

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Exferana 90 mg

Exferana 180 mg

Exferana 360 mg

filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 90 mg deferasiroxu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 1,16 mg monohydrátu laktózy.

Každá filmom obalená tableta obsahuje 180 mg deferasiroxu.

Pomocná(é) látka(y) so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 1,54 mg monohydrátu laktózy.

Každá filmom obalená tableta obsahuje 360 mg deferasiroxu.

Pomocná(é) látka(y) so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 3,08 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Svetlomodrá, oválna bikonvexná filmom obalená tableta, dlhá približne 10 mm a široká 6 mm, a s vyrazeným „D7FX“ na jednej strane a „90“ na druhej strane.

Stredne modrá, oválna bikonvexná filmom obalená tableta, dlhá približne 13 mm a široká 7 mm, a s vyrazeným „D7FX“ na jednej strane a „180“ na druhej strane.

Modrá, oválna bikonvexná filmom obalená tableta, dlhá približne 15 mm a široká 9 mm, a s vyrazeným „D7FX“ na jednej strane a „360“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Exferana je indikovaná 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 viac.

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

- u pediatrických pacientov s beta-talasémiou major s preťažením železom spôsobeným častými krvnými transfúziami (≥ 7 ml/kg/mesiac erytrocytového 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.

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

Dávkovanie

Preťaženie železom spôsobené transfúziami

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

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

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

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

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

Tabuľka 1 Odporúčané dávky pri preťažení železom spôsobenom transfúziami

	Filmom obalené tablety/granulát	Dispergovateľné tablety	Transfúzie	Sérový feritín
Začiatková dávka	14 mg/kg/deň	20 mg/kg/deň	Po 20 jednotkách (asi 100 ml/kg) ER	Alebo > 1 000 µg/l
Alternatívne začiatkové dávky	21 mg/kg/deň	30 mg/kg/deň	> 14 ml/kg/mesiac ER (približne > 4 jednotky/mesiac pre dospelého)	
	7 mg/kg/deň	10 mg/kg/deň	< 7 ml/kg/mesiac ER (približne < 2 jednotky/mesiac pre dospelého)	
Pacienti úspešne liečení deferoramínom	Tretina dávky deferoramínu	Polovica dávky deferoramínu		
Monitoring				Mesačne
Cieľové rozpätie				500-1 000 µg/l
Úprava dávky	Zvýšenie			
(každých 3 - 6 mesiacov)	3,5 - 7 mg/kg/deň až do výšky 28 mg/kg/deň	5 - 10 mg/kg/deň až do výšky 40 mg/kg/deň		> 2 500 µg/l
	Zníženie			
	3,5 - 7 mg/kg/deň u pacientov liečených dávkami > 21 mg/kg/deň	5 - 10 mg/kg/deň u pacientov liečených dávkami > 30 mg/kg/deň		< 2 500 µg/l
	- Pri dosiahnutí cieľového rozpätia			500-1 000 µg/l
Maximálna dávka	28 mg/kg/deň	40 mg/kg/deň		
Zváženie prerušenia				< 500 µg/l

Začiatková dávka

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

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

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

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

Úprava dávky

Odporúča sa monitorovať hladinu feritínu v sére každý mesiac a dávku Exferany upraviť, ak je to potrebné, každých 3 až 6 mesiacov na základe zmeny hladiny feritínu v sére. Úpravy dávky možno robiť postupne o 3,5 až 7 mg/kg podľa individuálnej odpovede pacienta a cieľa liečby (zachovanie alebo zníženie zaťaženia železom). U pacientov, ktorí nie sú dostatočne liečení dávkami 21 mg/kg (napr. hladiny feritínu v sére pretrvávajú nad 2 500 µg/l a časom nevykazujú klesajúcu tendenciu), možno zvážiť dávky do 28 mg/kg. Dostupnosť údajov o dlhodobej účinnosti a bezpečnosti z klinických skúšaní s dispergovateľnými tabletami deferasiroxu pri užívaní v dávkach vyšších ako 30 mg/kg je v súčasnosti obmedzená (264 pacientov sledovaných priemerne 1 rok po zvýšení dávky). Ak sa dávkami do 21 mg/kg dosiahne len veľmi nepodstatné zníženie hemosiderózy, ďalším zvýšením (najviac na 28 mg/kg) sa nemusí dosiahnuť uspokojivé zníženie a môžu sa zvážiť alternatívne možnosti liečby. Ak sa dávkami vyššími ako 21 mg/kg nedosiahne uspokojivé zníženie, v liečbe takýmito dávkami sa nemá pokračovať a majú sa zvážiť alternatívne možnosti liečby, kedykoľvek to je možné. Dávky vyššie ako 28 mg/kg sa neodporúčajú, pretože s dávkami nad touto hodnotou sú iba obmedzené skúsenosti (pozri časť 5.1).

U pacientov liečených dávkami vyššími ako 21 mg/kg sa má zvážiť postupné znižovanie dávky o 3,5 až 7 mg/kg, keď sa dosiahne kontrola ochorenia (napr. hladiny feritínu v sére sú trvalo nižšie ako 2 500 µg/l a časom vykazujú klesajúcu tendenciu). U pacientov, ktorých hladina feritínu v sére dosiahla cieľovú hodnotu (obvykle medzi 500 a 1 000 µg/l), sa má zvážiť postupné znižovanie dávky o 3,5 až 7 mg/kg, aby sa hladiny feritínu v sére udržali v cieľovom rozmedzí a minimalizovalo sa riziko nadmerného chelačného účinku. Ak hladina feritínu v sére trvale klesá pod 500 µg/l, má sa zvážiť prerušenie liečby (pozri časť 4.4).

Talasemické syndrómy nezávislé od transfúzií

Chelátová liečba sa má začať len pri preukázanom preťažení železom (koncentrácia železa v pečeni [LIC] $\geq$ 5 mg Fe/g sušiny [dry weight, dw] alebo hladina feritínu 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 potrebné postupovať s opatrnosťou, aby sa u všetkých pacientov minimalizovalo riziko nadmerného chelačného účinku (pozri časť 4.4).

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

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

	Filmom obalené tablety/granulát	Dispergovateľné tablety	Koncentrácia železa v pečeni (LIC)*		Sérový feritín
Začiatková dávka	7 mg/kg/deň	10 mg/kg/deň	≥ 5 mg Fe/g dw	alebo	> 800 µg/l
Monitoring					Mesačne
Úprava dávky (každých 3-6 mesiacov)	Zvýšenie		≥ 7 mg Fe/g dw	alebo	> 2000 µg/l
	3,5 - 7 mg/kg/deň	5 - 10 mg/kg/deň			
	Zníženie		< 7 mg Fe/g dw	alebo	≤ 2000 µg/l
	3,5 - 7 mg/kg/deň	5 - 10 mg/kg/deň			
Maximálna dávka	14 mg/kg/deň	20 mg/kg/deň			
	7 mg/kg/deň	10 mg/kg/deň			
	U dospelých Pediatrická populácia		nestanovené	a	≤ 2000 µg/l
Prerušenie			< 3 mg Fe/g dw	alebo	< 300 µg/l
Opätovná liečba				Neodporúča sa	

*LIC je preferovaná metóda pre stanovenie preťaženia železom.

Začiatková dávka

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

Úprava dávky

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

U pacientov, ktorým sa nestanovila LIC a hladina feritínu v sére je ≤ 2000 µg/l, dávkovanie nemá byť vyššie ako 7 mg/kg.

U pacientov, ktorým sa zvýšila dávka na > 7 mg/kg, sa odporúča zníženie dávky na 7 mg/kg alebo menej, keď LIC je < 7 mg Fe/g dw alebo hladina feritínu v sére je ≤ 2000 µg/l.

Ukončenie liečby

Po dosiahnutí uspokojivej hladiny železa v organizme (LIC < 3 mg Fe/g dw alebo hladina feritínu v sére < 300 µg/l) sa má liečba ukončiť. Nie sú dostupné údaje o opakovaní liečby u pacientov, u ktorých dôjde k opätovnej akumulácii železa po dosiahnutí uspokojivej hladiny železa v organizme, preto opakovanie liečby nemožno odporučiť.

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 kvôli výskytu nežiaducich reakcií, ktoré si môžu vyžadovať úpravu dávky.

Pediatrická populácia

Preťaženie železom spôsobené transfúziami:

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

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

Talasemické syndrómy nezávislé od transfúzií:

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

Deti od narodenia do 23 mesiacov:

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

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Deferasirox sa neštudoval 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

Exferana sa neodporúča u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha). U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda B podľa Childa-Pugha) sa má dávka podstatne znížiť a potom postupne zvyšovať po hranicu 50 % (pozri časti 4.4 a 5.2), pričom Exferana sa u takýchto pacientov musí používať s opatrnosťou. 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. do jogurtu alebo jablčného 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 deferasiroxiu po jeho uvedení na trh (pozri časť 4.8). V niektorých prípadoch po uvedení na trh viedlo zhoršenie funkcie obličiek k zlyhaniu obličiek, ktoré si vyžiadalo dočasnú alebo trvalú dialýzu.

Príčiny zvýšenia sérového kreatinínu sa neobjasnili. Preto sa má venovať mimoriadna pozornosť monitorovaniu sérového kreatinínu u pacientov, ktorí súbežne dostávajú lieky tlmiace funkciu obličiek, a u pacientov, ktorí dostávajú vysoké dávky deferasiroxiu a/alebo malé množstvo 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 deferasiroxiu 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 po začatí alebo úprave liečby Exferanou (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 metabolickej acidózy vyskytujúcej sa počas liečby deferasiroxom. Väčšina z týchto pacientov mala poruchu funkcie 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 Exferanou.

U pacientov liečených deferasiroxom, najmä u detí, boli po uvedení na trh hlásené prípady ťažkej formy renálnej tubulopatie (ako je Fanconiho syndróm) a zlyhania 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 Exferanou vyvinuli nevysvetliteľné zmeny mentálneho stavu.

Tabuľka 3 Úprava dávky a prerušenie liečby pri kontrole funkcie obličiek

	Sérový kreatinín		Klírens kreatinínu
Pred začatím liečby	dvakrát (2x)	a	raz (1x)
Kontraindikované			< 60 ml/min
Monitoring			
- prvý mesiac po začatí liečby alebo úprave	týždenne	a	týždenne

dávky (vrátane zmeny liekovej formy)			
- 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 priemernou hodnotou pred liečbou	a	zníženie <LLN* (<90 ml/min)
Pediatrickí pacienti	> veku primeraná ULN**	a/alebo	zníženie <LLN* (<90 ml/min)
Po znížení dávky, prerušenie liečby, ak			
Dospelí a pediatrickí pacienti	Pretrvávajúca >33 % nad priemernou hodnotou pred liečbou	a/alebo	zníženie <LLN* (<90 ml/min)
*LLN: dolná hranica normálneho rozmedzia **ULN: horná hranica normálneho rozmedzia			

Liečba môže opätovne začať v závislosti od individuálneho klinického obrazu.

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

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

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

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

- sérový kreatinín zostáva významne zvýšený a
- pretrvávajúca 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 Exferanou vyvinuli nevysvetliteľné zmeny mentálneho stavu. 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 prítiažujúceho 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 progresívnom zvyšovaní hladín aminotransferáz v sére, ktoré nemožno pripísať iným príčinám, sa má užívanie Exferany 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.

Exferana sa neodporúča u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) (pozri časť 5.2).

Tabuľka 4 Súhrn odporúčaní pre monitorovanie bezpečnosti

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

U pacientov s krátkou predpokladanou dĺžkou života (napr. s vysokorizikovými myelodysplastickými syndrómami), zvlášť keď sprievodné ochorenia môžu zvýšiť riziko nežiaducich udalostí, prínos Exferany môže byť obmedzený a môže byť menší ako riziká. Preto sa liečba Exferanou 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 Exferanou dôsledne sledovať, aby sa zistili jej nežiaduce účinky a aby sa sledovala záťaž železom u pediatrickej populácie. U detí s talasémiou nezávislou od transfúzií a so závažným preťažením železom si má byť lekár pred liečbou Exferanou navyše vedomý, že následky dlhodobej expozície u takýchto pacientov v súčasnosti nie sú známe.

Gastrointestinálne poruchy

U pacientov, ktorí dostávali deferasirox, vrátane detí a dospelých, sa zaznamenala ulcerácia a krvácanie v hornej časti gastrointestinálneho traktu. U niektorých pacientov sa pozorovali mnohopočetné vredy (pozri časť 4.8). Zaznamenali sa prípady komplikácie vredov s perforáciou tráviaceho traktu. Tiež boli hlásené fatálne gastrointestinálne krvácania, najmä u starších pacientov, ktorí mali hematologické malignity a/alebo nízky počet trombocytov. Lekári a pacienti majú dávať pozor na prejavy a príznaky gastrointestinálnej ulcerácie a krvácania počas liečby Exferanou. V prípade gastrointestinálnej ulcerácie alebo krvácania sa má Exferana vysadiť a musia sa okamžite začať ďalšie vyšetrenia a liečba. Opatrnosť je potrebná u pacientov, ktorí užívajú Exferanu 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 Exferanou sa môže objaviť kožná vyrážka. Vyrážky vo väčšine prípadov spontánne vymiznú. Keď je potrebné liečbu prerušiť, možno po vymiznutí vyrážky 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), toxickéj 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 Exferanou 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 Exferanou sa má ukončiť a má sa začať primeraná liečba. Pre riziko anafylaktického šoku sa deferasirox nesmie znova 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 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 $500\,\mu\text{g/l}$ (pri preťažení železom spôsobenom transfúziami) alebo pod $300\,\mu\text{g/l}$ (pri talasemických syndrómoch nezávislých od transfúzií), má sa zvážiť prerušenie liečby.

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

V dvoch klinických skúšaní 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 Exferanou kontrolovať funkcia srdca.

Pomocné látky

Exferana obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

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

Interakcie s jedlom

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

Látky, ktoré môžu znížiť systémovú expozíciu Exferany

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 – Index spoľahlivosti: 37 % - 51 %). Preto súbežné použitie Exferany so silnými induktormi UGT (napr. rifampicínom, karbamazepínom, fenytoínom, fenobarbitalom, ritonavírom) môže mať za následok zníženie účinnosti Exferany. Počas použitia tejto kombinácie a po tejto kombinácii sa má monitorovať hladina feritínu v sére pacienta a ak je to potrebné, dávka Exferany 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 nezisťovala pri vyšších dávkach ako 0,5 mg repaglinidu, je potrebné vyhnúť sa súbežnému použitiu deferasiroxu a repaglinidu. Ak sa táto kombinácia zdá nevyhnutná, je potrebné starostlivé klinické sledovanie a monitorovanie glukózy v krvi (pozri časť 4.4). Interakciu medzi deferasiroxom a inými substrátmi CYP2C8, ako je paklitaxel, nemožno vylúčiť.

Interakcia s teofylínom a inými látkami metabolizovanými prostredníctvom CYP1A2

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

Ďalšie informácie

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

s antacidami obsahujúcimi hliník.

Súbežné podávanie deferasiroxu s látkami, ktoré majú známy ulcerogénny potenciál, napr. NSAID (vrátane kyseliny acetylsalicylovej vo vysokých dávkach), kortikosteroidmi alebo perorálnymi bisfosfonátmi, môže zvýšiť riziko gastrointestinálnych toxických účinkov (pozri časť 4.4). Súbežné podávanie deferasiroxu s 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 neužívať Exferanu počas gravidity, pokiaľ to nie je nevyhnutné.

Exferana môže znížiť účinnosť hormonálnych kontraceptív (pozri časť 4.5). Ženám v plodnom veku sa počas užívania Exferany odporúča používať 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 Exferany neodporúča.

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Exferana 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

Zhrnutie profilu bezpečnosti

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

Počas klinických štúdií sa približne u 36 % pacientov vyskytlo zvýšenie sérového kreatinínu závislé od dávky, hoci väčšina hodnôt zostala v normálnom rozmedzí. Pokles priemerného 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 pečňových aminotransferáz. Kvôli bezpečnosti sa odporúča naplánovať

harmonogram monitorovania obličkových a pečňových parametrov. Poruchy sluchu (zhoršenie sluchu) a zraku (zákal šošovky) sú menej časté, a tiež sa odporúčajú každoročné vyšetrenia (pozri časť 4.4).

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

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

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

Tabuľka 5 Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Poruchy krvi a lymfatického systému	
Neznáme:	Pancytopenia ¹ , trombocytopenia ¹ , zhoršená anémia ¹ , neutropenia ¹
Poruchy imunitného systému	
Neznáme:	Reakcie z precitlivosti (vrátane anafylaktickej reakcie a angioedému) ¹
Poruchy metabolizmu a výživy	
Neznáme:	Metabolická acidóza ¹
Psychické poruchy	
Menej časté:	Úzkosť, poruchy spánku
Poruchy nervového systému	
Časté:	Bolesť hlavy
Menej časté:	Závrat
Poruchy oka	
Menej časté:	Katarakta, makulopatia
Zriedkavé:	Optická neuritída
Poruchy ucha a labirintu	
Menej časté:	Hluchota
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Menej časté:	Laryngeálna bolesť
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Časté:	Hnačka, zápcha, vracanie, nauzea, bolesť brucha, abdominálna distenzia, dyspepsia
Menej časté:	Gastrointestinálne krvácanie, vred žalúdka (vrátane mnohopočetných vredov), vred dvanástnika, gastritída
Zriedkavé:	Ezofagitída
Neznáme:	Gastrointestinálna perforácia ¹ , akútna pankreatitída ¹
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Časté:	Zvýšenie aminotransferáz
Menej časté:	Hepatitída, cholelitiáza
Neznáme:	Zlyhanie pečene ^{1, 2}
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Časté:	Vyrážka, svrbenie
Menej časté:	Porucha pigmentácie

Zriedkavé:	Reakcia na liek s 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

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

² Boli hlásené ťažké stavy spojené so zmenami vedomia v kontexte hypermoanemickej 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 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 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 s 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 dvoch klinických skúšaní u pediatrických pacientov liečených deferasiroxom až po dobu 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 vyskytlo veľké množstvo 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 predávkovania sú tráviace problémy ako bolesť brucha, hnačka, nauzea a vracanie. Boli hlásené poruchy obličiek a pečene, vrátane prípadov zvýšených pečenejších enzýmov a kreatinínu, ktoré sa znormalizovali po ukončení liečby. Jednorazovo chybné podaná dávka 90 mg/kg viedla k Fanconiho syndrómu, ktorý ustúpil po liečbe.

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

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

Farmakodynamické účinky

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

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

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

Denná liečba s 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) a hladina sérového feritínu sa znížila v priemere o približne -36 a -926 $\mu\text{g/l}$. Pri týchto 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 hladinu sérového feritínu a indukovať vyrovnanú bilanciu železa u pacientov, ktorí dostávajú občasné transfúzie alebo výmenné transfúzie. Hladina sérového feritínu hodnotená pri každej mesačnej kontrole odrážala zmeny koncentrácie železa v pečeni, čo naznačuje, že zmeny hodnôt hladiny sérového feritínu sa dajú použiť na sledovanie odpovede na liečbu. Obmedzené klinické údaje (29 pacientov s normálnou východiskovou funkciou srdca) pri použití MRI ukazujú, že liečba deferasiroxom v dávke 10-30 mg/kg/deň (vo forme dispergovateľných tabliet) počas 1 roka tiež môže znížiť hladinu železa v srdci (v priemere sa MRI T2* zvýšil z 18,3 na 23,0 milisekúnd).

Základná analýza pivotného porovnávacieho klinického skúšania u 586 pacientov s beta-talasémiou a preťažením železom spôsobeným transfúziami, nepreukázala noninferioritu dispergovateľných tabliet deferasiroxu oproti deferoxamínu pri analýze celkovej populácie pacientov. Z následnej analýzy tohto klinického skúšania 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 pôvodnú dávku používanú pred klinickým skúšaním, aj keď bola vyššia ako dávka určená protokolom. Na tomto pivotnom klinickom skúšaní sa zúčastnilo 56 pacientov mladších ako 6 rokov, z ktorých 28 dostávalo dispergovateľné tablety deferasiroxu.

Z predklinických a klinických skúšaní vyplynulo, že deferasirox vo forme dispergovateľných tabliet môže byť rovnako aktívny ako deferoxamín, keď sa používa v pomere dávok 2:1 (t.j. dávka deferasiroxu vo forme dispergovateľných tabliet je číselne rovná polovici dávky deferoxamínu). Pre deferasirox vo forme filmom obalených tabliet možno stanoviť pomer dávok 3:1 (t.j. dávka deferasiroxu vo forme filmom obalených tabliet 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 udalostí (EFS, event-free survival, kompozitný primárny cieľ zahrňujúci nefatálne srdcové alebo hepatálne udalosti) a na hladiny sérového feritínu. Bezpečnostný profil bol konzistentný s predchádzajúcimi štúdiami u dospelých pacientov s MDS.

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

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

U pacientov s talasemickými syndrómami nezávislými od transfúzií a s preťažením železom sa liečba dispergovateľnými tabletami deferasiroxu vyhodnotila v randomizovanom, dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom klinickom skúšaní trvajúcim 1 rok. Skúšanie porovnávalo účinnosť dvoch

rôznych režimov liečby dispergovateľnými tabletami s deferasiroxom (začiatkové dávky 5 a 10 mg/kg/deň, 55 pacientov v každej skupine liečby) a zodpovedajúceho placeba (56 pacientov). Do skúšania 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 hladiny feritínu v sére medzi východiskovou hodnotou a hodnotou v štvrtom kvartáli. 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 deferasiroxom vo forme dispergovateľných tabliet (začiatková dávka 10 mg/kg/deň) a zvýšila o 0,38 mg Fe/g dw u pacientov liečených placebo (p < 0,001). V priemere sa hladina feritínu v sére znížila o 222,0 µg/l u pacientov liečených deferasiroxom vo forme dispergovateľných tabliet (začiatková dávka 10 mg/kg/deň) a zvýšila o 115 µg/l u pacientov liečených placebo (p < 0,001).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Filmom obalené tablety deferasiroxu vykazujú vyššiu biologickú dostupnosť ako deferasirox vo forme dispergovateľných tabliet. Po úprave sily boli filmom obalené tablety (360 mg sily) ekvivalentné s dispergovateľnými tabletami deferasiroxu (500 mg sily) s ohľadom na plochu pod krivkou závislosti plazmatickej koncentrácie od času (AUC) v podmienkach nalačno. 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 s priemerným časom dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie (t_{max}) 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 štúdiu so zdravými dobrovoľníkmi vyvolalo podanie cholestyramínu po jednorazovej dávke deferasiroxu pokles expozície deferasiroxu (AUC) o 45 %.

Glukuronidácia deferasiroxu prebieha hlavne 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 žľazou sa podieľajú prenášače MRP2 a MXR (BCRP).

Linearita/nelinearita

$C_{\max}$ a AUC_{0-24h} deferasiroxu sa zvyšujú v závislosti od dávky približne lineárne v podmienkach rovnovážneho stavu. Pri opakovanom podávaní sa expozícia zvyšuje akumulárnym faktorom 1,3 až 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 pečenných aminotransferáz až 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 jedincov s ľahkou poruchou funkcie pečene (trieda A podľa Childa-Pugha) a o 76 % u jedincov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda B podľa Childa-Pugha) oproti jedincom s normálnou funkciou pečene. Priemerná $C_{\max}$ deferasiroxu u jedincov s ľahkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa zvýšila o 22 %. Expozícia sa zvýšila 2,8-násobne u jedného jedinca s ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) (pozri časti 4.2 a 4.4).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

mikrokryštalická celulóza (typ 101 a 102)
povidón K30
krospovidón (typ A a B)
poloxamér 188
oxid kremičitý, koloidný, bezvodý
stearát horečnatý

Obal tablety:

hypromelóza (E464)
monohydrát laktózy
oxid titaničitý (E171)
triacetín
indigotín hliníkový lak (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-hliníkové blistre a Al/Al blistre.

Jednotlivé balenia obsahujúce 30 alebo 90 filmom obalených tabliet. Blistrová fólia môže byť perforovaná alebo neperforovaná.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Vipharm S.A.
ul. A. i F. Radziwiłłów 9
05-850 Ożarów Mazowiecki
Poľsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

19/0182/20-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 27. august 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2022