

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

DEFERASIROKS SANDOZ 90 mg filmsko obložene tablete
 DEFERASIROKS SANDOZ 180 mg filmsko obložene tablete
 DEFERASIROKS SANDOZ 360 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

DEFERASIROKS SANDOZ 90 mg filmsko obložene tablete
 Ena filmsko obložena tableta vsebuje 90 mg deferasiroksa.

DEFERASIROKS SANDOZ 180 mg filmsko obložene tablete
 Ena filmsko obložena tableta vsebuje 180 mg deferasiroksa.

DEFERASIROKS SANDOZ 360 mg filmsko obložene tablete
 Ena filmsko obložena tableta vsebuje 360 mg deferasiroksa.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Deferasiroks Sandoz 90 mg filmsko obložene tablete:

Svetlo modre, ovalne, bikonveksne filmsko obložene tablete z zaobljenimi robovi, brez zareze, z vtisnjeno oznako "NVR" na eni strani in "90" rahlo na zgornji strani med dvema vtisnjenima krivima črtama na drugi strani.

Dimenzije: približno 10,7 mm x 4,2 mm.

Deferasiroks Sandoz 180 mg filmsko obložene tablete:

Srednje modre, ovalne, bikonveksne filmsko obložene tablete z zaobljenimi robovi, brez zareze, z vtisnjeno oznako "NVR" na eni strani in "180" rahlo na zgornji strani med dvema vtisnjenima krivima črtama na drugi strani.

Dimenzije: približno 14 mm x 5,5 mm.

Deferasiroks Sandoz 360 mg filmsko obložene tablete:

Temno modre, ovalne, bikonveksne filmsko obložene tablete z zaobljenimi robovi, brez zareze, z vtisnjeno oznako "NVR" na eni strani in "360" rahlo na zgornji strani med dvema vtisnjenima krivima črtama na drugi strani.

Dimenzije: približno 17 mm x 6,7 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo DEFERASIROKS SANDOZ 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 SANDOZ 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 SANDOZ je indicirano tudi za zdravljenje kronične preobremenitve z železom, ko je zdravljenje z deferoksaminom kontraindicirano ali neprimerno pri bolnikih, ki potrebujejo zdravljenje s kelacijo železa in so stari 10 let ali več ter imajo katerega od sindromov talasemije, neodvisnih od transfuzij.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom DEFERASIROKS SANDOZ 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 približno 20 enot (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 $\mu\text{g/l}$). Odmerke (v mg/kg) je treba izračunati in zaokrožiti na najbližjo vrednost jakosti tablete.

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

Pri vseh bolnikih je pri terapiji s kelacijo železa potrebna previdnost, da se čim bolj zmanjša tveganje za prekomerno kelacijo (glejte poglavje 4.4).

Deferasiroks v obliki filmsko obloženih tablet ima večjo biološko uporabnost v primerjavi z deferasiroksom v obliki disperzibilnih tablet (glejte poglavje 5.2). V primeru prehoda z disperzibilnih tablet na filmsko obložene tablete, mora biti odmerek pri filmsko obloženih tabletah za 30 % nižji od prejšnjega odmerka v obliki disperzibilnih tablet, in sicer naj bo odmerek zaokrožen na najbližjo jakost cele tablete.

V spodnji preglednici so prikazani ustrezni odmerki za različnefarmaceutske oblike.

Preglednica 1: Priporočeni odmerki pri preobremenitvi z železom zaradi transfuzij

filmsko obložene tablete / zrnca	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 enote/mesec pri odraslem)	
	7 mg/kg/dan	10 mg/kg/dan	< 7 ml/kg/mesec koncentriranih eritrocitov (približno < 2 enoti/mesec pri odraslem)	
za bolnike, ki so dobro urejeni z deferoksaminom	ena tretjina vrednosti odmerka deferoksamina	polovica vrednosti odmerka deferoksamina		
spremljanje				enkrat na mesec
okvir ciljnih vrednosti				500 µg/l - 1.000 µg/l
koraki za prilagajanje (vsakih 3-6 mesecev)	zvečevanje			> 2.500 µg/l
	3,5 - 7 mg/kg/dan do 28 mg/kg/dan	5 - 10 mg/kg/dan do 40 mg/kg/dan		
	zmanjševanje			< 2.500 µg/l
	3,5 - 7 mg/kg/dan pri bolnikih, ki prejemajo odmerke > 21 mg/kg/dan	5 - 10 mg/kg/dan pri bolnikih, ki prejemajo odmerke > 30 mg/kg/dan		
	- ko je dosežen cilj zdravljenja			500 µg/l - 1.000 µg/l
največji odmerki	28 mg/kg/dan	40 mg/kg/dan		
razmislek o prekinitvi zdravljenja				< 500 µg/l

Začetni odmerki

Priporočeni začetni dnevni odmerek zdravila DEFERASIROKS SANDOZ v obliki filmsko obloženih tablet je 14 mg/kg telesne mase.

Začetni dnevni odmerek 21 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 7 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, ki so ob zdravljenju z deferoksaminom že dobro urejeni, je lahko primeren začetni odmerek zdravila DEFERASIROKS SANDOZ v obliki filmsko obloženih tablet številčno enak eni tretjini 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 14 mg/kg/dan zdravila DEFERASIROKS SANDOZ v obliki filmsko obloženih tablet). Če to pomeni dnevni odmerek, ki bi bil nižji od 14 mg/kg telesne mase, je treba spremljati bolnikov odziv in v primerih, ko ne pride do zadostne učinkovitosti, razmisliti o zvišanju odmerka (glejte poglavje 5.1).

Prilagajanje odmerka

Priporočeno je spremljanje vrednosti feritina v serumu vsak mesec in prilagajanje odmerka zdravila DEFERASIROKS SANDOZ po potrebi vsakih 3 do 6 mesecev glede na trend vrednosti feritina v serumu. Prilagajanje odmerka lahko poteka v korakih po 3,5 mg/kg do 7 mg/kg, prirediti jih je potrebno odzivu in ciljem zdravljenja posameznega bolnika (vzdrževanje ali zmanjševanje obremenitve z železom). Pri bolnikih, ki niso ustrezno urejeni ob zdravljenju z odmerkom 21 mg/kg (pri katerih na primer koncentracija feritina v serumu vztraja nad 2.500 µg/l in ne kaže trenda zniževanja s časom), je mogoče razmisliti o uporabi odmerkov do 28 mg/kg. Zaenkrat še ni na voljo veliko podatkov iz izvedenih kliničnih študij o dolgoročni učinkovitosti in varnosti deferasiroksa v obliki disperzibilnih tablet v odmerkih nad 30 mg/kg (264 bolnikov so spremljali povprečno 1 leto po postopnem zviševanju odmerka). Če je bolnik s hemosiderozo zelo slabo urejen ob zdravljenju z odmerki do 21 mg/kg, morda tudi z nadaljnjim zviševanjem odmerka (do največ 28 mg/kg) ne bo prišlo do zadovoljive urejenosti in bo treba pretehtati možnosti drugih načinov zdravljenja. Če bolnik pri zdravljenju z odmerki nad 21 mg/kg ni zadovoljivo urejen, ne sme vztrajati pri zdravljenju s takimi odmerki, ampak je treba, kadar je le mogoče, pretehtati možnosti drugih načinov zdravljenja. Odmerki nad 28 mg/kg niso priporočljivi, saj je na voljo le malo izkušenj z odmerki nad to vrednostjo (glejte poglavje 5.1).

Ko bolniki, ki se zdravijo z odmerki nad 21 mg/kg, dosežejo urejenost (na primer koncentracijo feritina v serumu vztrajno pod 2.500 µg/l skupaj s trendom zniževanja s časom), je treba razmisliti o postopnem zniževanju odmerka v korakih po 3,5 mg/kg do 7 mg/kg. Pri bolnikih, pri katerih je koncentracija feritina dosegla ciljno vrednost (običajno med 500 µg/l in 1.000 µg/l), je treba razmisliti o postopnem zniževanju odmerka v korakih po 3,5 mg/kg do 7 mg/kg, da bi koncentracijo feritina v serumu lahko obdržali v okviru ciljnih vrednosti in čim bolj zmanjšali tveganje za prekomerno kelacijo. 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

Zdravljenje s kelacijo železa je primerno uvesti samo v primeru dokazane preobremenitve z železom (pri koncentraciji železa v jetrih ≥ 5 mg Fe/g suhe teže oziroma pri koncentraciji feritina v serumu ves čas > 800 µg/l). Merjenje koncentracije železa v jetrih je metoda izbora pri določanju preobremenitve z železom in jo je treba uporabljati, če je le na razpolago. Pri vseh bolnikih je pri terapiji s kelacijo železa potrebna previdnost, da se čim bolj zmanjša tveganje za prekomerno kelacijo (glejte poglavje 4.4).

Zdravilo DEFERASIROKS SANDOZ filmsko obložene tablete imajo večjo biološko uporabnost v primerjavi z zdravilom DEFERASIROKS SANDOZ disperzibilne tablete (glejte poglavje 5.2). V primeru

prehoda z disperzibilnih tablet na filmsko obložene tablete, mora biti odmerek pri filmsko obloženih tabletah za 30 % nižji od prejšnjega odmerka v obliki disperzibilnih tablet, in sicer naj bo odmerek zaokrožen na najbližjo jakost cele tablete.

V spodnji preglednici so prikazani ustrezni odmerki za različne farmacevtske oblike.

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

	filmsko obložene tablete / zrnca	disperzibilne tablete	koncentracija železa v jetrih*	feritin v serumu
začetni odmerek	7 mg/kg/dan	10 mg/kg/dan	≥ 5 mg Fe/g suhe teže	ali > 800 $\mu\text{g/l}$
spremljanje				enkrat na mesec
koraki za prilagajanje (vsakih 3-6 mesecev)	zvečevanje		≥ 7 mg Fe/g suhe teže	ali > 2.000 $\mu\text{g/l}$
	3,5 - 7 mg/kg/dan	5 - 10 mg/kg/dan		
	zmanjševanje		< 7 mg Fe/g suhe teže	ali ≤ 2.000 $\mu\text{g/l}$
	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		
	pri odraslih pri pediatričnih bolnikih		ni ocenjeno	in ≤ 2.000 $\mu\text{g/l}$
prekinitev zdravljenja			< 3 mg Fe/g suhe teže	ali < 300 $\mu\text{g/l}$
ponovna uvedba zdravljenja	ni priporočeno			

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

Začetni odmerek

Pri bolnikih, ki imajo katerega od sindromov talasemije, neodvisnih od transfuzij, je priporočen začetni odmerek zdravila DEFERASIROKS SANDOZ v obliki filmsko obloženih tablet 7 mg/kg telesne mase.

Prilagajanje odmerka

Za oceno bolnikovega odziva na zdravljenje in za zmanjšanje tveganja za prekomerno kelacijo je priporočeno vrednost feritina v serumu spremljati vsak mesec (glejte poglavje 4.4). Po vsakih 3 do 6 mesecih zdravljenja je treba razmisliti o zvišanju odmerka v korakih po 3,5 mg/kg do 7 mg/kg, če je pri bolniku koncentracija železa v jetrih ≥ 7 mg Fe/g suhe teže oziroma ima koncentracijo feritina v serumu ves čas > 2.000 $\mu\text{g/l}$ in ta ne kaže trenda zniževanja, bolnik pa zdravilo dobro prenaša. Uporaba odmerkov nad 14 mg/kg ni priporočljiva, saj z odmerki, ki presegajo navedeno vrednost, ni nobenih izkušenj pri bolnikih, ki imajo katerega od sindromov talasemije, neodvisnih od transfuzij.

Pri bolnikih brez izmerjene koncentracije železa v jetrih in s koncentracijo feritina v serumu ≤ 2.000 $\mu\text{g/l}$ odmerek ne sme preseči 7 mg/kg.

Bolnikom, ki ste jim odmerek zvišali na > 7 mg/kg, je priporočljivo odmerek znižati na 7 mg/kg ali manj, če se jim koncentracija železa v jetrih zniža pod 7 mg Fe/g suhe teže ali imajo koncentracijo feritina v serumu ≤ 2.000 $\mu\text{g/l}$.

Prekinitev zdravljenja

Ko bolnik doseže zadovoljivo raven železa v telesu (koncentracijo železa v jetrih < 3 mg Fe/g suhe teže 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 zatem, ko so dosegli zadovoljivo raven železa v telesu, ni nobenih podatkov, zato ponovnega zdravljenja ne priporočamo.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki (stari ≥ 65 let)

Priporočeno odmerjanje za starejše je enako zgoraj opisanemu. V kliničnih študijah je pri starejših bolnikih pogosteje prihajalo do neželenih učinkov kot pri mlajših bolnikih (zlasti do diareje). Starejše bolnike je treba bolj skrbno spremljati glede neželenih učinkov, zaradi katerih bi bilo morda treba prilagoditi odmerek.

Pediatrična populacija

Preobremenitev z železom zaradi transfuzij:

Priporočeno odmerjanje za pediatrične bolnike, ki so stari od 2 do 17 let in imajo preobremenitev z železom zaradi transfuzij, je enako kot za odrasle (glejte poglavje 4.2). Za oceno bolnikovega odziva na zdravljenje in za zmanjšanje tveganja za prekomerno kelacijo je priporočeno vrednost feritina v serumu spremljati vsak mesec (glejte poglavje 4.4). Pri izračunavanju 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 višji 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 katerim od sindromov talasemije, neodvisnih od transfuzij, odmerek ne sme preseči 7 mg/kg. Pri teh bolnikih je nujno natančno spremljati koncentracijo železa v jetrih in feritina v serumu, da ne pride do prekomerne kelacije (glejte poglavje 4.4). Poleg merjenja feritina v serumu enkrat mesečno je treba koncentracijo železa v jetrih meriti vsake tri mesece, kadar je koncentracija feritina v serumu ≤ 800 $\mu\text{g/l}$.

Otroci od rojstva do starosti 23 mesecev:

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

Bolniki z okvaro ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic uporaba zdravila DEFERASIROKS SANDOZ ni proučena in je kontraindicirana pri bolnikih z oceno očistka kreatinina < 60 ml/min (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Bolniki z okvaro jeter

Uporaba zdravila DEFERASIROKS SANDOZ ni priporočena pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh stopnje C). Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh stopnje B) je treba odmerek znatno znižati in nato postopno zviševati do meje 50 % (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Pri uporabi zdravila DEFERASIROKS SANDOZ pri takih bolnikih je potrebna previdnost. Pri vseh bolnikih je treba jetrno

funkcijo izmeriti pred zdravljenjem, v prvem mesecu zdravljenja vsaka 2 tedna, nato pa jo spremljati vsak mesec (glejte poglavje 4.4).

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Filmsko obložene tablete je treba pogoltniti cele z nekaj vode. Za bolnike, ki ne morejo pogoltniti celih tablet, lahko filmsko obložene tablete zdrobite in celoten odmerek primešate mehki hrani, na primer jogurtu ali jabolčni kaši. Bolnik naj odmerek zaužije takoj in v celoti, tako pripravljene odmerka se ne sme shranjevati za kasnejšo uporabo.

Filmsko obložene tablete je treba vzeti enkrat na dan, najbolje vsak dan ob istem času, bolnik pa ga lahko zaužije na prazen želodec ali z lahkim obrokom (glejte poglavji 4.5 in 5.2).

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 ugotovljena (glejte poglavje 4.5).

Bolniki z oceno očistka kreatinina < 60 ml/min.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Delovanje ledvic

Deferasiroks je bil proučen samo pri bolnikih z izhodiščno koncentracijo kreatinina v serumu v okviru starostno ustreznih normalnih vrednosti.

V kliničnih študijah je pri približno 36 % bolnikov prišlo do povečanja koncentracije kreatinina v serumu za > 33 % na dveh ali več zaporednih obiskih, nekajkrat preko zgornje meje normalnih vrednosti. Ta zvišanja so bila odvisna od odmerka. Približno pri dveh tretjinah bolnikov z zvišanjem koncentracije kreatinina v serumu se je ta vrnila pod raven 33 % zvišanja brez prilagajanja odmerka. Pri preostali tretjini bolnikov se zvišanje koncentracije kreatinina v serumu ni vedno odzvalo na zniževanje odmerka ali prekinitev zdravljenja. V nekaterih primerih so po znižanju odmerka opažali samo stabilizacijo vrednosti kreatinina v serumu. Na podlagi uporabe deferasiroksa v obdobju trženja zdravila so poročali o primerih akutne ledvične odpovedi (glejte poglavje 4.8). V nekaterih primerih v obdobju trženja zdravila se je slabšanje ledvične funkcije končalo z ledvično odpovedjo, zaradi katere je bilo potrebno začasno ali stalno dializno zdravljenje.

Vzroki zviševanja koncentracije kreatinina v serumu še niso pojasnjeni. Zato je treba posebej pozorno spremljati koncentracijo kreatinina v serumu pri tistih bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravila, ki zmanjšujejo delovanje ledvic, in pri tistih, ki prejemajo visoke odmerke deferasiroksa in/ali transfuzije z majhno intenzivnostjo (< 7 ml/kg/mesec koncentriranih eritrocitov ali < 2 enoti/mesec pri odraslem). Čeprav v kliničnih študijah zdravila DEFERASIROKS SANDOZ v obliki disperzibilnih tablet po postopnem zviševanju odmerkov nad 30 mg/kg niso opažali povečanega obsega ledvičnih neželenih dogodkov, pri uporabi zdravila v obliki filmsko obloženih tablet v odmerkih nad 21 mg/kg ni mogoče izključiti povečanega tveganja za ledvične neželene dogodke.

Pred uvedbo zdravljenja je priporočljivo dvakrat oceniti koncentracijo kreatinina v serumu.

Koncentracijo kreatinina v serumu, očistek kreatinina (ocenjen po Cockcroft-Gaultovi ali MDRD formuli pri odraslih in po Schwartzovi formuli pri otrocih) in/ali vrednost cistatina C v serumu **je treba najprej določiti pred začetkom zdravljenja, v prvem mesecu po uvedbi ali spremembi zdravljenja z zdravilom DEFERASIROKS SANDOZ (kar vključuje tudi prehod z uporabe ene farmacevtske oblike zdravila na uporabo druge) jo je treba spremljati tedensko, kasneje pa enkrat na mesec.** 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 hidriranost organizma.

V obdobju trženja zdravila so poročali o pojavu metabolične acidoze med zdravljenjem z deferasiromsom. Večina teh bolnikov je imela okvaro ledvic, renalno tubulopatijo (Fanconijev sindrom), diarejo ali stanja, pri katerih je kislinsko-bazično neravnovesje znan zaplet. Pri navedenih skupinah bolnikov je potrebno nadzirati kislinsko-bazično ravnovesje v skladu s kliničnimi indikacijami. Pri bolnikih, pri katerih se pojavi metabolična acidoza je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z zdravilom DEFERASIROKS SANDOZ.

V obdobju trženja zdravila so pri bolnikih, ki so prejemali deferasiroms, zlasti pri otrocih, poročali o primerih hudih oblik renalne tubulopatije (kot je Fanconijev sindrom) in ledvične odpovedi v povezavi z motnjami zavesti v okviru hiperamoniemične encefalopatije. Pri bolnikih, pri katerih se v času zdravljenja z deferasiromsom pojavijo nepojasnjene spremembe duševnega stanja, je priporočeno upoštevati možnost, da gre za hiperamoniemično encefalopatijo, in jim meriti koncentracijo amonijaka.

Preglednica 3: Prilagajanje odmerkov in prekinitiv 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 z ene farmacevtske oblike na drugo)	enkrat na teden	in	enkrat na teden
- kasneje	enkrat na mesec	in	enkrat na mesec
znižanje dnevnega odmerka za 7 mg/kg/dan (v obliki filmsko obloženih tablet), če je zmanjšanje navedenih parametrov ledvične funkcije prisotno pri dveh zaporednih obiskih in ga ni mogoče pripisati drugim vzrokom			
odrasli bolniki	> 33 % nad povprečjem vrednosti pred zdravljenjem	in	znižanje pod spodnjo mejo normale (< 90 ml/min)
pediatrični bolniki	nad starostno ustrezno zgornjo mejo normale	in/ali	znižanje pod spodnjo mejo normale (< 90 ml/min)
prekinitiv zdravljenja po znižanju odmerka, če:			
odrasli in pediatrični bolniki	vrednost vztraja > 33 % nad povprečjem vrednosti pred zdravljenjem	in/ali	znižanje pod spodnjo mejo normale (< 90 ml/min)

Glede na klinično stanje posameznika se lahko zdravljenje ponovno uvede.

O znižanju 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 pa enkrat na mesec),
 - v primeru glikozurije pri tistih, ki nimajo sladkorne bolezni, in v primeru nizkih koncentracij kalija, fosfatov, magnezija ali uratov v serumu, fosfaturije in aminoacidurije (s spremljanjem po potrebi).
- O renalni tubulopatiji so poročali večinoma pri otrocih in mladostnikih, ki so imeli beta talasemijo in so prejeli zdravilo DEFERASIROKS SANDOZ.

Bolnika je treba napotiti k nefrologu in pretehtati možnost nadaljnjih specialističnih preiskav (kot je ledvična biopsija), če kljub znižanju odmerka in prekinitvi zdravljenja pride do naslednjega:

- koncentracija kreatinina v serumu ostane pomembno zvišana in
- vztraja tudi patološka vrednost katerega od drugih označevalcev tubulne funkcije (npr. proteinurija, Fanconijev sindrom).

Delovanje jeter

Pri bolnikih, zdravljenih z deferasiromsom, so opazili zvišanje vrednosti testov jetrne funkcije. V obdobju trženja zdravila so poročali o primerih odpovedi jeter, od katerih se jih je nekaj končalo s smrtjo. Pri bolnikih, ki prejemajo deferasiroms, zlasti pri otrocih, lahko pride do hudih oblik odpovedi jeter v povezavi z motnjami zavesti v okviru hiperamoniemične encefalopatije. Pri bolnikih, pri katerih se v času zdravljenja z deferasiromsom pojavijo nepojasnjene spremembe duševnega stanja, je priporočeno upoštevati možnost, da gre za hiperamoniemično encefalopatijo, in jim meriti koncentracijo amonijaka. Pri bolnikih s težavami, ki povzročajo izgubo tekočine (kot sta diareja in bruhanje), zlasti pri otrocih z akutno boleznijo, je treba poskrbeti za zadostno hidriranost organizma. V večini poročil o odpovedi jeter je šlo za bolnike s pomembnimi sočasnimi boleznimi, ki so vključevale katero od že prej prisotnih kroničnih bolezni jeter (med drugim cirozo in hepatitis C) in večorgansko odpoved. Pri tem ni mogoče izključiti možnosti, da bi imel deferasiroms lahko vlogo dejavnika, ki dodatno prispeva k takemu stanju ali ga poslabša (glejte poglavje 4.8).

Koncentracijo transaminaz v serumu, bilirubina in alkalne fosfataze je priporočljivo določiti pred začetkom zdravljenja, nato pa v prvem mesecu vsaka 2 tedna, kasneje pa enkrat na mesec. V primeru persistentnega in progresivnega zvišanja koncentracij transaminaz v serumu, ki ga ni mogoče pripisati drugim vzrokom, je treba zdravljenje z zdravilom DEFERASIROKS SANDOZ prekiniti. Po razjasnitvi vzroka za nenormalne vrednosti testov jetrne funkcije ali po vrnitvi na normalne vrednosti je mogoče pretehtati previdno ponovno uvedbo zdravljenja z nižjim odmerkom in kasnejšim postopnim zviševanjem odmerka.

Uporaba zdravila DEFERASIROKS SANDOZ ni priporočena pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh stopnje C) (glejte poglavje 5.2).

Preglednica 4: Povzetek varnostnih priporočil za spremljanje bolnika

Preiskava	Pogostnost
koncentracija kreatinina v serumu	dvakrat pred začetkom zdravljenja; prvi mesec zdravljenja ali po spremembi odmerka (tudi po prehodu z ene farmacevtske oblike na drugo) enkrat na teden, nato enkrat na mesec

očistek kreatinina in/ali cistatin C v serumu	pred začetkom zdravljenja; prvi mesec zdravljenja ali po spremembi odmerka (tudi po prehodu z ene farmacevtske oblike na drugo) enkrat na teden; nato enkrat na mesec
proteinurija	pred začetkom zdravljenja; nato enkrat na mesec
drugi kazalci ledvične tubulne funkcije (kot so glukozurija pri bolnikih, ki nimajo sladkorne bolezni, nizke vrednosti kalija, fosfatov, magnezija ali uratov v serumu, fosfaturija, aminoacidurija)	po potrebi
koncentracijo aminotransferaze v serumu, bilirubina, alkalne fosfataze	pred začetkom zdravljenja; prvi mesec zdravljenja vsaka 2 tedna; nato enkrat na mesec
pregled sluha in vida	pred 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 (kot je na primer pri mielodisplastičnih sindromih z visokim tveganjem) je lahko korist, ki jo prinaša zdravilo DEFERASIROKS SANDOZ, omejena in ne dosega vedno ravni 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 DEFERASIROKS SANDOZ ni priporočeno.

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

Podatki pri otrocih s talasemijo, neodvisno od transfuzij, so zelo omejeni (glejte poglavje 5.1). Posledično je treba zdravljenje z zdravilom DEFERASIROKS SANDOZ 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 SANDOZ zavedati, da posledice pri dolgotrajnem zdravljenju teh bolnikov trenutno niso znane.

Gastrointestinalne bolezni

Pri bolnikih, ki so jemali deferasiroks, vključno z otroki in mladostniki, so opisovali ulceracije in krvavitve v zgornjem delu gastrointestinalnega trakta. Pri nekaterih bolnikih so opazili številne ulkuse (glejte poglavje 4.8). Poročali so o ulkusih, pri katerih se je kot zaplet pojavila perforacija prebavil. Obstajajo tudi poročila o gastrointestinalnih krvavitvah, ki so se končale s smrtnim izidom, zlasti pri starejših bolnikih s hematološko maligno boleznijo in/ali z znižano koncentracijo trombocitov. Zdravniki in bolniki morajo biti ves čas zdravljenja z zdravilom DEFERASIROKS SANDOZ pozorni na znake in simptome ulceracij in krvavitev gastrointestinalnega trakta. V primeru gastrointestinalne ulceracije ali krvavitve je treba zdravljenje z zdravilom DEFERASIROKS SANDOZ prekiniti in nemudoma začeti z dodatnimi pregledi in zdravljenjem. Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo DEFERASIROKS SANDOZ v kombinaciji z učinkovinami, za katere je znano, da lahko povzročajo ulkuse, kot so nesteroidna protivnetna in protirevmatična zdravila, kortikosteroidi ali peroralni difosfonati, pri bolnikih, ki prejemajo antikoagulate, in pri bolnikih s koncentracijo trombocitov, ki je nižja od $50.000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^9/\text{l}$) (glejte poglavje 4.5).

Kožne bolezni

Med zdravljenjem z zdravilom DEFERASIROKS SANDOZ se lahko pojavijo kožni izpuščaji. Izpuščaji večinoma spontano izzvenijo. Če je treba zdravljenje prekiniti, je po izginotju izpuščaja mogoče ponovno uvesti zdravljenje z nižjim odmerkom in kasnejšim postopnim zviševanjem odmerka. V hudih primerih je mogoče ponovno uvesti zdravljenje v kombinaciji s kratkotrajno uporabo peroralnih steroidov.

Poročali so o hudih kožnih neželenih reakcijah (SCAR - *severe cutaneous adverse reactions*), med drugim o Stevens-Johnsonovem sindromu (SJS), toksični epidermalni nekrolizi (TEN) in reakciji na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS - *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*), ki so lahko življenjsko nevarni oziroma smrtni. V primeru suma na katerokoli hudo kožno neželeno reakcijo (SCAR) je treba zdravilo DEFERASIROKS SANDOZ bolniku takoj ukiniti, ponovno pa se mu ga ne sme več predpisati. Ob predpisovanju zdravila je treba bolnike opozoriti na znake in simptome hudih kožnih reakcij in jih skrbno spremljati.

Preobčutljivostne reakcije

Poročali so o primerih resnih preobčutljivostnih reakcij (kot sta anafilaksija in angioedem) pri bolnikih, ki so prejeli deferasiroks. V večini primerov je reakcija nastopila v prvem mesecu zdravljenja (glejte poglavje 4.8). V primeru takih reakcij je treba zdravljenje z zdravilom DEFERASIROKS SANDOZ 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 (motnjava 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 zdravila 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 SANDOZ prispeva k nastopu citopenije ali jo poslabša. Pri bolnikih, pri katerih pride do nepojasnjene citopenije, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja.

Drugo

Priporočeno je mesečno spremljanje vrednosti feritina v serumu zaradi presoje bolnikovega odziva na zdravljenje in za preprečevanje prekomerne kelacije (glejte poglavje 4.2). Znižanje odmerka oziroma natančnejše spremljanje ledvične in jetrne funkcije ter vrednosti feritina v serumu je priporočeno v obdobjih zdravljenja z visokimi odmerki in takrat, ko so vrednosti feritina v serumu blizu okvira ciljnih vrednosti. Če vrednosti feritina v serumu večkrat padejo pod 500 µg/l (če gre za preobremenitev 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 rast in spolno dozorevanje pediatričnih bolnikov, zdravljenih z deferasiroksom do 5 let, nista bila motena (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 DEFERASIROKS SANDOZ spremljati delovanje srca.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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

Medsebojno delovanje s hrano

Pri jemanju deferasiroksa v obliki filmsko obloženih tablet skupaj z obrokom z visoko vsebnostjo maščob se je njegova C_{max} zvišala (za 29 %). Filmsko obložene tablete zdravila DEFERASIROKS SANDOZ bolnik lahko jemlje na prazen želodec ali z lahkim obrokom, najbolje vsak dan ob istem času (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Zdravila, ki lahko zmanjšajo sistemsko izpostavljenost zdravilu DEFERASIROKS SANDOZ

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 deferasiroksu za 44 % (90 % IZ: 37 % - 51 %). Zato lahko sočasna uporaba zdravila DEFERASIROKS SANDOZ z močnimi induktorji UGT (kot so rifampicin, karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, ritonavir) zmanjša učinkovitost zdravila DEFERASIROKS SANDOZ. V obdobju jemanja te kombinacije zdravil in še po njem je treba spremljati bolnikove vrednosti feritina v serumu in po potrebi prilagajati odmere zdravila DEFERASIROKS SANDOZ.

V mehanistični študiji za določanje stopnje enterohepatičnega kroženja je holestiramin pomembno znižal izpostavljenost deferasiroksu (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 (na primer s ciklosporinom, s simvastatinom, s hormonskimi kontraceptivi, z bepridilom in z ergotaminom).

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 na dan 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 njegovo C_{max} za približno 1,6-krat (90 % IZ [1,42 - 1,84]). Ker medsebojnega delovanja pri odmerkih repaglinida nad 0,5 mg niso ugotovili, 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 %). Uporaba enkratnega odmerka ni vplivala na najvišjo koncentracijo C_{max} , pri kroničnem odmerjanju pa je mogoče pričakovati zviševanje najvišje koncentracije 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 znižanju odmerka teofilina.

Interakcije med deferasiroksom in drugimi substrati CYP1A2 ni mogoče izključiti. Za učinkovine, ki se pretežno presnavljajo s CYP1A2 in imajo ozek terapevtski indeks, (na primer klozapin in tizanidin) veljajo enaka priporočila kot za teofilin.

Drugi podatki

Sočasna uporaba deferasiroksa in antacidov, ki vsebujejo aluminij, ni bila uradno proučena. 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, na primer z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (vključno z visokimi odmerki acetilsalicilne kisline), s kortikosteroidi ali s peroralnimi difosfonati, lahko poveča tveganje za gastrointestinalno toksičnost (glejte poglavje 4.4). Sočasna uporaba deferasiroksa z antikoagulantami lahko tudi poveča tveganje za gastrointestinalne krvavitve. V primerih uporabe deferasiroksa v kombinaciji z navedenimi učinkovinami je treba bolnike natančno klinično pregledovati.

Sočasna uporaba deferasiroksa z busulfanom je povečala izpostavljenost busulfanu (AUC), vendar ostaja mehanizem te interakcije nejasen. Če je mogoče, je treba izvesti oceno farmakokinetičnih parametrov (AUC, očistka) poskusnega odmerka busulfana za osnovo prilagajanja odmerka.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Kliničnih podatkov nosečnic, ki so bile izpostavljene zdravilu ni na voljo. 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 SANDOZ med nosečnostjo ne uporablja, razen če je to nujno potrebno.

Zdravilo DEFERASIROKS SANDOZ lahko zmanjša učinkovitost hormonskih kontraceptivov (glejte poglavje 4.5). Priporočeno je, da ženske v rodni dobi v času uporabe zdravila DEFERASIROKS SANDOZ 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 SANDOZ 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 SANDOZ ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Bolniki, pri katerih pride do redkega neželenega učinka omotičnosti, morajo biti pri vožnji in upravljanju strojev previdni (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih lastnosti zdravila

Najpogostejši učinki, zabeleženi med kroničnim zdravljenjem v izvedenih kliničnih študijah z disperzibilnimi tabletami z deferasiromsom 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 bolnikih. 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 odvisnega zvišanja 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. Za spremljanje varnosti je priporočeno pripraviti razpored določanja ledvičnih in jetrnih parametrov. Občasno pride do težav s sluhom (slabšanje sluha) in vidom (motnjave leče), zato so priporočeni vsakoletni pregledi (glejte poglavje 4.4).

Pri uporabi zdravila DEFERASIROKS SANDOZ so poročali o hudih kožnih neželenih reakcijah (SCAR), med drugim o Stevens-Johnsonovem sindromu (SJS), toksični epidermalni nekrolizi (TEN) in reakcijah na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) (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 5:

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, zaprtje, 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 ^{1,2}
Bolezni kože in podkožja	
pogosti	izpuščaji, srbenje
občasni	spremembe pigmentacije
redki	reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)
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	zvišana koncentracija kreatinina v krvi
pogosti	proteinurija
občasni	bolezen ledvičnih tubulov ² (pridobljeni Fanconijev sindrom), glikozurija
neznana pogostnost	akutna ledvična odpoved ^{1,2} , tubulointersticijski nefritis ¹ , ledvični kamni ¹ , renalna tubularna nekroza ¹
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
občasni	zvišana telesna temperatura, otekanje, utrujenost

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

² Poročali so o hudih oblikah v povezavi z motnjami zavesti v okviru hiperamoniemične encefalopatije.

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 opisovali neželene učinke zdravila v obliki zvišanja 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 zdravila so pri bolnikih, ki so se zdravili z deferasirom, poročali o odpovedi jeter, ki se je včasih končala s smrtjo (glejte poglavje 4.4). V obdobju trženja zdravila so poročali o pojavu metabolične 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). Opažali so tudi primere hudega akutnega pankreatitisa brez dokumentiranih predhodnih bolezni žolčevodov. Kot pri drugih vrstah zdravljenja s kelatorji železa, so tudi pri bolnikih, zdravljenih z deferasirom, občasno opazili izgubo sluha za visoke frekvence in motnjava leče (zgodnje katarakte) (glejte poglavje 4.4).

Očistek kreatinina pri preobremenitvi z železom zaradi transfuzij krvi

V retrospektivni metaanalizi podatkov 2.102 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 znižanje 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=1.142). Pri 250 bolnikih, ki so jih spremljali do pet let, v naslednjih letih niso opazili nadaljnjega zniževanja povprečne vrednosti očistka kreatinina.

Klinične študije pri bolnikih s sindromi talasemije, neodvisnimi od transfuzij

V enoletni študiji pri bolnikih, ki imajo preobremenitev z železom in katerega od sindromov talasemije, neodvisnih od transfuzij, (prejemali so disperzibilne tablete v odmerku 10 mg/kg/dan) so bili najbolj pogosti s študijskim zdravilom povezani neželeni dogodki naslednji: 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 presegale 2-kratnik izhodiščne vrednosti in 5-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti, so poročali pri 1,8 % bolnikov.

Pediatrična populacija

V dveh kliničnih študijah rast in spolno dozorevanje pediatričnih bolnikov, zdravljenih z deferasirom do 5 let, nista bila motena (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 deferasirom prejemali zaradi beta talasemije. Po poročilih iz obdobja trženja zdravila je do primerov metabolne acidoze v velikem deležu prišlo pri otrocih v sklopu Fanconijevega sindroma.

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

Zgodnji znaki akutnega prevelikega odmerjanja so učinki na prebavila, kot so bolečine v trebuhu, diareja, navzea in bruhanje. Poročali so o motnjah delovanja jeter in ledvic, vključno s primeri zvišanih vrednosti jetrnih encimov in kreatinina, ki so se normalizirale po prekinitvi zdravljenja. Pomotoma uporabljen enkratni odmerek 90 mg/kg je povzročil Fanconijev sindrom, ki pa je po zdravljenju izzvenel.

Za deferasiroks ni specifičnega antidota. Za zdravljenje v primeru prevelikega odmerjanja so lahko indicirani običajni ukrepi, pa tudi simptomatsko zdravljenje, če je medicinsko upravičeno.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Druga nerazvrščena zdravila za različne bolezni, kelirajoča sredstva za zdravljenje akutnih zastrupitev z železom, oznaka ATC: V03AC03

Mehanizem delovanja

Deferasiroks 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. Deferasiroks pospešuje izločanje železa iz organizma, predvsem z blatom. Deferasiroks ima nizko afiniteto do cinka in bakra in ne povzroča trajno nizkih serumskih koncentracij teh kovin.

Farmakodinamični učinki

V presnovni študiji ravnovesja železa je pri odraslih bolnikih s talasemijo in preobremenitvijo z železom deferasiroks v dnevnem odmerku 10 mg/kg, 20 mg/kg in 40 mg/kg (v obliki disperzibilnih tablet) povzročil povprečno neto ekskrecijo 0,119 mg Fe/kg telesne mase/dan, 0,329 mg Fe/kg telesne mase/dan oziroma 0,445 mg Fe/kg telesne mase/dan.

Klinična učinkovitost in varnost

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

Deferasiroks 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 [MDS], 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 deferasiroksom v obliki disperzibilnih tablet z odmerki 20 mg/mg in 30 mg/kg v obdobju enega leta povzročilo zmanjšanje kazalcev celotnega železa v organizmu: koncentracija železa v jetrih se je znižala v povprečju za približno 0,4 mg/kg oziroma 8,9 mg Fe/g jeter (suhe teže bioptičnega materiala (suhe teže)), vrednost feritina v serumu pa se je v povprečju znižala za približno 36 µg/l oziroma 926 µg/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). Deferasiroks 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. Majhno število kliničnih podatkov (29 bolnikov z normalnim delovanjem srca ob izhodišču), pridobljenih z magnetnoresonančnim slikanjem (MRI), kažejo, da zdravljenje z deferasirom v odmerku 10 mg/kg/dan - 30 mg/kg/dan (v obliki disperzibilnih tablet) v obdobju 1 leta lahko zniža tudi koncentracije železa v srcu (v povprečju se je MRI T2* podaljšal z 18,3 milisekunde na 23,0 milisekunde).

Osnovna analiza podatkov ključne primerjalne študije s 586 bolniki z beta talasemijo in s preobremenitvijo z železom zaradi transfuzij ni dokazala neinferiornosti deferasiroksa 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, pri katerih je bila koncentracija železa v jetrih ≥ 7 mg Fe/g suhe teže, zdravljeni pa so bili bodisi z deferasirom v obliki disperzibilnih tablet (20 mg/kg in 30 mg/kg) ali deferoksaminom (35 mg/kg do ≥ 50 mg/kg).

Pri bolnikih s koncentracijo železa v jetrih < 7 mg Fe/g suhe teže, zdravljenih bodisi z deferasirom v obliki disperzibilnih tablet (5 mg/kg in 10 mg/kg) ali deferoksaminom (20 mg/kg do 35 mg/kg) pa neinferiornost ni bila ugotovljena zaradi neuravnoteženega odmerjanja obeh kelatorjev. Do te neuravnoteženosti je prišlo zato, ker so bolnikom, ki so že pred študijo jemali deferoksamin, dovolili obdržati enak odmerek v študiji, čeprav je bil višji 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.

Na osnovi predkliničnih in kliničnih študij je postalo razvidno, da je deferasirom v obliki disperzibilnih tablet lahko prav tako učinkovit kot deferoksamin, če se ga uporablja v razmerju odmerkov 2:1 (to je odmerek deferasiroksa v obliki disperzibilnih tablet, ki je številčno enak polovici odmerka deferoksamina). Za odmerjanje deferasiroksa v obliki filmsko obloženih tablet je mogoče uporabiti razmerje odmerkov 3:1 (to je odmerek deferasiroksa v obliki filmsko obloženih tablet, ki je številčno enak eni tretjini 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 teže in z različnimi redkimi vrstami anemije ali s srpastocelično anemijo deferasirom v obliki disperzibilnih tablet v odmerkih do 20 mg/kg in 30 mg/kg povzročil primerljivo znižanje koncentracije železa v jetrih in feritina v serumu v primerjavi z bolniki z beta talasemijo.

Pri 225 bolnikih z mielodisplastičnim sindromom (z majhnim/srednjim-1 tveganjem, *Low/Int-1 risk*) in preobremenitvijo z železom zaradi transfuzij so izvedli s placebom kontrolirano randomizirano študijo. Rezultati te študije kažejo, da deferasirom pozitivno vpliva na preživetje brez dogodkov (*event-free survival*, EFS, sestavljen opazovani dogodek, ki ga določajo s srcem ali jetri povezani dogodki, brez smrtnih izidov) in na vrednosti feritina v serumu. Varnostni profil je bil podoben kot v prejšnjih študijah odraslih bolnikov z mielodisplastičnim sindromom.

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

V študiji za oceno varnosti uporabe deferasiroksa 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 opazali primerljiv varnostni profil.

Pri bolnikih s katerim od sindromov talasemije, neodvisnim 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 (začetna odmerka sta bila 5 mg/kg/dan 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 znižanje vrednosti kazalcev celotnega železa v telesu.

Koncentracija železa v jetrih se je v povprečju znižala za 3,80 mg Fe/g suhe teže pri bolnikih, ki so prejeli deferasiroks v obliki disperzibilnih tablet (z začetnim odmerkom 10 mg/kg/dan) in se zvišala za 0,38 mg Fe/g suhe teže pri bolnikih, ki so prejeli placebo ($p < 0,001$). Koncentracija feritina se je v povprečju znižala 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 zvišala za 115 $\mu\text{g/l}$ pri bolnikih, ki so prejeli placebo ($p < 0,001$).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Deferasiroks filmsko obložene tablete imajo večjo biološko uporabnost v primerjavi z deferasiroksom v obliki disperzibilnih tablet. Po prilagoditvi jakosti je farmacevtska oblika filmsko obložene tablete (v jakosti 360 mg) enakovredna deferasiroksu v obliki disperzibilnih tablet (v jakosti 500 mg) glede povprečne površine pod krivuljo, ki prikazuje odvisnost plazemske koncentracije od časa (AUC) v pogojih na tešče. C_{\max} je sicer višja za 30 % (90 % IZ: 20,3 % - 40,0 %), vendar rezultati analize klinične izpostavljenosti/odziva ne kažejo klinično pomembnih učinkov tega zvišanja.

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. Absolutne biološke uporabnosti zdravila v obliki filmsko obloženih tablet niso določali. Biološka uporabnost deferasiroksa v obliki filmsko obloženih tablet je bila za 36 % večja kot pri disperzibilnih tabletah.

V študiji vpliva sočasnega uživanja hrane s filmsko obloženimi tabletami pri zdravih prostovoljcih, ki so zdravilo zaužili na tešče, z obrokom z nizko vsebnostjo maščob (vsebnost maščob < 10 % kalorij) ali z obrokom z visoko vsebnostjo maščob (vsebnost maščob > 50 % kalorij), se je pokazalo, da sta vrednosti AUC in C_{\max} nekoliko nižji po zaužitju obroka z nizko vsebnostjo maščob (za 11 % oziroma 16 %). Po zaužitju obroka z visoko vsebnostjo maščob sta bili vrednosti AUC in C_{\max} višji (za 18 % oziroma 29 %). Zvišanje C_{\max} zaradi jemanja drugačne farmacevtske oblike in zaradi vpliva obroka z visoko vsebnostjo maščob je lahko aditivno, zato je filmsko obložene tablete priporočljivo jemati bodisi na prazen želodec ali z lahkim obrokom.

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 žolčem. 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-odstotno zmanjšanje izpostavljenosti deferasiroksu (AUC).

Glukuronidacija deferasiroksa poteka predvsem z UGT1A1, manj pa z UGT1A3. Kaže, da poteka s CYP450 kataliziran (oksidativni) metabolizem deferasiroksa pri ljudeh le v majhnem obsegu (približno 8 %). *In vitro* niso opazili nobene inhibicije metabolizma deferasiroksa zaradi hidroksiuree.

Izločanje

Deferasiroks in njegovi presnovki se pretežno izločajo z blatom (84 % odmerka). Izločanje deferasiroksa in njegovih presnovkov skozi ledvice 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 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 proučena.

Okvara ledvic ali jeter

Farmakokinetika deferasiroksa pri bolnikih z okvaro ledvic ni bila proučena. 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 stopnje A) povprečna izpostavljenost za 16 % večja kot pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter, pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh stopnje 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 stopnje 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 se

odmerkih, genotoksičnosti ali kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Ugotovili so predvsem toksičnost za ledvice in motnost leče (katarakto). Podobne ugotovitve so zabeležili pri novorojenih in mladih živalih. Menijo, 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 odmerkih, ki so povzročili smrtni izid *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 visokih 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

Jedro tablete:

celuloza, mikrokristalna
krospovidon
magnezijev stearat
povidon
poloksamer
silicijev dioksid, koloidni, brezvodni

Obloga tablete:

Opadry blue:
hipromeloza
titanov dioksid (E171)
makrogol
smukec
indigotin (E132)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PVC/PVDC//aluminijev pretisni omot
PA/AL/PVC//aluminijev pretisni omot

Pakiranja:

Pakiranja po 30, 90, 100, 300 in 300 (skupno pakiranje 10 x 30) filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sandoz farmacevtska družba d.d., Verovškova ulica 57, 1000 Ljubljana, Slovenija

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

H/22/02905/001-030

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 12. 4. 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

16. 3. 2021