks Teva prispeva k nastopu citopenije ali jo poslabša. Pri bolnikih, pri katerih pride do nepojasnjene citopenije, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja.

Druga stanja

Priporočeno je mesečno spremljanje vrednosti feritina v serumu zaradi ocene bolnikovega odziva na zdravljenje (glejte poglavje 4.2). Če vrednosti feritina v serumu večkrat padejo pod $500 \mu\text{g/l}$ (pri

preobremenitvi z železom zaradi transfuzij) oziroma pod 300 µg/l (pri sindromih talasemije, neodvisnih od transfuzij), je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja.

Izvide meritev vrednosti kreatinina, feritina in transaminaz v serumu je treba beležiti in redno ocenjevati njihove trende.

V dveh kliničnih študijah pri pediatričnih bolnikih, zdravljenih z deferasiromsom do 5 let, vpliva na rast in spolno dozorevanje ni bilo (glejte poglavje 4.8). Vendar pa je pri pediatričnih bolnikih s preobremenitvijo z železom zaradi transfuzij kot splošni previdnostni ukrep treba izmeriti telesno maso in telesno višino ter oceniti spolno dozorevanje pred začetkom zdravljenja in jih nato spremljati v rednih intervalih (vsakih 12 mesecev).

Motnje delovanja srca so znan zaplet pri hudi preobremenitvi z železom. Pri bolnikih s hudo preobremenitvijo z železom je treba med dolgotrajnim zdravljenjem z zdravilom Deferasiroms Teva spremljati delovanje srca.

Disperzibilne tablete vsebujejo laktozo monohidrat. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali hudim pomanjkanjem laktaze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Varnost uporabe deferasiroksa v kombinaciji z drugimi kelatorji železa ni bila dokazana. Zato se ga ne sme uporabljati v kombinaciji z drugimi kelatorji železa (glejte poglavje 4.3).

Medsebojno delovanje s hrano

Pri jemanju deferasiroksa s hrano se je njegova biološka uporabnost zvečala v spremenljivem obsegu. Zato je treba zdravilo Deferasiroms Teva v obliki disperzibilnih tablet jemati na prazen želodec vsaj 30 minut pred zaužitjem hrane, najbolje vsak dan ob istem času (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Zdravila, ki lahko zmanjšajo sistemsko izpostavljenost zdravilu Deferasiroms Teva

Presnova deferasiroksa je odvisna od encimov UGT. V študiji pri zdravih prostovoljcih je sočasna uporaba deferasiroksa (v enkratnem odmerku 30 mg/kg v obliki disperzibilnih tablet) in močnega induktorja UGT rifampicina (v ponavljajočih se odmerkih po 600 mg/dan) povzročila zmanjšano izpostavljenost deferasiromsu za 44 % (90 % IZ: 37 %–51 %). Zato lahko sočasna uporaba zdravila Deferasiroms Teva z močnimi induktorji UGT (kot so rifampicin, karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, ritonavir) zmanjša učinkovitost zdravila Deferasiroms Teva. V obdobju jemanja te kombinacije zdravil in še po njem je treba spremljati bolnikove vrednosti feritina v serumu in po potrebi prilagajati odmere zdravila Deferasiroms Teva.

V mehanistični študiji za določanje stopnje enterohepatičnega kroženja je holestiramin pomembno znižal izpostavljenost deferasiromsu (glejte poglavje 5.2).

Medsebojno delovanje z midazolamom in drugimi zdravili, katerih presnova poteka s CYP3A4

V študiji pri zdravih prostovoljcih je sočasen vnos deferasiroksa v obliki disperzibilnih tablet in midazolama (predstavnik substratov CYP3A4) povzročil zmanjšano izpostavljenost midazolamu za 17 % (90 % IZ: 8 %–26 %). V klinični praksi je ta učinek lahko bolj izrazit. Zato je zaradi možnosti zmanjšane delovanja zdravil potrebna previdnost pri kombiniranju deferasiroksa z učinkovinami, katerih presnova poteka s CYP3A4 (kot so ciklosporin, simvastatin, hormonski kontraceptivi, bepridil in ergotamin).

Medsebojno delovanje z repaglinidom in drugimi zdravili, katerih presnova poteka s CYP2C8

V študiji pri zdravih prostovoljcih je sočasna uporaba deferasiroksa kot zmernega zaviralca CYP2C8 (v odmerku 30 mg/kg dnevno v obliki disperzibilnih tablet) in repaglinida, substrata CYP2C8, danega v enkratnem odmerku 0,5 mg, povečala AUC repaglinida za približno 2,3-krat (90 % IZ: [2,03–2,63])

in povečala njegov C_{max} za približno 1,6-krat (90 % IZ [1,42–1,84]). Ker medsebojnega delovanja pri odmerkih repaglinida nad 0,5 mg niso dokazali, se je treba sočasni uporabi deferasiroksa in repaglinida izogibati. Če je uporaba kombinacije teh dveh zdravil nujna, je treba bolnika skrbno klinično spremljati in mu meriti koncentracijo glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4). Interakcij med deferasiroksom in drugimi substrati CYP2C8, kot je paklitaksel, ni mogoče izključiti.

Medsebojno delovanje s teofilinom in drugimi zdravili, katerih presnova poteka s CYP1A2

V študiji pri zdravih prostovoljcih je sočasna uporaba deferasiroksa kot zaviralca CYP1A2 (v ponavljajočih se odmerkih po 30 mg/kg/dan v obliki disperzibilnih tablet) in substrata CYP1A2 teofilina (v enkratnem odmerku 120 mg) povečala AUC teofilina za 84 % (90 % IZ: 73 % do 95 %). Vpliva na C_{max} enkratnega odmerka ni bilo, pri kroničnem odmerjanju pa je mogoče pričakovati povečanje C_{max} teofilina. Iz tega razloga sočasna uporaba deferasiroksa in teofilina ni priporočena. Če se deferasiroks in teofilin uporabljata sočasno, je treba razmisliti o spremljanju koncentracije teofilina in zmanjšanju odmerka teofilina. Interakcije med deferasiroksom in drugimi substrati CYP1A2 ni mogoče izključiti. Za učinkovine, ki se pretežno presnavljajo s CYP1A2 in imajo majhen terapevtski indeks (kot sta klorzapin in tizanidin), veljajo enaka priporočila kot za teofilin.

Drugi podatki

Sočasna uporaba deferasiroksa in antacidov, ki vsebujejo aluminij, ni bila uradno preučena. Čeprav ima deferasiroks manjšo afiniteto do aluminija kot do železa, ni priporočljivo jemati tablet z deferasiroksom sočasno z antacidi, ki vsebujejo aluminij.

Sočasna uporaba deferasiroksa z učinkovinami, za katere je znano, da lahko povzročajo ulkuse, kot so nesteroidna protivnetna zdravila (vključno z velikimi odmerki acetilsalicilne kisline), kortikosteroidi ali peroralni difosfonati, lahko poveča tveganje za gastrointestinalno toksičnost (glejte poglavje 4.4). Sočasna uporaba deferasiroksa z antikoagulanti lahko tudi poveča tveganje za gastrointestinalne krvavitve. Pri uporabi deferasiroksa v kombinaciji z navedenimi učinkovinami je treba bolnike natančno klinično pregledovati.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Za deferasiroks ni na voljo kliničnih podatkov o izpostavljenosti zdravilu v času nosečnosti. Študije na živalih so pokazale določen vpliv na sposobnost razmnoževanja pri odmerkih, ki so bili toksični za mater (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano.

Iz varnostnih razlogov je priporočljivo, da se zdravila Deferasiroks Teva med nosečnostjo ne uporablja, razen če je to nujno potrebno.

Zdravilo Deferasiroks Teva lahko zmanjša učinkovitost hormonskih kontraceptivov (glejte poglavje 4.5). Priporočeno je, da ženske v rodni dobi v času uporabe zdravila Deferasiroks Teva uporabljajo dodatne ali druge nehormonske metode kontracepcije.

Dojenje

V študijah na živalih se je pokazalo, da se deferasiroks hitro in v veliki meri izloča v materino mleko. Učinka na mladiče niso opazili. Ni znano, ali se deferasiroks izloča v človeško mleko. Dojenje v času jemanja zdravila Deferasiroks Teva ni priporočljivo.

Plodnost

Podatkov o vplivu na plodnost pri človeku ni na voljo. Na živalih niso ugotovili nobenih neželenih učinkov na plodnost samcev ali samic (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Deferasiroks Teva ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolniki, pri katerih pride do občasnega neželenega učinka omotice, morajo biti pri vožnji in upravljanju s stroji previdni (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki, poročani med kroničnim zdravljenjem z deferasiroksom v obliki disperzibilnih tablet pri odraslih in pediatričnih bolnikih, vključujejo gastrointestinalne motnje (predvsem navzeo, bruhanje, diarejo ali bolečino v trebuhu) in kožni izpuščaj. O diareji poročajo pogosteje pri pediatričnih bolnikih, starih od 2 do 5 let in pri starejših. Ti učinki so odvisni od odmerka, večinoma so blagi do zmerni, v glavnem prehodnega značaja in večinoma izzvenijo tudi ob nadaljevanju zdravljenja.

V kliničnih študijah je pri približno 36 % bolnikov prišlo do od odmerka odvisne povečane koncentracije kreatinina v serumu, čeprav je ta večinoma ostala v mejah normalnih vrednosti. V prvem letu zdravljenja so tako pri pediatričnih kot pri odraslih bolnikih z beta talasemijo in s preobremenitvijo z železom opazili zmanjšanje povprečne vrednosti očistka kreatinina, vendar se po podatkih te vrednosti v nadaljnjih letih zdravljenja ne zmanjšujejo več. Poročali so o zvišanju vrednosti jetrnih aminotransferaz. Zaradi varnosti je priporočljivo pripraviti razpored določanja ledvičnih in jetrnih parametrov. Občasno pride do težav s sluhom (slabšanje sluha) in vidom (motnost leče), zato so priporočeni vsakoletni pregledi (glejte poglavje 4.4).

Tabelaričen prikaz neželenih učinkov

Neželeni učinki so spodaj razvrščeni po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 4

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
neznana pogostnost:	pancitopenija ¹ , trombocitopenija ¹ , poslabšanje anemije ¹ , nevtropenija ¹
Bolezni imunskega sistema	
neznana pogostnost:	preobčutljivostne reakcije (med drugim anafilaktične reakcije in angioedem) ¹
Presnovne in prehranske motnje	
neznana pogostnost:	metabolična acidoza ¹
Psihiatrične motnje	
občasni:	tesnoba, motnje spanja
Bolezni živčevja	
pogosti:	glavobol
občasni:	omotica
Očesne bolezni	
občasni:	katarakta, makulopatija
redki:	optični nevritis
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
občasni:	gluhost
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
občasni:	bolečina v grlu
Bolezni prebavil	
pogosti:	diareja, zaprtost, bruhanje, navzea, bolečina v trebuhu, napenjanje v trebuhu, dispepsija
občasni:	gastrointestinalne krvavitve, želodčni ulkus (vključno s številnimi ulkusi), ulkus dvanajstnika, vnetje želodčne sluznice

redki:	vnetje požiralnika
neznana pogostnost:	perforacija prebavil ¹ , akutni pankreatitis ¹
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
pogosti:	zvišane vrednosti transaminaz
občasni:	hepatitis, žolčni kamni
neznana pogostnost:	odpoved jeter ¹
Bolezni kože in podkožja	
pogosti:	izpuščaj, srbenje
občasni:	motnje pigmentacije
neznana pogostnost:	Stevens-Johnsonov sindrom ¹ , preobčutljivostni vaskulitis ¹ , urtikarija ¹ , multiformni eritem ¹ , alopecija ¹ , toksična epidermalna nekroliza (TEN) ¹
Bolezni sečil	
zelo pogosti:	povečana koncentracija kreatinina v krvi
pogosti:	proteinurija
občasni:	bolezen ledvičnih tubulov (pridobljeni Fanconijev sindrom), glikozurija
neznana pogostnost:	akutna ledvična odpoved ¹ , tubulointersticijski nefritis ¹ , ledvični kamni, renalna tubularna nekroza ¹
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
občasni:	zvišana telesna temperatura, edemi, utrujenost

¹ neželeni učinki, o katerih so poročali v obdobju trženja. Izhajajo iz spontanah poročil, pri katerih ni vedno mogoče zanesljivo določiti pogostnosti ali vzročne povezave z izpostavljenostjo zdravilu.

Opis izbranih neželenih učinkov

O žolčnih kamnih in z njimi povezanimi boleznimi žolčnika in žolčevodov so poročali pri približno 2 % bolnikov. Pri 2 % bolnikov so poročali o zvišanju vrednosti jetrnih transaminaz. Zvišanja vrednosti transaminaz, ki so bila večja od 10-kratne zgornje meje normalne vrednosti in so kazala na hepatitis, so bila občasna (0,3 %). V obdobju trženja so pri bolnikih, posebno pri tistih z obstoječo cirozo jeter, ki so se zdravili z deferasirom v obliki disperzibilnih tablet, poročali o odpovedi jeter, ki se je včasih končala s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.4). V obdobju trženja zdravila so poročali o pojavu metabolne acidoze. Večina teh bolnikov je imela okvaro ledvic, renalno tubulopatijo (Fanconijev sindrom), diarejo ali stanja, pri katerih je nastanek kislinsko-baznega neravnovesja znan zaplet (glejte poglavje 4.4). Opazili so tudi primere hudega akutnega pankreatitisa brez dokumentiranih predhodnih boleznih žolčevodov. Kot pri drugih vrstah zdravljenja s kelatorji železa, so tudi pri bolnikih, zdravljenih z deferasirom, občasno opazili izgubo sluha za visoke frekvence in motnost leče (zgodnja katarakta) (glejte poglavje 4.4).

Očistek kreatinina pri preobremenitvi z železom zaradi transfuzij krvi

V retrospektivni metaanalizi podatkov 2102 odraslih in pediatričnih bolnikov z beta talasemijo in s preobremenitvijo z železom zaradi transfuzij krvi, ki so jih zdravili z deferasirom v obliki disperzibilnih tablet v okviru dveh randomiziranih kliničnih študij in štirih odprtih študij s trajanjem zdravljenja do pet let, so v prvem letu zdravljenja pri odraslih bolnikih opazili zmanjšanje povprečne vrednosti očistka kreatinina za 13,2 % (95 % IZ: -14,4 % do -12,1 %; n=935), pri pediatričnih bolnikih pa za 9,9 % (95 % IZ: -11,1 % do -8,6 %; n=1142). Pri 250 bolnikih, ki so jih spremljali do pet let, v naslednjih letih niso opazili nadaljnjega zmanjšanja povprečne vrednosti očistka kreatinina.

Klinične študije pri bolnikih s sindromi talasemije, neodvisnimi od transfuzij

V enoletni študiji pri bolnikih, ki imajo sindrome talasemije, neodvisne od transfuzij in preobremenitev z železom (prejemali so disperzibilne tablete v odmerku 10 mg/kg/dan) so bili najbolj pogosti s študijskim zdravilom povezani neželeni dogodki diareja (9,1 %), izpuščaj (9,1 %) in navzea (7,3 %). O nenormalni koncentraciji kreatinina v serumu so poročali pri 5,5 % bolnikov, o nenormalni vrednosti očistka kreatinina pa pri 1,8 % bolnikov. O zvišanih vrednostih jetrnih aminotransferaz, ki so presegle 2-kratnik izhodiščne vrednosti in 5-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti, so poročali pri 1,8 % bolnikov.

Pediatrična populacija

V dveh kliničnih študijah pri pediatričnih bolnikih, zdravljenih z deferasiromsom do 5 let, vpliva na rast in spolno dozorevanje ni bilo (glejte poglavje 4.4).

Pri pediatričnih bolnikih, starih od 2 do 5 let, so pogosteje poročali o diareji kot pri starejših bolnikih.

O renalni tubulopatiji so poročali večinoma pri otrocih in mladostnikih, ki so deferasiroms prejeli zaradi beta talasemije. Po poročilih iz obdobja trženja zdravila je do primerov metabolne acidoze v velikem deležu prišlo pri otrocih s Fanconijevim sindromom.

Poročali so o akutnem pankreatitisu, zlasti pri otrocih in mladostnikih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Poročali so o primerih prevelikega odmerjanja (nekaj tednov z odmerki, ki so 2 do 3-krat presegali predpisani odmerek). V enem primeru je to povzročilo subklinični hepatitis, ki je po prekinitvi zdravljenja izzvenel brez dolgoročnih posledic. Pri bolnikih s talasemijo in preobremenitvijo z železom so enkratni odmerki 80 mg/kg deferasiromsa v obliki disperzibilnih tablet povzročili blago navzeo in diarejo.

Akutni znaki prevelikega odmerjanja lahko vključujejo navzeo, bruhanje, glavobol in diarejo. Preveliko odmerjanje je mogoče zdraviti s spodbujanjem bruhanja ali z izpiranjem želodca in s simptomatskim zdravljenjem.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Kelirajoča sredstva za zdravljenje akutnih zastrupitev z železom, oznaka ATC: V03AC03

Mehanizem delovanja

Deferasiroms je peroralno aktiven kelator, ki je visoko selektiven za trovalentno železo (III). Je trovalenten ligand, ki veže železo z visoko afiniteto v razmerju 2:1. Deferasiroms pospešuje izločanje železa iz organizma, prvenstveno z blatom. Deferasiroms ima nizko afiniteto do cinka in bakra in ne povzroča trajno nizkih serumskih vrednosti teh kovin.

Farmakodinamični učinki

V presnovni študiji ravnovesja železa je pri odraslih bolnikih s talasemijo in preobremenitvijo z železom deferasiroms dnevni odmerek v obliki disperzibilnih tablet 10 mg/kg povzročil povprečno neto izločanje 0,119 mg Fe/kg telesne mase/dan, odmerek 20 mg/kg 0,329 mg Fe/kg telesne mase/dan in odmerek 40 mg/kg 0,445 mg Fe/kg telesne mase/dan.

Klinična učinkovitost in varnost

Klinične študije za vrednotenje učinkovitosti so bile izvedene z deferasiromsom v obliki disperzibilnih tablet.

Deferasiroms so raziskovali pri 411 odraslih (starih 16 let ali več) in 292 pediatričnih bolnikih (starih od 2 do < 16 let) s kronično preobremenitvijo z železom zaradi transfuzij krvi. Od pediatričnih

bolnikov jih je bilo 52 starih od 2 do 5 let. Osnovne bolezni, zaradi katerih so bile potrebne transfuzije, so vključevale beta talasemijo, srpastocelično anemijo in druge prirojene in pridobljene anemije (mielodisplastični sindrom, Diamond-Blackfan sindrom, aplastično anemijo in druge zelo redke anemije).

Pri odraslih in pediatričnih bolnikih z beta talasemijo in s pogostimi transfuzijami je vsakodnevno zdravljenje z deferasirom v obliki disperzibilnih tablet z odmerki 20 in 30 mg/kg v obdobju enega leta povzročilo zmanjšanje kazalcev celotnega železa v organizmu: koncentracija železa v jetrih se je zmanjšala v povprečju za približno $-0,4$ oziroma $-8,9$ mg Fe/g jeter (suhe mase bioptičnega materiala), vrednost feritina v serumu pa se je v povprečju zmanjšala za približno -36 oziroma -926 $\mu\text{g/l}$. Pri enakih odmerkih je bilo razmerje med izločanjem in privzemom železa 1,02 (kar kaže na neto ravnovesje železa) oziroma 1,67 (kar kaže na neto odstranjevanje železa). Deferasirom je povzročil podobne odzive tudi pri bolnikih z drugimi anemijami in s preobremenitvijo z železom. Dnevni odmerek 10 mg/kg (v obliki disperzibilnih tablet) v obdobju enega leta je lahko vzdrževal koncentraciji železa v jetrih in feritina v serumu ter vzpostavil neto ravnovesje železa pri bolnikih, ki so poredko prejeli transfuzije ali so prejeli izmenjalne transfuzije. Vrednost feritina v serumu, ki so jo spremljali mesečno, je odražala spremembe v koncentraciji železa v jetrih, kar nakazuje, da se lahko trende vrednosti feritina v serumu uporabi za spremljanje odziva na zdravljenje. Omejeni klinični podatki (29 bolnikov z normalnim delovanjem srca ob izhodišču), pridobljeni z magnetnoresonančnim slikanjem (MRI), kažejo, da zdravljenje z deferasirom v odmerku 10–30 mg/kg/dan (v obliki disperzibilnih tablet) v obdobju 1 leta lahko zmanjša tudi koncentracije železa v srcu (v povprečju se je MRI T2* podaljšal z 18,3 na 23,0 milisekunde).

Osnovna analiza podatkov ključne primerjalne študije pri 586 bolnikih z beta talasemijo in s preobremenitvijo z železom zaradi transfuzij ni dokazala neinferiornosti deferasiroma v obliki disperzibilnih tablet v primerjavi z deferoksaminom v analizi celotne populacije bolnikov. Naknadna analiza te študije pa je pokazala, da so bili kriteriji za neinferiornost doseženi pri podskupini bolnikov s koncentracijo železa v jetrih ≥ 7 mg Fe/g suhe mase, zdravljeni pa so bili bodisi z deferasirom v obliki disperzibilnih tablet (20 in 30 mg/kg) ali deferoksaminom (35 do ≥ 50 mg/kg). Pri bolnikih s koncentracijo železa v jetrih < 7 mg Fe/g suhe mase, zdravljenih bodisi z deferasirom v obliki disperzibilnih tablet (5 in 10 mg/kg) ali deferoksaminom (20 do 35 mg/kg) pa neinferiornost ni bila ugotovljena zaradi neravnovesja v odmerjanju obeh kelatorjev. Do te neravnovesja je prišlo zato, ker so bolnikom, ki so že pred študijo jemali deferoksamin, dovolili obdržati enak odmerek v študiji, čeprav je bil večji kot ga je sicer določal protokol. V to ključno študijo je bilo vključenih 56 bolnikov mlajših od 6 let, od teh jih je 28 prejelo deferasirom v obliki disperzibilnih tablet.

Glede na predklinične in klinične študije kaže, da je deferasirom v obliki disperzibilnih tablet lahko prav tako učinkovit kot deferoksamin v razmerju odmerkov 2:1 (to je odmerek deferasiroma v obliki disperzibilnih tablet, ki je številčno enak polovici odmerka deferoksamina). Vendar pa tega priporočila za odmerjanje niso prospektivno ocenili v kliničnih študijah.

Poleg tega je pri bolnikih s koncentracijo železa v jetrih ≥ 7 mg Fe/g suhe mase in z različnimi redkimi vrstami anemije ali s srpastocelično anemijo deferasirom v obliki disperzibilnih tablet, v odmerkih do 20 in 30 mg/kg, povzročil primerljivo zmanjšanje koncentracije železa v jetrih in feritina v serumu v primerjavi z bolniki z beta talasemijo.

V 5-letni opazovalni študiji, v kateri je deferasirom prejelo 267 otrok, starih od 2 do < 6 let (pri vključitvi) in so imeli transfuzijsko hemosiderozo, ni bilo klinično pomembnih razlik v profilih varnosti in prenašanja deferasiroma med pediatričnimi bolniki, starimi od 2 do < 6 let in celotno populacijo odraslih ter starejših pediatričnih bolnikov. To vključuje tudi podobno pogostnost povečanj vrednosti kreatinina v serumu za > 33 % in preko zgornje meje normalnih vrednosti na ≥ 2 zaporednih obiskih (3,1 %) in podobno pogostnost povečanja vrednosti alanin aminotransferaze (ALT) na več kot 5-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti (4,3 %). O enkratnem povečanju vrednosti alanin aminotransferaze so poročali pri 20,0 %, o enkratnem povečanju vrednosti aspartat aminotransferaze pa pri 8,3 % od 145 bolnikov, ki so v celoti zaključili študijo.

V študiji za oceno varnosti uporabe deferoksamina v obliki filmsko obloženih tablet in disperzibilnih tablet so 173 odraslih in pediatričnih bolnikov s talasemijo, odvisno od transfuzij ali z mielodisplastičnim sindromom zdravili 24 tednov. Pri uporabi filmsko obloženih tablet in disperzibilnih tablet so opazili primerljiv varnostni profil.

Pri bolnikih s sindromi talasemije, neodvisnimi od transfuzij in preobremenitvijo z železom, so ocenjevali zdravljenje z deferasiroksom v obliki disperzibilnih tablet v enoletni, randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji. Študija je primerjala učinkovitost dveh različnih shem zdravljenja z deferasiroksom v obliki disperzibilnih tablet (začetni odmerki so bili 5 in 10 mg/kg/dan, v vsaki skupini pa je bilo 55 bolnikov) ter primerjalno s placebom (56 bolnikov). V študijo je bilo vključenih 145 odraslih in 21 pediatričnih bolnikov. Primarni parameter učinkovitosti je bila sprememba koncentracije železa v jetrih od izhodiščne vrednosti po 12 mesecih študije. Eden izmed sekundarnih parametrov učinkovitosti je bila sprememba vrednosti feritina v serumu med izhodiščno vrednostjo in zadnjo četrtino študije. Pri začetnem odmerku 10 mg/kg/dan je deferasiroks v obliki disperzibilnih tablet povzročil zmanjšanje vrednosti kazalcev celotnega železa v telesu. Koncentracija železa v jetrih se je v povprečju zmanjšala za 3,80 mg Fe/g suhe mase pri bolnikih, ki so prejeli deferasiroks v obliki disperzibilnih tablet (z začetnim odmerkom 10 mg/kg/dan) in se povečala za 0,38 mg Fe/g suhe mase pri bolnikih, ki so prejeli placebo ($p < 0,001$). Koncentracija feritina se je v povprečju zmanjšala za 222,0 $\mu\text{g/l}$ pri bolnikih, ki so prejeli deferasiroks v obliki disperzibilnih tablet (z začetnim odmerkom 10 mg/kg/dan) in se povečala za 115 $\mu\text{g/l}$ pri bolnikih, ki so prejeli placebo ($p < 0,001$).

Evropska agencija za zdravila je odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij za referenčno zdravilo, ki vsebuje deferasiroks za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje kronične preobremenitve z železom, kjer je potrebna kelacijska terapija (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Deferasiroks (v obliki disperzibilnih tablet) se po zaužitju absorbira do največje koncentracije v plazmi (t_{max}) v medianem času približno 1,5 do 4 ure. Absolutna biološka uporabnost (AUC) deferasiroksa (v obliki disperzibilnih tablet) je okrog 70 % v primerjavi z intravenskim odmerkom. Ob sočasnem zaužitju z maščobami bogatega zajtrka (vsebnost maščob > 50 % kalorij) se je celotna izpostavljenost (AUC) približno podvojila, ob sočasnem zaužitju standardnega zajtrka pa se je povečala za okrog 50 %. Pri zaužitju deferasiroksa 30 minut pred obroki z normalno ali visoko vsebnostjo maščob, se je njegova biološka razpoložljivost (AUC) zmerno (približno 13–25 %) povečala.

Porazdelitev

Deferasiroks se v veliki meri (99 %) veže na proteine v plazmi, skoraj izključno na serumske albumine. Ima majhen volumen porazdelitve, približno 14 litrov pri odraslih.

Biotransformacija

Glavna metabolična pot deferasiroksa je glukuronidacija, ki ji sledi izločanje z žolcem. Z veliko verjetnostjo se glukuronidi v črevesu dekonjugirajo in nato ponovno absorbirajo (enterohepatična cirkulacija): v študiji pri zdravih prostovoljcih je uporaba holestiramina po enkratnem odmerku deferasiroksa povzročila 45 % zmanjšanje izpostavljenosti deferasiroksu (AUC).

Glukuronidacija deferasiroksa poteka predvsem z UGT1A1, manj pa z UGT1A3. Presnova deferasiroksa, ki se katalizira s CYP450 (oksidativno), je pri ljudeh manjša (približno 8%). *In vitro* niso opazili inhibicije presnove deferasiroksa z hidroksiureo.

Izločanje

Deferasiroks in njegovi presnovki se pretežno izločajo z blatom (84 % odmerka). Izločanje deferasiroksa in njegovih presnovkov preko ledvic je le minimalno (8 % odmerka). Povprečen

razpolovni čas izločanja ($t_{1/2}$) je bil med 8 in 16 urami. V izločanje deferasiroksa z žolčem sta vključena prenašalca MRP2 in MXR (BCRP).

Linearnost/nelinearnost

C_{max} in AUC_{0-24h} deferasiroksa naraščata približno linearno z odmerkom v pogojih dinamičnega ravnovesja. Po večkratnem odmerjanju se je izpostavljenost povečala za akumulacijski faktor 1,3 do 2,3.

Posebnosti pri bolnikih

Pediatrični bolniki

Celotna izpostavljenost deferasiroksu po enkratnem in po večkratnih odmerkih je bila pri mladostnikih (12 do ≤ 17 let) in otrocih (2 do < 12 let) nižja kot pri odraslih bolnikih. Pri otrocih mlajših od 6 let, je bila izpostavljenost približno 50 % nižja kot pri odraslih. Kliničnih posledic zaradi tega ni pričakovati, ker se odmerjanje individualno prilagaja glede na odziv.

Spol

Ženske imajo zmerno nižji navidezni očistek (za 17,5 %) deferasiroksa v primerjavi z moškimi. Kliničnih posledic zaradi tega ni pričakovati, ker se odmerjanje individualno prilagaja glede na odziv.

Starejši bolniki

Farmakokinetika deferasiroksa pri starejših bolnikih (starih 65 let ali več) ni bila preučena.

Okvara ledvic ali jeter

Farmakokinetika deferasiroksa pri bolnikih z okvaro ledvic ni bila preučena. Vrednosti jetrnih transaminaz do 5-kratnika zgornje meje normalnega okvira niso vplivale na farmakokinetiko deferasiroksa.

V klinični študiji z enkratnimi odmerki 20 mg/kg deferasiroksa v obliki disperzibilnih tablet je bila pri bolnikih z blago okvaro jeter (Child-Pugh razreda A) povprečna izpostavljenost za 16 % večja kot pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter, pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh razreda B) pa je bila večja za 76 %. Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter je bila povprečna C_{max} deferasiroksa višja za 22 %. Pri enem bolniku s hudo okvaro jeter (Child-Pugh razreda C) je bila izpostavljenost 2,8-krat večja (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti ali kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Glavne ugotovitve so predvsem toksičnost za ledvice in motnost leče (katarakto). Podobne ugotovitve so opazili pri novorojenih in mladih živalih. Zdi se, da je do toksičnosti za ledvice prišlo predvsem zaradi pomanjkanja železa pri živalih, ki predhodno niso bile preobremenjene z železom.

Testi genotoksičnosti *in vitro* so bili negativni (Amesov test, test kromosomskih aberacij), medtem ko je deferasiroks v smrtonosnih odmerkih *in vivo* povzročil tvorbo mikronukleusov v kostnem mozgu, ne pa v jetrih pri podganah, ki niso bile obremenjene z železom. Takih učinkov pa ni bilo pri podganah, ki so bile predhodno obremenjene z železom. Deferasiroks ni bil karcinogen, ko so ga uporabili pri podganah v 2-letni študiji in transgenskih p53+/- heterozigotnih miših v 6-mesečni študiji.

Možnost za toksičen vpliv na sposobnost razmnoževanja so ocenjevali na podganah in kuncih. Deferasiroks ni bil teratogen, je pa povzročil povečano pogostnost skeletnih sprememb in mrtvorojenih mladičev pri podganah v velikih odmerkih, ki so bili zelo toksični za matere, ki niso

bile preobremenjene z železom. Drugih učinkov na plodnost ali sposobnost razmnoževanja deferasiroks ni povzročil.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza
krospovidon tipa A
povidon K30
natrijev lavrilsulfat
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Raztapljanje v gaziranih pijačah ali mleku zaradi penjenja oziroma počasnega raztapljanja ni priporočljivo.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje tega zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

125 mg in 250 mg:

PVC/PE/PVDC/PE/PVC-aluminijevi pretisni omoti, ki vsebujejo 28, 28 x 1, 30, 30 x 1, 84, 84 x 1, 98 in 98 x 1 disperzibilnih tablet.

500 mg:

PVC/PE/PVDC/PE/PVC-aluminijevi pretisni omoti, ki vsebujejo 28, 28 x 1, 30, 30 x 1, 84, 84 x 1, 98, 98 x 1 in 294 (3 x 98) disperzibilnih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/17/02411/001-025

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 23.11.2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

12.09.2017