

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Deferasirox Sandoz 180 mg
Deferasirox Sandoz 360 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Deferasirox Sandoz 180 mg:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 180 mg deferasiroxu.

Deferasirox Sandoz 360 mg:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 360 mg deferasiroxu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Deferasirox Sandoz 180 mg

Stredne modré oválne bikonvexné filmom obalené tablety bez deliacej ryhy, so skosenými okrajmi, s vyrazeným „NVR“ na jednej strane a „180“ na mierne vyvýšenej časti medzi dvomi vyrazenými zakrivenými čiarami na druhej strane. Rozmery: približne 14 x 5,5 mm.

Deferasirox Sandoz 360 mg

Tmavomodré oválne bikonvexné filmom obalené tablety bez deliacej ryhy, so skosenými okrajmi, s vyrazeným „NVR“ na jednej strane a „360“ na mierne vyvýšenej časti medzi dvomi vyrazenými zakrivenými čiarami na druhej strane. Rozmery: približne 17 x 6,7 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

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

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

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

Dávkovanie

Preťaženie železom spôsobené transfúziami a syndrómy telasémie nezávislé od transfúzií si vyžadujú rôzne dávkovanie. Všetci lekári, ktorí zvažujú predpísať Deferasirox Sandoz, sa musia uistiť, že dostali a sú oboznámení s edukačným materiálom pre lekára (Príručka pre lekárov, ktorá obsahuje aj Referenčný kontrolný zoznam pre lekára).

Preťaženie železom spôsobené transfúziami

Dávky (v mg/kg telesnej hmotnosti) sa musia vypočítať a zaokrúhliť na najbližšiu silu celej tablety.

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

Vzhľadom na odlišný farmakokinetický profil je potrebná o 30 % nižšia dávka Deferasiroxu Sandoz filmom obalených tabliet v porovnaní s odporúčanou dávkou pre deferasirox vo forme dispergovateľných tabliet (pozri časť 5.1).

Začiatková dávka

Odporúča sa, aby sa liečba začala po transfúzii približne 20 jednotiek (približne 100 ml/kg) erytrocytového koncentrátu (ER) alebo vtedy, keď klinické sledovanie preukáže prítomnosť chronického preťaženia železom (napr. sérový feritín >1 000 µg/l) (pozri Tabuľku 1).

Tabuľka 1 **Odporúčané začiatkové dávky pri preťažení železom spôsobenom transfúziami**

Odporúčaná začiatková dávka			
Sérová hladina feritínu		Populácia pacientov	Odporúčaná začiatková dávka
>1 000 µg/l	alebo	Pacienti, ktorí už dostali približne 20 jednotiek (približne 100 ml/kg) erytrocytového koncentrátu	14 mg/kg/deň
Alternatívna začiatková dávka			
Populácia pacientov			Alternatívna začiatková dávka
Pacienti, ktorí nepotrebujú znížiť hladiny železa v organizme a ktorí tiež dostávajú <7 ml/kg/mesiac erytrocytového koncentrátu (približne <2 jednotky/mesiac u dospelého). Odpoveď pacienta na liečbu sa musí monitorovať a zvýšenie dávky sa má zvážiť, ak sa nedosiahne dostatočná účinnosť.			7 mg/kg/deň
Pacienti, ktorí potrebujú znížiť zvýšené hladiny železa v organizme a ktorí tiež dostávajú >14 ml/kg/mesiac erytrocytového koncentrátu (približne >4 jednotky/mesiac u dospelého).			21 mg/kg/deň
Pacienti dobre zvládajú deferoxamínom.			Tretina dávky deferoxamínu*
*Začiatková dávka, ktorá je číselne rovná jednej tretine dávky deferoxamínu (napr. u pacienta, ktorý dostáva 40 mg/kg/deň deferoxamínu počas 5 dní v týždni [alebo ekvivalentné množstvo] možno zmeniť začiatkovú dennú dávku Deferasiroxu Sandoz filmom obalených tabliet na 14 mg/kg/deň). Keď toto vedie k výslednej dennej dávke <14 mg/kg, odpoveď pacienta na liečbu sa musí monitorovať a ak sa nedosiahne dostatočná účinnosť, je potrebné zvážiť zvýšenie dávky (pozri časť 5.1).			

Úprava dávky

Odporúča sa monitorovať hladinu feritínu v sére každý mesiac a dávku Deferasiroxu Sandoz upraviť, ak je to potrebné, každých 3 až 6 mesiacov na základe zmeny hladiny feritínu v sére (pozri Tabuľku 2). Úpravy dávky možno robiť postupne o 3,5 až 7 mg/kg podľa individuálnej odpovede pacienta a cieľa liečby (zachovanie alebo zníženie zaťaženia železom).

Tabuľka 2 Odporúčané úpravy dávky pri preťažení železom spôsobeným transfúziám

Sérová hladina feritínu (mesačné monitorovanie)	Odporúčaná úprava dávky
Pretrváva >2 500 µg/l a časom nevykazuje klesajúcu tendenciu	Zvýšte dávku každých 3 až 6 mesiacov postupne o 3,5 až 7 mg/kg/deň. Maximálna povolená dávka je 28 mg/kg/deň. Ak sa dávkami do 21 mg/kg/deň dosiahne len veľmi nepodstatné zníženie hemosiderózy, ďalším zvýšením (najviac na 28 mg/kg/deň) sa nemusí dosiahnuť uspokojivé zníženie a môžu sa zvažovať alternatívne možnosti liečby. Ak sa dávkami vyššími ako 21 mg/kg/deň nedosiahne uspokojivé zníženie, v liečbe takýmito dávkami sa nemá pokračovať a kedykoľvek to je možné, majú sa zvažovať alternatívne možnosti liečby.
>1 000 µg/l ale pretrváva ≤2 500 µg/l a časom vykazuje klesajúcu tendenciu	U pacientov liečených dávkami >21 mg/kg/deň znižujte dávku postupne o 3,5 až 7 mg/kg/deň každých 3 až 6 mesiacov, až kým sa dosiahne cieľová hodnota medzi 500 až 1 000 µg/l.
500 do 1 000 µg/l (cieľová hodnota)	Znižujte dávku postupne o 3,5 až 7 mg/kg/deň každých 3 až 6 mesiacov aby sa hladiny feritínu v sére udržali v cieľovom rozmedzí a minimalizovalo sa riziko nadmerného chelatačného účinku.
Trvale <500 µg/l	Zvážte prerušenie liečby (pozri časť 4.4).

Dostupnosť údajov o dlhodobej bezpečnosti a účinnosti z klinických štúdií vykonaných s dispergovateľnými tabletami deferasiroxu pri užívaní v dávkach vyšších ako 30 mg/kg (ekvivalent 21 mg/kg pri užívaní filmom obalených tabliet) je v súčasnosti obmedzená (264 pacientov sledovaných priemerne 1 rok po zvýšení dávky). Dávky vyššie ako 28 mg/kg/deň sa neodporúčajú, pretože s dávkami nad touto hodnotou sú iba obmedzené skúsenosti (pozri časť 5.1).

Talasemické syndrómy nezávislé od transfúzií

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

Vzhľadom na odlišný farmakokinetický profil je potrebná o 30 % nižšia dávka Deferasiroxu Sandoz filmom obalených tabliet v porovnaní s odporúčanou dávkou pre deferasirox vo forme dispergovateľných tabliet (pozri časť 5.1).

Začiatková dávka

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

Úprava dávky

Feritín v sére sa odporúča stanoviť každý mesiac, aby sa posúdila odpoveď pacienta na liečbu a minimalizovalo sa riziko nadmerného chelatačného účinku (pozri časť 4.4). Odporúčané úpravy dávky pre syndrómy talasémie nezávislé od transfúzií sú zhrnuté v Tabuľke 3.

Tabuľka 3 Odporúčané úpravy dávky pre talasemické syndrómy nezávislé od transfúzií

Hladina sérového feritínu (mesačné monitorovanie)		Koncentrácia železa v pečeni (LIC)*	Odporúčaná úprava dávky
Trvale >2 000 µg/l a nevykazuje klesajúcu tendenciu	alebo	≥7 mg Fe/g dw	Ak pacient liek dobre znáša, zvyšujte dávku každých 3 až 6 mesiacov o 3,5 až 7 mg/kg/deň. Maximálna povolená dávka pre dospelých pacientov je 14 mg/kg/deň a 7 mg/kg/deň pre pediatrických pacientov. Dávky vyššie ako 14 mg/kg/deň sa neodporúčajú, pretože nie sú skúsenosti s dávkami nad touto hodnotou u pacientov s syndrómami talasémie nezávislými od transfúzií.
≤2 000 µg/l	alebo	<7 mg Fe/g dw	Každých 3 až 6 mesiacov znižujte postupne dávku o 3,5 až 7 mg/kg/deň na 7 mg/kg/deň (alebo menej) u pacientov liečených dávkami >7 mg/kg/deň.
<300 µg/l	alebo	<3 mg Fe/g dw	Po dosiahnutí uspokojivej hladiny železa v organizme sa má liečba ukončiť.
Nie sú dostupné údaje o opakovaní liečby u pacientov, u ktorých dôjde k opätovnej akumulácii železa po dosiahnutí uspokojivej hladiny železa v organizme a preto opakovanie liečby nemožno odporučiť.			
*LIC je preferovaná metóda stanovenia preťaženia železom.			

V pediatickej populácii aj u dospelých pacientov, ktorým sa nestanovila LIC a feritín v sére je ≤2 000 µg/l, dávkovanie Deferasiroxu Sandoz filmom obalených tabliet nemá byť vyššie ako 7 mg/kg/deň.

Osobitné skupiny

Starší pacienti (vo veku ≥65 rokov)

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

Pediatrická populácia

Preťaženie železom spôsobené transfúziami:

Odporúčané dávkovanie u pediatrických pacientov vo veku 2 až 17 rokov s preťažením železom spôsobeným krvnými transfúziami, je rovnaké ako u dospelých pacientov (pozri časť 4.2). Feritín v sére sa odporúča stanovovať každý mesiac, aby sa posúdila odpoveď pacienta na liečbu a minimalizovalo sa riziko nadmerného chelačného účinku (pozri časť 4.4). U pediatrických pacientov sa pri výpočte dávky musí zohľadňovať zmena telesnej hmotnosti počas rastu.

U detí vo veku 2 až 5 rokov s preťažením železom spôsobeným krvnými transfúziami, je expozícia nižšia ako u dospelých (pozri časť 5.2). V tejto vekovej skupine preto môžu byť potrebné vyššie dávky, než aké sa vyžadujú u dospelých. Začiatková dávka však má byť rovnaká ako u dospelých a po nej má nasledovať individuálna titrácia.

Talasemické syndrómy nezávislé od transfúzií:

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

Deti od narodenia do 23 mesiacov:

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

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

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

Pacienti s poruchou funkcie pečene

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

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

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

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

4.3 Kontraindikácie

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

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

Pacienti s odhadovaným klírensom kreatinínu < 60 ml/min.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Funkcia obličiek

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

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

prípadoch po uvedení na trh zhoršenie funkcie obličiek viedlo ku zlyhaniu obličiek, ktoré si vyžiadalo dočasnú alebo trvalú dialýzu.

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

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

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

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

Tabuľka 4 Úprava dávky a prerušenie liečby pri kontrole funkcie obličiek

	Sérový kreatinín		Klírens kreatinínu
Pred začatím liečby	Dvakrát (2x)	a	raz (1x)
Kontraindikované			<60 ml/min
Monitoring			
- prvý mesiac po začatí liečby alebo úprave dávky (vrátane zmeny liekovej formy)	Týždenne	a	Týždenne
- Následne	Mesačne	a	Mesačne
Zníženie dennej dávky o 7 mg/kg/deň (vo forme filmom obalených tabliet), <i>ak sa zaznamenajú nasledujúce parametre funkcie obličiek po dvoch po sebe nasledujúcich návštevách u lekára a nemožno ich pripísať inej príčine</i>			
Dospelí pacienti	>33 % nad priemerom pred liečbou	a	Zníženie <LLN* (<90 ml/min)
Pediatrickí pacienti	>veku primeraná	a/alebo	Zníženie<LLN*

	ULN**		(<90 ml/min)
Po znížení dávky, prerušení léčby, ak			
Dospělí a pediatrickí pacienti	Pretrváva >33 % nad priemerom pred liečbou	a/alebo	Zníženie <LLN* (<90 ml/min)
*LLN: dolná hranica normálneho rozmedzia **ULN: horná hranica normálneho rozmedzia			

Liečba môže opätovne začať v závislosti od individuálneho klinického obrazu.

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

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

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

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

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

Funkcia pečene

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

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

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

Tabuľka 5 Súhrn odporúčaní pre monitorovanie bezpečnosti

Test	Frekvencia
Kreatinín v sére	Pred liečbou dvojmo. Počas prvého mesiaca liečby alebo po úprave dávky (vrátane zmeny liekovej formy) týždenne. Následne mesačne.
Klírens kreatinínu a/alebo cystatínu C v	Pred liečbou.

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

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

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

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

Gastrointestinálne poruchy

U pacientov, ktorí dostávali deferasirox, vrátane detí a dospievajúcich sa zaznamenala ulcerácia a krvácanie v hornej časti gastrointestinálneho traktu. U niektorých pacientov sa pozorovali mnohopočetné vredy (pozri časť 4.8). Zaznamenali sa prípady komplikácie vredov s perforáciou tráviaceho traktu. Tiež boli hlásené fatálne gastrointestinálne krvácania, najmä u starších pacientov, ktorí mali hematologické malignity a/alebo nízky počet trombocytov. Lekári a pacienti majú dávať pozor na prejavy a príznaky gastrointestinálnej ulcerácie a krvácania počas liečby Deferasiroxom Sandoz. V prípade gastrointestinálnej ulcerácie alebo krvácania sa má liečba Deferasiroxom Sandoz prerušiť a musia sa okamžite začať ďalšie vyšetrenia a liečba. Opatrnosť je potrebná u pacientov, ktorí užívajú Deferasirox Sandoz v kombinácii s látkami, ktoré majú známy ulcerogénny potenciál, napr. NSAID, kortikosteroidy alebo perorálne bisfosfonáty, u pacientov, ktorí dostávajú antikoagulanciá a u pacientov s počtom trombocytov nižším ako $50\,000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^9/\text{l}$) (pozri časť 4.5).

Poruchy kože

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

Reakcie z precitlivenosti

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

Zrak a sluch

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

Poruchy krvi

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

Ďalšie opatrenia

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

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

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

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

4.5 Liekové a iné interakcie

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

Interakcie s jedlom

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

Látky, ktoré môžu znížiť systémovú expozíciu Deferasiroxu Sandoz

Metabolizmus deferasiroxu závisí od enzýmov UGT. V štúdií so zdravými dobrovoľníkmi spôsobilo súbežné podanie deferasiroxu (jednorazová dávka 30 mg/kg vo forme dispergovateľnej tablety) a silného induktora UGT rifampicínu (opakované dávky 600 mg/deň) pokles expozície deferasiroxu o 44 % (90 % IS: 37 % - 51 %). Preto súbežné použitie Deferasiroxu Sandoz so silnými induktormi

UGT (napr. rifampicínom, karbamazepínom, fenytoínom, fenobarbitalom, ritonavírom) môže mať za následok zníženie účinnosti Deferasiroxu Sandoz. Počas užívania kombinácie a po užití tejto kombinácie sa má monitorovať hladina feritínu v sére pacienta a ak je to potrebné, dávka Deferasiroxu Sandoz sa má upraviť.

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

Interakcia s midazolamom a inými látkami metabolizovanými prostredníctvom CYP3A4

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

Interakcia s repaglinidom a inými látkami metabolizovanými prostredníctvom CYP2C8

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

Interakcia s teofylínom a inými látkami metabolizovanými prostredníctvom CYP1A2

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

Ďalšie informácie

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

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

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

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

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

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

Dojčenie

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

Fertilita

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

4.7 Ovpłyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

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

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

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

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie uvedené nižšie sú zoradené podľa nasledujúcich kritérií:

veľmi časté ($\geq 1/10$)

časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)

zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)

veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$)

neznáme (z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 6

Poruchy krvi a lymfatického systému	
Neznáme	Pancytopenia ¹ , trombocytopenia ¹ , zhoršená anémia ¹ , neutropénia ¹
Poruchy imunitného systému	
Neznáme	Reakcie z precitlivenosti (vrátane anafylaktickej reakcie a angioedému) ¹
Poruchy metabolizmu a výživy	
Neznáme	Metabolická acidóza ¹
Psychické poruchy	
Menej časté	Úzkosť, poruchy spánku
Poruchy nervového systému	
Časté	Bolesť hlavy
Menej časté	Závrat
Poruchy oka	
Menej časté	Katarakta, makulopatia
Zriedkavé	Optická neuritída
Poruchy ucha a labyrintu	
Menej časté	Hluchota
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Menej časté	Laryngálna bolesť
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Časté	Hnačka, zápcha, vracanie, nauzea, bolesť brucha, abdominálna distenzia, dyspepsia
Menej časté	Gastrointestinálne krvácanie, vred žalúdka (vrátane mnohopočetných vredov), vred dvanástnika, gastritída
Zriedkavé	Ezofagitída
Neznáme	Gastrointestinálna perforácia ¹ , akútna pankreatitída ¹
Poruchy pečene a žľazových ciest	
Časté	Zvýšenie aminotransferáz
Menej časté	Hepatitída, cholelitiáza
Neznáme	Zlyhanie pečene ^{1,2}
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Časté	Exantém, svrbenie
Menej časté	Porucha pigmentácie
Zriedkavé	Reakcia na liek s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS)
Neznáme	Stevensov-Johnsonov syndróm ¹ , hypersenzitívna vaskulitída ¹ , urtikária ¹ , multiformný erytém ¹ , alopecia ¹ , toxická epidermálna nekrolýza (TEN) ¹
Poruchy obličiek a močových ciest	
Veľmi časté	Zvýšenie kreatinínu v krvi
Časté	Proteinúria
Menej časté	Porucha obličkových tubulov ² (získaný Fanconiho syndróm), glykozúria
Neznáme	Akútne zlyhanie obličiek ^{1,2} , tubulointersticiálna nefritída ¹ , nefrolitiáza ¹

	renálna tubulárna nekróza ¹
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Menej časté	Pyrexia, edém, únava

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

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

Popis vybraných nežiaducich reakcií

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

Klírens kreatinínu pri preťažení železom spôsobenom transfúziami

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

Klinická štúdia u pacientov s talasemickými syndrómami nezávislými od transfúzií

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

Pediatrická populácia

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

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

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

Bola hlásená akútna pankreatitída, obzvlášť u detí a dospievajúcich.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Všetky ostatné liečivá, látky tvoriace cheláty so železom, ATC kód: V03AC03

Mechanizmus účinku

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

Farmakodynamické účinky

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Štúdie klinickej účinnosti sa vykonali s deferasiroxom vo forme dispergovateľných tabliet (nižšie uvedené ako „deferasirox“). V porovnaní s deferasiroxom vo forme dispergovateľných tabliet je dávka deferasiroxu vo filmom obalených tabletách o 30% nižšia ako dávka deferasiroxu v dispergovateľných tabletách, zaokrúhlene na najbližšiu celú tabletu (pozri časť 5.2).

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

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

Základná analýza pivotnej porovnávacej klinickej štúdie s 586 pacientmi s beta-talasémiou a preťažením železom spôsobeným transfúziami, nepreukázala noninferioritu dispergovateľných tabliet

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

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

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

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

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

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

Otvorená randomizovaná štúdia 1:1 sa uskutočnila u 224 pediatrických pacientov s anémiou závislou od transfúzií a s preťažením železom spôsobeným transfúziami vo veku od 2 do < 18 rokov za účelom vyhodnotiť compliance liečby, účinnosť a bezpečnosť deferasiroxu vo forme granulátu v porovnaní s dispergovateľnými tabletami. Väčšina pacientov (142, 63,4 %) v štúdií bola s beta talasémiou major, 108 (48,2 %) pacientov predtým neužívalo chelátovú liečbu železom (ICT, *iron chelation therapy*) (priemerný vek 2 roky, 92,6 % vo veku od 2 do < 10 rokov), z ktorých 68,1 % už predtým dostávalo deferasirox. V primárnej analýze vykonanej u pacientov bez predchádzajúcej liečby bola po 24 týždňoch miera compliance 84,26 % v skupine s deferasiroxom vo forme dispergovateľných tabliet a 86,84 % v skupine s deferasiroxom vo forme granulátu, bez štatisticky významného rozdielu. Podobne sa nezistil štatisticky významný rozdiel v priemerných zmenách oproti východiskovým hodnotám v hladinách feritínu v sére (SF) medzi dvomi liečebnými skupinami ($-171,52$ $\mu\text{g/l}$ [95% IS: $-517,40$; $174,36$] pre formu dispergovateľné tablety [DT] a $4,84$ $\mu\text{g/l}$ [95% IS: $-333,58$; $343,27$] pre formu granulát, rozdiel medzi priemerami [granulát – DT] $176,36$ $\mu\text{g/l}$ [95% IS: $-129,00$; $481,72$], obojstranná hodnota $p = 0,25$). Štúdia dospela k záveru že compliance a účinnosť liečby sa v rozdielnych časových

úsekoch (24 a 48 týždňov) nelíšila medzi deferasirox granulátom a deferasirox dispergovateľnými tabletami. Bezpečnostný profil bol celkovo porovnateľný medzi formou granulát a dispergovateľné tablety.

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

V 5-ročnej observačnej štúdií zahrňujúcej 45 pediatrických pacientov vo veku 10 až <18 rokov so syndrómami talasémie nezávislými od transfúzie a s preťažením železom liečených deferasiroxom, sa nezistili žiadne dlhodobé bezpečnostné problémy. Analýza údajov zo štúdie naznačuje, že deferasirox neovplyvňuje rast alebo sexuálny vývoj u tejto vekovej skupiny pediatrických pacientov, avšak vzhľadom na limitovaný počet pacientov a dostupné údaje sa výsledky majú interpretovať opatrne.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Absorpcia

Deferasirox (vo forme dispergovateľných tabliet) sa absorbuje po perorálnom podaní a medián doby dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie ($t_{\max}$) je približne 1,5 až 4 hodiny. Absolútna biologická dostupnosť (AUC) deferasiroxu (vo forme dispergovateľných tabliet) je približne 70 % v porovnaní s intravenóznym podaním. Absolútna biologická dostupnosť filmom obalených tabliet nebola stanovená. Biologická dostupnosť filmom obalených tabliet deferasiroxu je o 36 % vyššia ako u dispergovateľných tabliet.

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

Distribúcia

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

Biotransformácia

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

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

Eliminácia

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

Linearita/nelinearita

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

Charakteristika pacientov

Pediatrickí pacienti

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

Pohlavie

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

Starší pacienti

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

Porucha funkcie obličiek alebo pečene

Farmakokinetika deferasiroxu sa nesledovala u pacientov s poruchou funkcie obličiek.

Farmakokinetiku deferasiroxu neovplyvnili hladiny pečeňových aminotransferáz do 5-násobku hornej hranice normálneho rozmedzia.

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

mikokryštalická celulóza
krospovidón
stearát horečnatý
povidón
poloxamér
koloidný oxid kremičitý bezvodý

Filmová obalová vrstva: opadry modrá:

hypromelóza
oxid titaničitý (E171)
makrogol
mastenec
hliníkový lak indigokarmínu (E132)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PVDC/hliníkový blister
PA/Al/PVC/hliníkový blister

Veľkosti balenia:

Balenia po 30, 90, 100, 300 alebo 300 (multibalenie 10 x 30) filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1000 Ljubljana
Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Deferasirox Sandoz 180 mg: 19/0135/21-S
Deferasirox Sandoz 360 mg: 19/0136/21-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 2.júna 2021
Dátum posledného predĺženia registrácie: 14.augusta 2025

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2026