

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Deferasirox Accord 90 mg potahované tablety
Deferasirox Accord 180 mg potahované tablety
Deferasirox Accord 360 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Deferasirox Accord 90 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje deferasiroxum 90 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna 90mg tableta obsahuje také 27 mg laktózy (ve formě monohydrátu) a 2,95 mg ricinového oleje.

Deferasirox Accord 180 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje deferasiroxum 180 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna 180mg tableta obsahuje také 54 mg laktózy (ve formě monohydrátu) a 5,9 mg ricinového oleje.

Deferasirox Accord 360 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje deferasiroxum 360 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna 360mg tableta obsahuje také 108 mg laktózy (ve formě monohydrátu) a 11,8 mg ricinového oleje.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Deferasirox Accord 90 mg potahované tablety

Žlutě zbarvené oválné bikonvexní potahované tablety se zkosenými hranami s vyraženým označením „D“ na jedné straně a „90“ na straně druhé. Přibližné rozměry tablety jsou 11,0 mm x 4,20 mm.

Deferasirox Accord 180 mg potahované tablety

Žlutě zbarvené oválné bikonvexní potahované tablety se zkosenými hranami s vyraženým označením „D“ na jedné straně a „180“ na straně druhé. Přibližné rozměry tablety jsou 14,0 mm x 5,50 mm.

Deferasirox Accord 360 mg potahované tablety

Žlutě zbarvené oválné bikonvexní potahované tablety se zkosenými hranami s vyraženým označením „D“ na jedné straně a „360“ na straně druhé. Přibližné rozměry tablety jsou 17,0 mm x 6,80 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Deferasirox Accord je indikován k léčbě chronického přetížení (nadměrné zátěže) organismu železem způsobeného častými transfuzemi krve (≥ 7 ml/kg/měsíc erytrocytární masy) u pacientů s beta-talasemií major ve věku 6 let a více.

Deferasirox Accord je také indikován k léčbě chronického přetížení organismu železem způsobeného transfuzemi krve, kde je léčba deferoxaminem kontraindikována nebo nevhodná u následujících skupin pacientů:

- u pediatrických pacientů s beta-talasemií major s přetížením železem způsobeným častými transfuzemi krve (≥ 7 ml/kg/měsíc erytrocytární masy) ve věku od 2 do 5 let,
- u dospělých a pediatrických pacientů s beta-talasemií major s přetížením železem způsobeným málo častými transfuzemi krve (< 7 ml/kg/měsíc erytrocytární masy) ve věku od 2 let,
- u dospělých a pediatrických pacientů s jinými typy anemií ve věku od 2 let.

Deferasirox Accord je také indikován k léčbě chronického přetížení organismu železem vyžadujícího chelatační terapii u pacientů s talasemií nezávislou na podávání krevních transfuzí ve věku od 10 let v případech, kdy je léčba deferoxaminem kontraindikovaná nebo nevhodná.

4.2 Dávkování a způsob podání

Zahajovat léčbu a léčit deferasiroxem má lékař se zkušenostmi s léčbou chronického přetížení železem.

Deferasirox Accord je k dispozici pouze ve formě potahovaných tablet.

Všechny odkazy na přípravek ve formě dispergovatelných tablet v celém Souhrnu údajů o přípravku se vztahují na referenční léčivý přípravek ve formě dispergovatelných tablet.

Dávkování

Potransfuzní přetížení železem

Doporučuje se léčbu zahájit po transfuzi přibližně 20 jednotek (cca 100 ml/kg) erytrocytární masy (PRBC, packed red blood cells), nebo jestliže bylo klinickým sledováním prokázáno chronické přetížení železem (tj. hladina feritinu v séru $> 1\,000$ mikrogramů/l). Dávky (v mg/kg) musí být vypočteny a zaokrouhleny na nejbližší sílu celé tablety.

Cílem chelatační léčby je odstranění množství železa, které bylo podáno transfuzemi, a snížit existující přetížení železem podle potřeby.

Během chelatační léčby je třeba dbát zvýšené opatrnosti, aby se u všech pacientů snížilo riziko nadměrné chelatace (viz bod 4.4).

Deferasirox potahované tablety představují vyšší biologickou dostupnost v porovnání s deferasiroxem dispergovatelné tablety (viz bod 5.2). V případě přechodu z lékové formy dispergovatelné tablety na potahované tablety má být dávka ve formě potahovaných tablet o 30 % nižší, než byla dávka užívaná ve formě dispergovatelných tablet, zaokrouhleno na nejbližší počet celých tablet.

Tabulka 1 Doporučené dávkování pro potransfuzní přetížení železem

	Potahované tablety	Transfuze	Hladina feritinu v séru
Úvodní dávka	14 mg/kg/den	20 jednotek (cca 100 ml/kg) PRBC	nebo > 1000 μ g/l
Alternativní	21 mg/kg/den	> 14 ml/kg/	

úvodní dávky		měsíc PRBC (cca > 4 jednotky/ měsíc u dospělého)	
	7 mg/kg/den	< 7 ml/kg/ měsíc PRBC (cca < 2 jednotky/ měsíc u dospělého)	
Pacienti, u kterých byla zátěž železem úspěšně léčena deferoxaminem	Třetina dávky deferoxaminu		
Sledování			Měsíčně
Cílové rozmezí			500–1000 µg/l
Úprava dávky (každých 3–6 měsíců)	Zvýšení		> 2500 µg/l
	3,5–7 mg/kg/den Až 28 mg/kg/den		
	Snížení		< 2500 µg/l
	3,5–7 mg/kg/den U pacientů léčených dávkami > 21 mg/kg/den		
-Po dosažení požadované hodnoty		500–1000 µg/l	
Maximální dávka	28 mg/kg/den		
Zvažovat přerušení			< 500 µg/l

Úvodní dávka

Doporučovaná úvodní denní dávka deferasiroxu potahované tablety je 14 mg/kg tělesné hmotnosti.

O úvodní denní dávce 21 mg/kg je možné uvažovat u pacientů, u kterých je nutno snížit zvýšenou hladinu železa v organismu a kteří zároveň dostávají více než 14 ml/kg/měsíc erytrocytární masy (přibližně > 4 jednotky/měsíc pro dospělé).

O úvodní denní dávce 7 mg/kg je možné uvažovat u pacientů, u kterých není nutno snížit hladinu železa v organismu a kteří zároveň dostávají méně než 7 ml/kg/měsíc erytrocytární masy (přibližně < 2 jednotky/měsíc pro dospělé). Odpověď pacienta musí být monitorována a není-li dosaženo dostatečného účinku, je nutné zvážit zvýšení dávky (viz bod 5.1).

U pacientů, u kterých byla zátěž železem již úspěšně léčena deferoxaminem, může být za úvodní dávku deferasiroxu potahované tablety považována numerická jedna třetina dávky deferoxaminu (např. pacient, kterému je podáváno 40 mg/kg/den deferoxaminu po dobu 5 dnů v týdnu (nebo ekvivalent), má být převeden na úvodní denní dávku 14 mg/kg/den deferasiroxu potahované tablety). Je-li výsledkem dávka menší než 14 mg/kg tělesné hmotnosti, je nutno pacientovu odpověď sledovat a není-li dosaženo dostatečného účinku, je nutno zvážit zvýšení dávky (viz bod 5.1).

Úprava dávky

Doporučuje se monitorovat hladinu feritinu v séru každý měsíc a dávku deferasiroxu upravit, pokud je to nutné, každý 3. až 6. měsíc podle trendu změn hodnot hladin sérového feritinu. Úpravy dávky mají být prováděny postupně o 3,5 až 7 mg/kg podle individuální odpovědi pacienta a léčebného cíle (udržení nebo snížení zátěže železem). U pacientů, kteří nejsou dostatečně léčeni dávkami 21 mg/kg (např. hladiny sérového feritinu přetrvávají nad hodnotou 2 500 µg/l a nevykazují klesající trend během léčby), mohou být zvažovány dávky do 28 mg/kg. Dostupnost dlouhodobých údajů o účinnosti a bezpečnosti získaných z klinických studií provedených s deferasiroxem dispergovatelné tablety

použitým v dávkách nad 30 mg/kg je v současné době omezená (264 pacientů bylo sledováno v průměru 1 rok po zvýšení dávkování). Pokud je dosaženo pouze nevýznamných výsledků léčby hemosiderózy při dávkách do 21 mg/kg, další zvyšování (až do maxima 28 mg/kg) nemusí přinést uspokojivý výsledek a mají být zvažovány alternativní způsoby léčby. Pokud není dosaženo uspokojivé léčby při dávkách nad 21 mg/kg, nemá léčba s tímto dávkováním pokračovat a mají být zvažovány alternativní způsoby léčby, pokud je to možné. Dávky vyšší než 28 mg/kg se nedoporučují pro omezené zkušenosti s takovým dávkováním (viz bod 5.1).

U pacientů léčených dávkami vyššími než 21 mg/kg má být zváženo postupné snižování dávky o 3,5 až 7 mg/kg v okamžiku dosažení kontroly (např. hladiny sérového feritinu stabilně pod 2 500 µg/l a vykazující v průběhu času klesající trend). U pacientů, jejichž hladina sérového feritinu dosáhla požadované hodnoty (obvykle mezi 500 a 1 000 µg/l), má být zvažováno postupné snižování dávky o 3,5 až 7 mg/kg tak, aby se hladiny sérového feritinu udržely v daném rozmezí a aby se snížilo riziko nadměrné chelatace. Jestliže hladina sérového feritinu soustavně klesá pod 500 µg/l, je nutno uvažovat o přerušení léčby (viz bod 4.4).

Syndromy talasemie nezávislé na podávání krevních transfuzí

Chelatační léčba má být zahájena při známkách přetížení organismu železem (koncentrace železa v játrech LIC ≥ 5 mg Fe/g suché hmotnosti [dw] nebo stálá koncentrace sérového feritinu > 800 µg/l). LIC je preferovaná metoda stanovení přetížení železem a má být použita, kdykoli je to možné. U všech pacientů se má během chelatační léčby dbát zvýšené opatrnosti, aby se minimalizovalo riziko nadměrné chelatace (viz bod 4.4).

Deferasirox potahované tablety představují vyšší biologickou dostupnost v porovnání s deferasiroxem dispergovatelné tablety (viz bod 5.2). V případě přechodu z lékové formy dispergovatelné tablety na potahované tablety má být dávka ve formě potahovaných tablet o 30% nižší, než byla dávka užívaná ve formě dispergovatelných tablet, zaokrouhleno na nejbližší počet celých tablet.

Tabulka 2 Doporučené dávkování pro syndromy talasemie nezávislé na podávání krevních transfuzí

	Potahované tablety	Koncentrace železa v játrech (LIC)*	Hladina feritinu v séru
Úvodní dávka	7 mg/kg/den	≥ 5 mg Fe/g dw	nebo > 800 µg/l
Sledování			Měsíčně
Úprava dávky (každých 3–6 měsíců)	Zvýšení	≥ 7 mg Fe/g dw	> 2000 µg/l
	3,5–7 mg/kg/den		
	Snížení	< 7 mg Fe/g dw	≤ 2000 µg/l
	3,5–7 mg/kg/den		
Maximální dávka	14 mg/kg/den		
	7 mg/kg/den		
	Pro dospělé Pro pediatrické pacienty	nehodnoceno	$a \leq 2000$ µg/l
Přerušení		< 3 mg Fe/g dw	nebo < 300 µg/l
Obnova léčby		Nedoporučuje se	

*LIC je preferovaná metoda stanovení přetížení železem

Úvodní dávka

Doporučená úvodní denní dávka deferasiroxu potahované tablety je u pacientů se syndromy talasemie nezávislými na podávání krevních transfuzí 7 mg/kg tělesné hmotnosti.

Úprava dávky

Doporučuje se monitorovat hladinu feritinu v séru každý měsíc, aby se zhodnotila odpověď pacienta na léčbu a snížilo se riziko nadměrné chelatace (viz bod 4.4). V případě pacientů s LIC ≥ 7 mg Fe/g dw nebo se stálou koncentrací sérového feritinu > 2000 $\mu\text{g/l}$ bez klesajícího trendu v průběhu času a pokud pacient dobře toleruje léčivý přípravek, má se každý 3. až 6. měsíc léčby zvážit navýšení dávky o 3,5 až 7 mg/kg. Dávky vyšší než 14 mg/kg se nedoporučují vzhledem k tomu, že neexistují žádné zkušenosti s takovým dávkováním u pacientů se syndromy talasemie nezávislémi na podávání krevních transfuzí.

U pacientů bez stanovené LIC a s hladinou sérového feritinu ≤ 2000 $\mu\text{g/l}$ by dávka neměla překročit 7 mg/kg.

U pacientů s navýšením dávky nad >7 mg/kg je doporučeno snížení dávky na 7 mg/kg nebo méně při LIC < 7 mg Fe/g dw nebo sérovém feritinu ≤ 2000 $\mu\text{g/l}$.

Ukončení léčby

Jakmile byla dosažena přijatelná hladina železa v organismu (LIC < 3 mg Fe/g dw nebo hladina sérového feritinu < 300 $\mu\text{g/l}$), má být léčba ukončena. O znovuzahájení léčby u pacientů, u nichž došlo k opětovné akumulaci železa po dosažení přijatelné hladiny železa, nejsou dostupné žádné údaje, a proto se znovuzahájení léčby nedoporučuje.

Zvláštní populace

Starší osoby (≥ 65 let věku)

Doporučené dávkování pro starší pacienty je stejné jako dávkování uvedené výše. V klinických studiích byla u starších pacientů zaznamenána vyšší četnost nežádoucích účinků než u pacientů mladších (především průjmu), u těchto pacientů mají být pozorně sledovány nežádoucí účinky, které mohou vyžadovat úpravu dávkování.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Deferasirox nebyl zkoumán u pacientů s poruchou funkce ledvin a je kontraindikován u pacientů s clearance kreatininu < 60 ml/min. (viz body 4.3 a 4.4).

Pacienti s poruchou funkce jater

Deferasirox se nedoporučuje u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (Childova-Pughova třída C). U pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater (Childova-Pughova třída B) má být dávka výrazně snížena s následným postupným zvyšováním do výše 50 % (viz body 4.4 a 5.2) a deferasirox musí být u těchto pacientů používán opatrně. Jaterní funkce všech pacientů musejí být monitorovány před léčbou, každé 2 týdny během prvního měsíce léčby a potom každý měsíc (viz bod 4.4).

Pediatriká populace

Potransfuzní přetížení železem:

Doporučené dávkování pro pediatrické pacienty ve věku od 2 do 17 let s přetížením železem způsobeným transfuzemi je stejné jako pro dospělé (viz bod 4.2). Doporučuje se sledovat hladinu feritinu v séru každý měsíc, aby se zhodnotila odpověď pacienta na léčbu a snížilo se riziko nadměrné chelatace (viz bod 4.4). Při výpočtu dávky je nutné vzít v úvahu změnu tělesné hmotnosti pediatrických pacientů během růstu.

U dětí s přetížením železem způsobeným transfuzemi mezi 2 a 5 lety věku je expozice nižší než u dospělých (viz bod 5.2). Tato věková skupina může tedy vyžadovat vyšší dávkování, než je nutné u dospělých. Počáteční dávka však musí být stejná jako u dospělých s následnou individuální titrací.

Syndromy talasemie nezávislé na podávání krevních transfuzí:

U pediatrických pacientů se syndromy talasemie nezávislé na podávání krevních transfuzí nemá dávka překročit 7 mg/kg. U těchto pacientů je nezbytné pečlivé sledování LIC a sérového feritinu, aby se zamezilo nadměrné chelataci (viz bod 4.4). Jako doplnění měsíčního vyhodnocení sérového feritinu má být u těchto pacientů s hladinou sérového feritinu ≤ 800 mikrogramů/l hodnocena LIC každé tři

měsíce.

Děti od narození do 23 měsíců věku:

Bezpečnost a účinnost deferasiroxu u dětí od narození do 23 měsíců věku nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Pro perorální podání.

Potahované tablety se polykají celé a zapijí se dostatečným množstvím vody. Pacientům, kteří nejsou schopni polykat celé tablety, je možné potahované tablety rozdrtit a podat plnou dávku zamíchanou v potravě, např. v jogurtu nebo v jablečném pyré (čisté jablko). Dávka má být ihned a zcela spotřebována, dávku nelze ukládat pro pozdější použití.

Potahované tablety musí být užívány jednou denně, nejlépe každý den ve stejnou dobu nalačno nebo s lehkým jídlem (viz body 4.5 a 5.2).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Kombinace s jinými terapeutickými chelátory železa, protože bezpečnost takových kombinací nebyla stanovena (viz bod 4.5).

Pacienti s clearance kreatininu < 60 ml/min.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Funkce ledvin

Deferasirox byl studován pouze u pacientů s výchozí hodnotou sérového kreatininu odpovídající normálnímu rozmezí v daném věku.

V klinických studiích se zvýšení sérového kreatininu o > 33 % při ≥ 2 po sobě jdoucích měřeních, někdy nad horní hranici normálního rozmezí, vyskytlo asi u 36 % pacientů. Toto zvýšení bylo závislé na dávce. Asi u dvou třetin pacientů se zvýšeným sérovým kreatininem se hladiny vrátily pod úroveň 33 % bez úpravy dávkování. U zbývajících třetin pacientů zvýšení sérového kreatininu nereagovalo vždy na snížení dávky nebo na ukončení léčby. V některých případech byla po snížení dávky pozorována pouze stabilizace hodnot sérového kreatininu. Po uvedení deferasiroxu na trh byly hlášeny případy akutního selhání ledvin (viz bod 4.8). V některých případech po uvedení přípravku na trh vedlo zhoršení funkce ledvin k jejich selhání, které vyžadovalo přechodnou nebo trvalou potřebu dialýzy.

Důvody zvýšení sérového kreatininu nebyly objasněny. Zvláštní pozornost je tedy nutno věnovat monitorování sérového kreatininu u pacientů, kterým je souběžně podáván léčivý přípravek snižující funkci ledvin, a u pacientů léčených vysokými dávkami deferasiroxu a/nebo u málo častých transfuzí krve (< 7 ml/kg/měsíc erytrocytární masy nebo < 2 jednotky/měsíc u dospělého). I když v klinických studiích nebylo po zvýšení dávek deferasiroxu dispergovatelné tablety nad 30 mg/kg pozorováno zvýšení počtu nežádoucích účinků týkajících se ledvin, zvýšené riziko nežádoucích účinků týkajících se ledvin při dávkách deferasiroxu potahované tablety nad 21 mg/kg nelze vyloučit.

Stanovení sérového kreatininu se doporučuje provést před započítím léčby dvakrát. **Sérový kreatinin, clearance kreatininu** (stanovená Cockcroft-Gaultovou nebo MDRD metodou u dospělých a Schwartzovou metodou u dětí) a/nebo plazmatické hladiny cystatinu C **je nutno monitorovat před léčbou, každý týden v prvním měsíci po zahájení léčby nebo po změně dávky deferasiroxu**

(včetně změny lékové formy) a poté jednou měsíčně. U pacientů s existující poruchou funkce ledvin a pacientů, kteří užívají léčivé přípravky snižující funkci ledvin, může být vyšší riziko komplikací. U pacientů, u kterých se vyvine průjem nebo zvracení, je nezbytné zajistit dostatečnou hydrataci.

V období po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy metabolické acidózy, které se objevovaly během léčby deferasiroxem. Většina těchto pacientů měla poruchu funkce ledvin, renální tubulopatii (Fanconiho syndrom), průjem nebo stavy, kdy je známou komplikací acidobazická nerovnováha. Pokud je to klinicky indikováno, má být u těchto populací sledována acidobazická rovnováha. U pacientů, u kterých se rozvine metabolická acidóza, má být zvažováno přerušení léčby deferasiroxem.

Případy závažných forem renální tubulopatie (např. Fanconiho syndrom) a selhání ledvin spojené se změnami vědomí v důsledku hyperamonemické encefalopatie byly hlášeny po uvedení přípravku na trh u pacientů léčených deferasiroxem, zejména u dětí. Je třeba zvážit možnost hyperamonemické encefalopatie a změřit hladinu amoniaku u pacientů, u nichž se vyvinou neočekávané změny duševního stavu během léčby deferasiroxem.

Tabulka 3 Úprava dávky a přerušení léčby pro renální sledování

	Sérový kreatinin		Clearance kreatininu
Před začátkem léčby	Dvakrát (2x)	a	Jednou (1x)
Kontraindikováno			<60 ml/min
Sledování			
- První měsíc po zahájení léčby nebo po úpravě dávky (včetně změny lékové formy)	Týdně	a	Týdně
- Potom	Měsíčně	a	Měsíčně
Snížení denní dávky o 7 mg/kg/den (potahované tablety), <i>jsou-li dodrženy následující renální parametry při dvou po sobě jdoucích návštěvách a není ničím jiným ovlivněno</i>			
Dospělí pacienti	>33% nad průměrnou hodnotou před léčbou	a	Snížení <LLN* (<90 ml/min)
Pediatřičtí pacienti	> věkově odpovídající ULN**	a/nebo	Snížení <LLN* (<90 ml/min)
Po úpravě dávky, přerušení léčby, jestliže			
Dospělí a pediatřičtí pacienti	Zůstává >33% nad průměrnou hodnotou před léčbou	a/nebo	Snížení <LLN* (<90 ml/min)
*LLN: spodní limit normálního rozmezí **ULN: horní limit normálního rozmezí			

Léčba může být znovu zahájena v závislosti na individuálním klinickém obrazu.

Snížení dávky nebo ukončení léčby je možno zvážit při výskytu abnormálních hodnot markerů ledvinných tubulárních funkcí a/nebo jeli to klinicky indikováno:

- proteinurie (stanovení je nutno provádět před léčbou a pak vždy měsíčně)
- glykosurie u nediabetiků a snížená hladina draslíku, fosfátů, hořčíku nebo urátů v séru, nebo fosfaturie a aminoacidurie v moči (monitorovat podle potřeby).

Renální tubulopatie byla hlášena především u dětí a dospívajících s beta-talasemií léčených deferasiroxem.

Pacienty je nutno předat do péče specialistovi na ledviny a případně zvážit další specializovaná vyšetření (např. biopsii ledvin) pokud při snížení dávky nebo vysazení:

- zůstává sérový kreatinin významně zvýšen a
- existují-li persistující abnormality jiných markerů renálních funkcí (např. proteinurie, Fanconiho syndrom).

Funkce jater

U pacientů léčených deferasiroxem bylo pozorováno zvýšení hodnot jaterních testů. U pacientů léčených deferasiroxem byly po jeho uvedení na trh hlášeny případy selhání jater, z nichž některé byly fatální. Závažné formy spojené se změnami vědomí v důsledku hyperamonemické encefalopatie mohou nastat u pacientů léčených deferasiroxem, zejména u dětí. Je třeba zvážit možnost hyperamonemické encefalopatie a změřit hladinu amoniaku u pacientů, u nichž se vyvinou neočekávané změny duševního stavu během léčby deferasiroxem. U pacientů, ohrožených dehydratací (např. v důsledku průjmu, zvracení), zejména u dětí s akutním onemocněním, je třeba dbát na udržení přiměřené hydratace. Většina hlášení jaterního selhání zahrnovala pacienty se závažnými onemocněními, včetně preexistující jaterní cirhózy. Úloha deferasiroxu, jako přispívajícího nebo zhoršujícího faktoru, však nemůže být vyloučena (viz bod 4.8).

Kontrolní vyšetření sérových aminotransferáz, bilirubinu a alkalické fosfatázy se doporučuje provést před zahájením léčby, pak každé 2 týdny během prvního měsíce léčby a dále pak jednou za měsíc. Jestliže zvýšená hladina aminotransferáz v séru přetrvává, dále se zvyšuje a nejsou známy žádné jiné příčiny tohoto zvýšení, léčba deferasiroxem má být přerušena. Jakmile je příčina abnormálních hodnot jaterních funkčních testů objasněna nebo se hladiny vrátí k normálním hodnotám, je možné uvažovat o opatrném opětovném zahájení léčby nižší dávkou s následným postupným zvyšováním dávky.

Nedoporučuje se podávat deferasirox pacientům s těžkou poruchou funkce jater (Childova-Pughova třída C) (viz bod 5.2).

Tabulka 4 Shrnutí doporučení pro sledování bezpečnosti

Test	Četnost
Sérový kreatinin	Dvakrát před léčbou. Jednou týdně během prvního měsíce léčby nebo po úpravě dávky (včetně změny lékové formy). Poté jednou měsíčně.
Clearance kreatininu a/nebo cystatin C v plazmě	Před léčbou. Jednou týdně během prvního měsíce léčby nebo po úpravě dávky (včetně změny lékové formy). Poté jednou měsíčně.
Proteinurie	Před léčbou. Poté jednou měsíčně.
Další markery funkce tubulů ledvin (jako je glykosurie u nediabetických pacientů a nízké hladiny draslíku, fosfátů, hořčíku nebo urátu v krevním séru, fosfaturie, aminoacidurie)	Podle potřeby.
Sérové aminotransferázy, bilirubin, alkalická fosfatáza	Před léčbou. Každé 2 týdny během prvního měsíce léčby. Poté jednou měsíčně.
Vyšetření sluchu a zraku	Před léčbou. Poté jednou ročně.
Tělesná hmotnost, výška a pohlavní vývoj	Před léčbou. Jednou ročně u pediatrických pacientů.

U pacientů s krátkou očekávanou délkou života (například s vysoce rizikovým myelodysplastickým syndromem), zejména pokud souběžná onemocnění mohou zvýšit riziko nežádoucích účinků, může být prospěch z léčby deferasiroxem omezen a může být nižší než riziko. Z těchto důvodů není léčba deferasiroxem u těchto pacientů doporučena.

U starších pacientů má být kvůli vyšší četnosti nežádoucích účinků (především průjmu) dbáno opatrnosti.

Údaje u dětí s talasemií nezávislou na podávání krevních transfuzí jsou velmi omezené (viz bod 5.1). Proto musí být léčba deferasiroxem pečlivě sledována, aby bylo možné zjistit nežádoucí účinky a sledovat zátěž železem u pediatrické populace. Před zahájením léčby deferasiroxem u silně železem přetížených dětí s talasemií nezávislou na podávání krevních transfuzí si má být lékař vědom skutečnosti, že důsledky dlouhodobé expozice u těchto pacientů nejsou v současné době známy.

Gastrointestinální onemocnění

U pacientů, kteří užívali deferasirox, včetně dětí a dospívajících, byly hlášeny ulcerace a krvácení z horní části gastrointestinálního traktu. U některých pacientů byly pozorovány mnohočetné ulcerace (viz bod 4.8). Byla zaznamenána hlášení tvorby ulcerací komplikovaných perforací gastrointestinálního traktu (GIT). Také byla zaznamenána hlášení fatální gastrointestinální hemoragie, především u starších pacientů s hematologickými malignitami a/nebo nízkými počty trombocytů. Lékaři i pacienti mají během léčby deferasiroxem zůstat ostražití k výskytu známek a příznaků gastrointestinálního vředu a krvácení z gastrointestinálního traktu a v případě podezření na závažný gastrointestinální nežádoucí účinek neprodleně zahájit další vyšetření a léčbu. Je třeba věnovat pozornost pacientům, kteří užívají deferasirox v kombinaci s látkami se známým ulcerogenním potenciálem, jako jsou nesteroidní antiflogistika (NSAID), kortikosteroidy nebo perorální bisfosfonáty, pacientům užívajícím antikoagulanty a pacientům s počtem trombocytů pod $50\,000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^9/l$) (viz bod 4.5).

Kožní onemocnění

Během léčby deferasiroxem se může objevit kožní vyrážka. Vyrážka většinou vymizí spontánně. Je-li nutné léčbu přerušit, může být po vymizení vyrážky léčba obnovena nižší dávkou s následným postupným zvyšováním. V závažných případech může být obnovení léčby prováděno s kombinací krátkodobého perorálního podávání kortikosteroidů. Byly hlášeny závažné, život ohrožující nebo fatální, nežádoucí kožní reakce (SCARs) zahrnující Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), toxickou epidermální nekrolýzu (TEN) a lékovou reakci s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS). Při podezření na těžkou nežádoucí kožní reakci musí být podávání deferasiroxu okamžitě ukončeno a nesmí být znovu zahájeno. Při předepisování tohoto léku mají být pacienti upozorněni na možné známky a příznaky závažných kožních reakcí a mají být důkladně sledováni.

Hypersenzitivní reakce

U pacientů léčených deferasiroxem byly hlášeny případy závažných hypersenzitivních reakcí (jako anafylaxe a angioedém), u většiny případů se reakce vyskytla během prvního měsíce léčby (viz bod 4.8). Objevily-li se takové reakce, je nutné ukončit podávání deferasiroxu a zavést přiměřenou léčbu. U pacientů, u nichž se objevila hypersenzitivní reakce, nesmí být léčba deferasiroxem znovu zahájena vzhledem k riziku anafylaktického šoku (viz bod 4.3).

Zrak a sluch

Byly hlášeny poruchy sluchu (zhoršení sluchu) a zraku (zákal čočky) (viz bod 4.8). Před zahájením léčby se doporučuje vyšetření sluchu a zraku (včetně očního pozadí) a potom v pravidelných intervalech (každých 12 měsíců). Při zaznamenání poruch během léčby je nutné uvažovat o snížení dávky nebo přerušování léčby.

Poruchy krve

V období po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy leukopenie, trombocytopenie nebo pancytopenie (popřípadě zhoršení stavu cytopenií) a zhoršení stavu anemie u pacientů léčených deferasiroxem. Většina z těchto pacientů měla preexistující hematologické poruchy, které jsou často spojené se selháním kostní dřeně. Nicméně přispívající nebo přitěžující vliv nelze vyloučit. Přerušeni léčby má být zváženo u pacientů, u nichž se vyvinula neobjasněná cytopenie.

Další pokyny

Hladinu sérového feritinu se doporučuje vyšetřovat každý měsíc, aby se stanovila odpověď pacienta na léčbu a zabránilo se nadměrné chelataci (viz bod 4.2). V období léčby vysokými dávkami nebo pokud se hladiny sérového feritinu blíží cílovému rozmezí se doporučuje dávku snížit nebo podrobněji sledovat funkce ledvin a jater a hladinu sérového feritinu. Pokud hladina sérového feritinu soustavně klesá pod 500 µg/l (u potransfuzního přetížení železem) nebo pod 300 µg/l (u syndromů talasemie nezávislých na podávání krevních transfuzí), je nutno uvažovat o přerušeni léčby.

Výsledky testů sérového kreatininu, sérového feritinu a sérových aminotransferáz je nutno zaznamenávat a pravidelně vyhodnocovat z hlediska vývoje.

Ve dvou klinických studiích u pediatrických pacientů léčených deferasiroxem po dobu až 5 let nebylo zjištěno ovlivnění růstu a pohlavního vývoje (viz bod 4.8). Avšak, jako obecné preventivní opatření při léčbě dětských pacientů s nadměrnou zátěží železem způsobenou transfuzemi, musí být u dětských pacientů sledována tělesná hmotnost, výška a pohlavní vývoj, a to před léčbou a pak v pravidelných intervalech (každých 12 měsíců).

Srdeční poruchy jsou známou komplikací závažného přetížení železem. Při dlouhodobé léčbě deferasiroxem je nutno u pacientů se závažným přetížením železem monitorovat funkce srdce.

Pomocné látky

Deferasirox Accord obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento léčivý přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Deferasirox Accord obsahuje ricinový olej. Tento léčivý přípravek může způsobit podráždění žaludku a průjem.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Bezpečnost deferasiroxu v kombinaci s jinými chelátory železa nebyla stanovena. Z tohoto důvodu se nesmí kombinovat s jinou léčbou chelátory železa (viz bod 4.3).

Interakce s potravou

C_{max} deferasiroxu potahované tablety byla zvýšena (o 29 %), pokud byl užíván spolu s potravou, která je bohatá na tuky. Z tohoto důvodu musí být deferasirox potahované tablety užíván buď nalačno nebo s lehkým jídlem a přednostně vždy ve stejnou denní dobu (viz body 4.2 a 5.2).

Látky, které mohou snižovat systémovou expozici deferasiroxu

Metabolismus deferasiroxu je závislý na UGT enzymech. Ve studii se zdravými dobrovolníky současné používání deferasiroxu (jednorázová dávka 30 mg/kg, dispergovatelné tablety) a silného induktoru UGT, rifampicinu (opakovaná dávka 600 mg/den), mělo za následek pokles expozice deferasiroxu o 44 % (90% CI: 37 %-51 %). Proto by současné podávání deferasiroxu se silnými induktory UGT (jako je rifampicin, karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, ritonavir) mohlo vést ke snížení účinnosti deferasiroxu. Během kombinace a po kombinaci je nutno monitorovat pacientovu

hladinu sérového feritinu a případně upravit dávku deferasiroxu.

V mechanistické studii k určení stupně enterohepatálního oběhu kolestyramin významně snižoval expozici deferasiroxu (viz bod 5.2).

Interakce s midazolamem a jinými látkami metabolizovanými enzymem CYP3A4

Ve studii se zdravými dobrovolníky vedlo současné podávání deferasiroxu dispergovatelné tablety a midazolamu (substrátu CYP3A4) ke snížení expozice midazolamu o 17 % (90% CI: 8 %-26 %). V běžném klinickém prostředí může být tento účinek ještě výraznější. Vzhledem k možnému snížení účinnosti musí být uplatněna zvýšená opatrnost při současném podávání deferasiroxu v kombinaci s látkami metabolizovanými enzymem CYP3A4 (např. cyklosporin, simvastatin, hormonální antikoncepční přípravky, bepridil, ergotamin).

Interakce s repaglinidem a jinými látkami metabolizovanými enzymem CYP2C8

Ve studii se zdravými dobrovolníky současné podávání deferasiroxu jako středně silného inhibitoru CYP2C8 (30 mg/kg denně, dispergovatelné tablety), a repaglinidu, substrátu CYP2C8, podaného v jednorázové dávce 0,5 mg, zvýšilo hodnoty AUC repaglinidu asi 2,3násobně (90% CI [2,03-2,63]) a C_{max} , repaglinidu 1,6násobně (90% CI [1,42-1,84]). Vzhledem k tomu, že pro repaglinid v dávkách vyšších než 0,5 mg nebyly stanoveny interakce, má být současné podávání deferasiroxu s repaglinidem vyloučeno. Pokud je kombinace nezbytná, má být prováděn pečlivý klinický monitoring a monitoring glykemie (viz bod 4.4). Nelze vyloučit interakci deferasiroxu a jiných substrátů CYP2C8 jako paklitaxelu.

Interakce s theofylinem a jinými látkami metabolizovanými enzymem CYP1A2

Ve studii se zdravými dobrovolníky vyústilo současné podávání přípravku deferasiroxu jako CYP1A2 inhibitoru (opakovaná dávka 30 mg/kg/den, dispergovatelné tablety) a substrátu CYP1A2 theofylinu (jednorázová dávka 120 mg) ve zvýšení AUC theofylinu o 84 % (90% CI: 73 % až 95 %). C_{max} jednorázové dávky nebyla ovlivněna, ale zvýšení C_{max} theofylinu se očekává u chronického dávkování. Proto není současné užívání deferasiroxu a theofylinu doporučeno. Při současném podávání deferasiroxu a theofylinu je doporučeno sledovat koncentraci theofylinu a má se zvážit snížení dávky theofylinu. Nelze vyloučit interakci mezi deferasiroxem a dalšími substráty CYP1A2. Pro látky, které jsou převážně metabolizovány CYP1A2 a které mají úzký terapeutický index (např. klozapin, tizanidin) platí stejná doporučení jako pro theofylin.

Další informace

Souběžné podávání deferasiroxu a antacid obsahujících hliník nebylo formálně studováno. Ačkoli má deferasirox nižší afinitu k hliníku ve srovnání s železem, není doporučeno užívat tablety deferasiroxu s antacidami obsahujícími hliník.

Souběžné podávání deferasiroxu s látkami se známým ulcerogenním potenciálem, jako jsou NSAID (včetně kyseliny acetylsalicylové ve vysokých dávkách), kortikosteroidy nebo perorální bisfosfonáty, může zvýšit riziko gastrointestinální toxicity (viz bod 4.4). Současné podávání deferasiroxu s antikoagulancii také může zvýšit riziko gastrointestinálního krvácení. Pokud je deferasirox kombinován s těmito látkami, je vyžadováno pečlivé klinické sledování.

Souběžné podávání deferasiroxu a busulfanu vedlo ke zvýšené expozici busulfanu (AUC), ale mechanismus interakce zůstává neobjasněn. Je-li to možné, má být provedeno vyhodnocení farmakokinetiky (AUC, clearance) testovací dávky busulfanu, aby bylo možné upravit dávkování.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici klinické údaje o podávání deferasiroxu během těhotenství. Studie na zvířatech

prokázaly určitou reprodukční toxicitu v dávkách toxických pro matku (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známé.

Proto se preventivně doporučuje nepodávat přípravek Deferasirox Accord v průběhu těhotenství, pokud to není nezbytně nutné.

Přípravek Deferasirox Accord může snížit účinnost hormonální antikoncepce (viz bod 4.5). Ženám ve fertilním věku se doporučuje při užívání přípravku Deferasirox Accord používat i další nehormonální typ antikoncepce.

Kojení

Ve studiích na zvířatech bylo zjištěno, že deferasirox je rychle a ve značném rozsahu vylučován do mateřského mléka. Účinek na mláďata nebyl zjištěn. Není známo, zda je deferasirox vylučován do lidského mateřského mléka.

V průběhu podávání přípravku Deferasirox Accord se kojení nedoporučuje.

Fertilita

Údaje o fertilitě u lidí nejsou známy. U zvířat nebyly nalezeny nežádoucí účinky na samčí nebo samičí fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Deferasirox Accord má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti, u kterých se vyskytla závrať jako méně častý nežádoucí účinek, musí zvýšit opatrnost při řízení nebo obsluze strojů (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími hlášenými nežádoucími účinky během chronické léčby v období klinických studií s deferasiroxem dispergovatelné tablety byly u dospělých a pediatrických pacientů gastrointestinální poruchy (především nauzea, zvracení, průjem nebo bolest břicha) a kožní vyrážka. Průjem je hlášen častěji u pediatrických pacientů ve věku od 2 do 5 let a u starších pacientů. Tyto nežádoucí účinky jsou závislé na dávce, jsou převážně mírné až středně závažné, obvykle přechodného charakteru a většinou vymizí i při pokračování léčby.

V klinických studiích se u cca 36 % pacientů vyskytlo v závislosti na dávce zvýšení sérového kreatininu, nicméně ve většině případů se hladina pohybovala v normálním rozmezí. Během prvního roku léčby bylo pozorováno snížení clearance kreatininu u pediatrických i u dospělých pacientů s beta talasemií a potransfuzním přetížením železem, avšak dle záznamů hodnoty v následujících letech léčby již dále neklesaly. Bylo hlášeno zvýšení jaterních aminotransferáz. Je doporučeno bezpečnostní sledování změn parametrů jaterních a ledvinových funkcí. Poruchy sluchu (zhoršení sluchu) a zraku (zákal oční čočky) jsou méně časté, pravidelné roční prohlídky jsou také doporučeny (viz bod 4.4).

Při užívání deferasiroxu byly hlášeny závažné nežádoucí kožní reakce (SCARs) zahrnující Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), toxickou epidermální nekrolýzu (TEN) a lékovou reakci s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) (viz bod 4.4).

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky jsou seřazeny níže s použitím následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 5: Nežádoucí účinky

Poruchy krve a lymfatického systému	
Není známo:	Pancytopenie ¹ , trombocytopenie ¹ , zhoršení anemie ¹ , neutropenie ¹
Poruchy imunitního systému	
Není známo:	Hypersenzitivní reakce (včetně anafylaktických reakcí a angioedému) ¹
Poruchy metabolismu a výživy	
Není známo:	Metabolická acidóza ¹
Psychiatrické poruchy	
Méně časté:	Úzkost, poruchy spánku
Poruchy nervového systému	
Časté:	Bolest hlavy
Méně časté:	Závrať
Poruchy oka	
Méně časté:	Katarakta, makulopatie
Vzácné:	Zánět zrakového nervu
Poruchy ucha a labyrintu	
Méně časté:	Hluchota
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Méně časté:	Bolest hrtanu
Gastrointestinální poruchy	
Časté:	Průjem, zácpa, zvracení, nauzea, bolest břicha, abdominální distenze, dyspepsie
Méně časté:	Gastrointestinální krvácení, žaludeční vřed (včetně mnohočetných vředů), duodenální vřed, gastritida
Vzácné:	Ezofagitida
Není známo:	Perforace GIT ¹ , akutní pankreatitida ¹
Poruchy jater a žlučových cest	
Časté:	Zvýšená hladina aminotransferáz
Méně časté:	Hepatitida, cholelitiáza
Není známo:	Selhání jater ^{1,2}
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Časté:	Vyrážka, svědění
Méně časté:	Poruchy pigmentace
Vzácné:	Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)
Není známo:	Stevensův-Johnsonův syndrom ¹ , hypersenzitivní vaskulitida ¹ , kopřivka ¹ , erythema multiforme ¹ , alopecie ¹ , toxická epidermální nekrolýza (TEN) ¹
Poruchy ledvin a močových cest	
Velmi časté:	Zvýšená hladina kreatininu v krvi
Časté:	Proteinurie
Méně časté:	Renální tubulární onemocnění ² (získaný Fanconiho syndrom), glykosurie
Není známo:	Akutní selhání ledvin ^{1,2} , tubulointersticiální nefritida ¹ , nefrolitiáza ¹ , renální tubulární nekróza ¹
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Méně časté:	Pyrexie, otok, únava

¹ Nežádoucí účinky hlášené ze zkušeností po uvedení přípravku na trh. Tyto účinky jsou odvozeny ze spontánních hlášení, pro které není vždy možné zodpovědně stanovit četnost nebo příčinnou souvislost s expozicí léčivému přípravku.

² Byly hlášený závažné formy spojené se změnami vědomí v důsledku hyperamonemické encefalopatie.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Žlučové kameny a s nimi spojené žlučnickové obtíže byly hlášeny u přibližně 2 % pacientů. Zvýšení hladiny jaterních aminotransferáz bylo hlášeno jako nežádoucí účinek léku u 2 % pacientů. Zvýšení aminotransferáz vyšší než 10násobek horní hranice normálních hodnot naznačující hepatitidu bylo méně časté (0,3 %). Po uvedení deferasiroxu dispergovatelné tablety na trh bylo, zejména u pacientů s preexistující cirhózou jater, hlášeno jaterní selhání, z nichž některá byla fatální (viz bod 4.4). V období po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy metabolické acidózy. Většina těchto pacientů měla poruchu funkce ledvin, renální tubulopatii (Fanconiho syndrom), průjem nebo stavy, kdy je známou komplikací acidobazická nerovnováha (viz bod 4.4). Bez zjevných biliárních předpokladů se objevily případy závažné akutní pankreatitidy. Obdobně jako při léčbě jinými chelatačními přípravky pro chelataci železa, byla u pacientů léčených deferasiroxem méně často pozorována porucha slyšení tónů o vysoké frekvenci a zákaly čočky (časné katarakty) (viz bod 4.4).

Clearance kreatininu u potransfuzního přetížení železem

V retrospektivní metaanalýze 2102 dospělých a pediatrických pacientů s beta-talasemií a potransfuzním přetížením železem léčených deferasiroxem (dispergovatelné tablety) ve dvou randomizovaných klinických studiích a čtyřech otevřených studiích až po dobu pěti let, byl pozorován během prvního roku léčby průměrný pokles clearance kreatininu u dospělých pacientů 13,2 % (95% CI: -14,4 % až -12,1 %; n=935) a u pediatrických pacientů 9,9 % (95% CI: -11,1 % až -8,6 %; n=1142). V podskupině pacientů (n=250), sledovaných až po dobu pěti let, nebyl pozorován další pokles průměrných hodnot clearance kreatininu.

Klinická studie u pacientů se syndromy talasemie nezávislé na podávání krevních transfuzí

V 1leté studii u pacientů se syndromy talasemie nezávislé na podávání krevních transfuzí a s přetížením železem (dispergovatelné tablety v dávce 10 mg/kg/den) patří mezi nejčastější nežádoucí účinky spojené se studijní medikací hlášené pacienty průjem (9,1 %), vyrážka (9,1 %) a nauzea (7,3 %). Abnormální hladiny sérového kreatininu byly hlášeny u 5,5 % pacientů a clearance kreatininu u 1,8 % pacientů. Více jak dvojnásobné zvýšení hladin jaterních aminotransferáz oproti výchozímu stavu a jejich 5násobné převýšení horního limitu fyziologické hodnoty bylo hlášeno u 1,8 % pacientů.

Pediatrická populace

Ve dvou klinických studiích u pediatrických pacientů léčených deferasiroxem až po dobu 5 let nebylo zjištěno ovlivnění růstu a pohlavního vývoje (viz bod 4.4).

U pediatrických pacientů ve věku od 2 do 5 let je průjem hlášený častěji než u starších pacientů.

Renální tubulopatie byla hlášena především u dětí a dospívajících s beta-talasemií léčených deferasiroxem. Po uvedení přípravku na trh bylo hlášeno velké množství případů metabolické acidózy, která se vyskytla u dětí v souvislosti s Fanconiho syndromem.

Zejména u dětí a u dospívajících byla hlášena akutní pankreatitida.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Časnými známkami akutního předávkování jsou zažívací problémy jako je bolest břicha, průjem, nauzea a zvracení. Byly hlášeny případy poruch funkce jater a ledvin, včetně případů zvýšených hladin jaterních enzymů a kreatininu, s návratem k normě po ukončení léčby. Chybně podaná jednorázová dávka 90 mg/kg vedla k diagnóze Fanconiho syndromu, který ustoupil po léčbě.

Pro deferasirox neexistuje žádné specifické antidotum. Mohou být indikovány standardní postupy pro léčbu předávkování a symptomatická léčba dle klinické potřeby.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Látky tvořící cheláty se železem, ATC kód: V03AC03

Mechanismus účinku

Deferasirox je perorálně účinná chelatační látka, která je vysoce selektivní pro trojmocné železo. Je to trojvazné chelatační činidlo, které váže železo s vysokou afinitou v poměru 2 : 1. Deferasirox podporuje vylučování železa, a to převážně do stolice. Deferasirox má nízkou afinitu k zinku a mědi, a nepůsobí proto trvalý pokles hladin těchto kovů v séru.

Farmakodynamické účinky

V bilanční metabolické studii železa provedené u dospělých pacientů trpících thalasemií s nadměrnou zátěží železa indukoval deferasirox (dispergovatelné tablety) v denních dávkách 10, 20 a 40 mg/kg v průměru čisté vyloučení železa 0,119; 0,329 resp. 0,445 mg Fe/kg tělesné hmotnosti/den.

Klinická účinnost a bezpečnost

Studie klinické účinnosti byly provedeny u deferasiroxu dispergovatelné tablety.

Deferasirox byl studován u 411 dospělých (ve věku ≥ 16 let) a 292 pediatrických pacientů (ve věku od 2 do < 16 let) s chronickým přetížením organismu železem v důsledku krevních transfuzí. Z pediatrických pacientů bylo 52 ve věku od 2 do 5 let. Mezi základní onemocnění, která vyžadovala transfuze, patřila beta-talasemie, srpkovitá anemie a jiné kongenitální a získané anemie (myelodysplastický syndrom, Diamond-Blackfanův syndrom, aplastická anemie a jiné velmi vzácné anemie).

Denní léčba deferasiroxem dispergovatelné tablety dávkami 20 a 30 mg/kg po dobu jednoho roku dospělým, kteří dostávali často transfuze, a pediatrickým pacientům s beta-talasemií měla za následek snížení indikátorů celkového železa v organismu; koncentrace železa v játrech byla v průměru snížena o 0,4 resp. 8,9 mg/g jater (suchá hmotnost biopticky získané tkáně), sérový feritin poklesl v průměru přibližně o 36 resp. 926 mikrogramů/l. Při těchto stejných dávkách byly poměry vyloučeného železa : příjmu železa 1,02 (udávající netto bilanci železa) resp. 1,67 (udávající hodnotu netto odstraněného železa). U pacientů s nadměrnou zátěží železem s jinými anemiemi vyvolal deferasirox podobné terapeutické odpovědi. Denní dávky 10 mg/kg (dispergovatelné tablety) po dobu jednoho roku by mohly udržovat hladinu železa v játrech a sérového feritinu a indukovat vyrovnanou bilanci železa u pacientů dostávajících transfuze méně často nebo těch, kteří dostávají výměnné transfuze. Sledování jednou měsíčně stanovených hodnot sérového feritinu odráží změny koncentrace železa v játrech a ukazuje, že trendy sérového feritinu mohou být použity k monitorování léčebné odpovědi. Omezené klinické údaje (29 pacientů s normální srdeční funkcí na počátku) získané při použití MRI naznačují, že při léčbě deferasiroxem v dávkách 10 až 30 mg/kg/den (dispergovatelné tablety) po dobu jednoho roku může také dojít ke snížení hladiny železa v srdci (v průměru MRI T2* bylo zvýšeno z 18,3 na 23,0 milisekundy).

Hlavní analýza pivoťní srovnávací studie u 586 pacientů s beta-talasemií a přetížením železem způsobeným transfuzí neprokázala non-inferioritu deferasiroxu dispergovatelné tablety oproti deferoxaminu v analýze celkové populace pacientů. V post-hoc analýze této studie u podskupiny pacientů s koncentrací železa v játrech ≥ 7 mg Fe/g sušiny léčených deferasiroxem dispergovatelné tablety (20 a 30 mg/kg) nebo deferoxaminem (35 až ≥ 50 mg/kg) byla non-inferiorní kritéria dosažena.

U pacientů s koncentrací železa v játrech < 7 mg Fe/g sušiny léčených deferasiroxem dispergovatelné tablety (5 a 10 mg/kg) nebo deferoxaminem (20 až 35 mg/kg) však non-inferiorita nebyla prokázána vzhledem k nerovnováze v dávkování obou chelatačních látek. Tato nerovnováha vznikla, protože pacientům léčeným deferoxaminem bylo dovoleno setrvat na původní podávané dávce, i když ta byla vyšší než dávka stanovená protokolem. Této pivotní studie se účastnilo 56 pacientů ve věku pod 6 let, z nichž 28 dostávalo deferasirox dispergovatelné tablety.

Z předklinických i klinických studií se zdá, že deferasirox dispergovatelné tablety je stejně účinný jako deferoxamin, pokud je používán v poměru dávek 2 : 1 (tj. dávka deferasiroxu dispergovatelné tablety je aritmetickou polovinou dávky deferoxaminu). Pro deferasirox potahované tablety platí poměr dávek 3:1 (tj. dávka deferasiroxu potahované tablety je aritmetickou jednou třetinou dávky deferoxaminu). Toto doporučené dávkování však nebylo v klinickém hodnocení prospektivně vyhodnoceno.

Dále, u pacientů s koncentrací železa v játrech ≥ 7 mg Fe/g sušiny s různými vzácnými anemiemi nebo srpkovitou anemií, deferasirox dispergovatelné tablety v dávce do 20 a 30 mg/kg způsobil pokles koncentrace železa v jaterní tkáni a sérového feritinu srovnatelný s poklesem u pacientů s beta-talasemií.

V 5leté observační studii, které se účastnilo 267 dětí ve věku 2 až < 6 let (v době náboru) s transfuzemi podmíněnou hemosiderózou léčených deferasiroxem, nebyly zaznamenány žádné klinicky významné rozdíly v bezpečnosti a snášenlivosti deferasiroxu u dětských pacientů ve věku 2 až < 6 let oproti celkové dospělé či starší pediatrické populaci, včetně zvýšení hladiny sérového kreatininu o > 33 % při ≥ 2 po sobě jdoucích měřeních, někdy nad horní hranici normálního rozmezí (3,1 %) a hodnoty alaninaminotransferázy (ALT) více než 5násobně převyšující horní hranici normálních hodnot (4,3 %). U 145 pacientů, kteří dokončili studii, byly hlášeny zvýšené hodnoty ALT o 20,0 % a aspartát aminotransferázy o 8,3 %.

V klinické studii týkající se bezpečnosti deferasiroxu potahované a dispergovatelné tablety bylo léčeno po dobu 24 týdnů 173 dospělých a pediatrických pacientů se syndromem talasémie závislé na podávání krevních transfuzí nebo s myelodysplastickým syndromem. Byl pozorován srovnatelný bezpečnostní profil pro potahované i pro dispergovatelné tablety.

U pacientů se syndromy talasémie nezávislé na podávání krevních transfuzí a s přetížením železem byla léčba deferasiroxem dispergovatelné tablety hodnocena v 1leté, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii. Studie porovnávala účinnost dvou různých režimů deferasiroxu dispergovatelné tablety (počáteční dávky 5 a 10 mg/kg/den, 55 pacientů v každé skupině) a srovnávací skupiny s placebem (56 pacientů). Do studie bylo zařazeno 145 dospělých a 21 pediatrických pacientů. Primárním parametrem účinnosti byla změna koncentrace železa v játrech (LIC) od výchozího stavu po 12 měsících léčby. Jedním ze sekundárních parametrů účinnosti byla změna sérového feritinu mezi výchozím stavem a čtvrtým čtvrtletím. Při počáteční dávce 10 mg/kg/denně vedlo podávání deferasiroxu dispergovatelné tablety ke snížení parametrů celkové hladiny železa v těle. V průměru došlo ke snížení koncentrace železa v játrech o 3,80 mg Fe/g suché hmotnosti u pacientů léčených deferasiroxem dispergovatelné tablety (s počáteční dávkou 10 mg/kg/den) a zvýšení o 0,38 mg Fe/g suché hmotnosti u pacientů léčených placebem ($p < 0,001$). Sérový feritin v průměru poklesl o 222,0 $\mu\text{g/l}$ u pacientů léčených deferasiroxem dispergovatelné tablety (s počáteční dávkou 10 mg/kg/den) a vzrostl o 115 $\mu\text{g/l}$ u pacientů léčených placebem ($p < 0,001$).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Deferasirox potahované tablety představuje vyšší biologickou dostupnost v porovnání s deferasiroxem dispergovatelné tablety. Po úpravě síly byla léková forma potahovaná tableta (360 mg) ekvivalentní k deferasiroxu dispergovatelné tablety (500 mg), s ohledem na průměr plochy pod křivkou koncentrace léčiva v krvi (AUC), za podmínek nalačno. C_{max} se zvýšila o 30 % (90 % CI: 20,3 % - 40,0 %); nicméně analýza klinické expozice/odpovědi neprokázala klinicky významné účinky uvedeného navýšení.

Absorpce

Deferasirox (dispergovatelne tablety) je absorbovan po peroralnim podani a stredni doba (median) k dosazeni maximalni koncentrace v plazme (t_{max}) je priblizne 1,5 az 4 hodiny. Absolutni biologicka dostupnost (AUC) deferasiroxu (dispergovatelne tablety) je v porovnaní s intravenozni davkou priblizne 70 %. Absolutni biologicka dostupnost potahovanych tablet nebyla stanovena. Biologicka dostupnost deferasiroxu ve forme potahovanych tablet byla o 36 % vyssi nez u lekove formy dispergovatelne tablety.

Ze studie zkoumajici vliv potravy, zahrnujici podavani potahovanych tablet zdravym dobrovolnikum za podminek nalačno a dale v kombinaci s potravou s nizkym obsahem tuku (obsahu tuku < 10 % kalorií) nebo s vysokym obsahem tuku (obsah tuku > 50 % kalorií), se zjistilo, ze AUC a C_{max} se mirne snizily u jidla s nizkym obsahem tuku (o 11 % resp. 16 %). Po tucnem jidle došlo naopak ke zvyšení AUC a C_{max} (o 18 % resp. 29 %). Zvyšení C_{max} v dusledku zmeny lekove formy a v dusledku potravy s vysokym obsahem tuku se muze scítat, a proto se doporucuje uzivat potahovane tablety bud na lačny žaludek nebo pouze s lehkym jidlem.

Distribuce

Deferasirox je silne vazan na plazmaticke proteiny (99 %), temer vylucne na serovy albumin, a ma malý distribučni objem, u dospelych priblizne 14 litru.

Biotransformace

Hlavni metabolickou cestou deferasiroxu je glukuronidace s naslednym vylucovanim do žluči. Ve streve dochazi pravdepodobne k dekonjugaci glukuronidu a nasledne reabsorpci (enterohepatalni oběh), ve studii se zdravymi dobrovolniky melo podavani kolestyraminu po podani jednorazove davky deferasiroxu za nasledek 45% pokles expozice deferasiroxu (AUC).

Glukuronidace deferasiroxu probiha prevazne za ucasti UGT1A1 a v mensim rozsahu UGT1A3. Metabolismus deferasiroxu katalyzovany cytochromem CYP450 (oxidačni) je u lidi minimalni (priblizne 8 %). Inhibice metabolismu deferasiroxu hydroxyureou nebyla *in vitro* pozorovana.

Eliminace

Deferasirox a jeho metabolity jsou primarne vylucovany stolicí (84 % davky). Vylucovani deferasiroxu ledvinami je minimalni (8 % davky). Prumerny eliminačni poločas ($t_{1/2}$) se pohybuje v rozmezi 8 az 16 hodin. Na vylucovani deferasiroxu žluči se podileji transportery MRP2 a MXR (BCRP).

Linearita/nelinearita

C_{max} a AUC_{0-24h} deferasiroxu stoupa priblizne linearne s davkou za podminek ustaleneho stavu. Pri opakovanem podavani se expozice zvyšuje kumulacnim faktorem 1,3 az 2,3.

Charakteristika u pacientu

Starší osoby

U staršich pacientu (65 let a vice) nebyla farmakokinetika deferasiroxu studovana.

Porucha funkce ledvin a jater

U pacientu s poruchou funkce ledvin nebyla farmakokinetika deferasiroxu studovana. Zvyšenim aminotransferaz az do petinasobku horni hranice normalu nebyla farmakokinetika deferasiroxu ovlivnena.

V klinickem hodnoceni s jednotlivymi davkami 20 mg/kg deferasiroxu dispergovatelne tablety byla v porovnaní se subjekty s normalni funkcí jater prumerná expozice zvyšena o 16 % u subjektu

s lehkou poruchou funkce jater (Childova-Pughova třída A) a o 76 % u subjektů se středně závažnou poruchou funkce jater (Childova-Pughova třída B). Průměrná hodnota C_{\max} deferasiroxi u subjektů s lehkou nebo středně závažnou poruchou funkce jater byla zvýšena o 22 %. U jednoho subjektu se závažnou poruchou funkce jater (Childova-Pughova třída C) byla expozice zvýšena 2,8násobně (viz body 4.2 a 4.4).

Pohlaví

Ženy mají mírně nižší zdánlivou clearance (o 17,5 %) deferasiroxi ve srovnání s muži. Protože dávkování je upravováno individuálně podle odpovědi, nedá se očekávat, že by toto zjištění mělo klinické důsledky.

Pediatrická populace

Celková expozice deferasiroxiem u dospívajících (12 až ≤ 17 let) a dětí (2 až < 12 let) po jednorázovém podání a opakovaných dávkách byla nižší než u dospělých pacientů. U dětí mladších než 6 let byla expozice o 50 % nižší než u dospělých. Vzhledem k tomu, že dávkování je upravováno individuálně podle terapeutické odpovědi, nedá se očekávat, že by toto zjištění mělo klinické důsledky.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Hlavními nálezy byla renální toxicita a zákal oční čočky (katarakta). Podobné nálezy byly pozorovány u novorozenců a nedospělých zvířat. Renální toxicita je dávana do souvislosti především s nedostatkem železa u zvířat, která před podáním přípravku nebyla vystavena nadměrné zátěži železem.

Testy genotoxicity byly *in vitro* negativní (Amesův test, test chromozomální aberace) zatímco deferasirox *in vivo* vyvolával při letální dávce u potkanů, kteří nebyli vystaveni zátěži železem, tvorbu mikronukleolů v kostní dřeni, avšak nikoli v játrech. Žádný takovýto účinek nebyl pozorován u potkanů s předchozí zátěží železem. Pokud byl deferasirox aplikován potkanům po dobu 2 let a transgenickým p53[±] heterozygotním myším po dobu 6 měsíců, nebyl kancerogenní.

Potenciál reprodukční toxicity byl hodnocen u potkanů a králíků. Deferasirox nebyl teratogenní, ale při vysokých dávkách, které byly vysoce toxické pro samice potkanů bez nadměrné zátěže železem, vyvolal zvýšený výskyt změn skeletu a mrtvě narozených mláďat. Deferasirox neměl jiné účinky na fertilitu nebo reprodukci.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokrystalická celulóza
Sodná sůl kroskarmelózy
Nízkosubstituovaná hydroxypropylcelulóza
Povidon
Poloxamer
Monohydrát laktózy
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Sodná sůl stearyl-fumarátu
Hydrogenovaný ricinový olej

Potahová vrstva tablety

Hypromelosa (E 464)
Propylenglykol (E 1520)
Mastek (E 553b)
Žlutý oxid železitý (E 172)
Oxid titaničitý (E 171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PE/PVdC/hliníkové blistry.

Balení obsahuje 28, 30, 56 nebo 90 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Španělsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Deferasirox Accord 90 mg potahované tablety

EU/1/19/1412/001
EU/1/19/1412/002
EU/1/19/1412/003
EU/1/19/1412/004

Deferasirox Accord 180 mg potahované tablety

EU/1/19/1412/005
EU/1/19/1412/006
EU/1/19/1412/007
EU/1/19/1412/008

Deferasirox Accord 360 mg potahované tablety

EU/1/19/1412/009

EU/1/19/1412/010

EU/1/19/1412/011

EU/1/19/1412/012

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 9. ledna 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Accord Healthcare Polska Sp.z.o.o.
Ul. Lutomiarska 50,
96-200, Pabianice, Polsko

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola PLA 3000, Malta

LABORATORI FUNDACIÓ DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
Barcelona, 08040 Barcelona, Španělsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

• Další opatření k minimalizaci rizik

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) musí informovat Evropskou agenturu pro léčivé přípravky a CHMP o výsledcích sledovacího programu v každém členském státě.

Kromě požadavků uvedených v legislativě je nutno příslušné kompetentní autoritě hlásit přednostně a také v pravidelně aktualizovaných zprávách o bezpečnosti následující závažné nežádoucí účinky:

- Vzestup jaterních enzymů > 10x ULN
- Závažný vzestup kreatininu
- Výsledky biopsie ledvin, jsou-li k dispozici
- Katarakty
- Ztrátu sluchu

- Žlučové kameny

Před uvedením přípravku Deferasirox Accord na trh v každém členském státě je držitel rozhodnutí o registraci (MAH) povinen se dohodnout na obsahu a formě vzdělávacího programu, včetně komunikačních médií, distribučních způsobů a na případných dalších aspektech programu, ve spolupráci se Státním ústavem kontroly léčiv (SÚKL).

Podstatou vzdělávacího programu je informovat zdravotnické pracovníky a pacienty, a tím minimalizovat riziko:

- Nesprávného dávkování a biologického monitorování
- Chyb v medikaci [z důvodu přechodu mezi jednotlivými lékovými formami dostupnými na trhu prostřednictvím různých MAH (dispergovatelné tablety a potahované tablety/granule)]

MAH je povinen zajistit, aby v každém členském státě, kde bude přípravek Deferasirox Accord uveden na trh, byly všem pacientům (užívající Deferasirox Accord) i zdravotním pracovníkům, kteří budou předepisovat a vydávat přípravek Deferasirox Accord, poskytnuty s tímto vzdělávacím balíčkem pro všechny dostupné lékové formy (např. dispergovatelné tablety, potahované tablety a granule) a pro všechny indikace:

- Vzdělávací materiály pro lékaře
- Informační balíček pro pacienta

Další pravidelné informace budou poskytnuty po uvedení přípravku na trh, a to zejména v případě, že dojde k podstatným bezpečnostním změnám v informacích o přípravku vedoucím k aktualizaci vzdělávacích materiálů.

Informace pro lékaře musí obsahovat:

- Souhrn údajů o přípravku
- Příručku pro zdravotnické pracovníky

Příručka pro zdravotnické pracovníky musí obsahovat následující klíčové prvky:

- Popis lékových forem deferasiroxu dostupných na trhu (dispergovatelné tablety, potahované tablety a granule)
 - Rozdílné dávkovací režimy
 - Rozdílné způsoby podání
 - Převodní tabulka dávek při přechodu z jedné lékové formy na druhou
- Doporučené dávkování a pravidla pro zahájení léčby
- Nutnost monitorovat sérový feritin měsíčně
- Informaci, že deferasirox způsobuje u některých pacientů zvýšení sérového kreatininu
 - Nutnost monitorovat sérový kreatinin
 - Dvakrát před zahájením léčby
 - Každý týden během prvního měsíce po zahájení léčby nebo při změně léčby
 - Dále měsíčně
 - Nutnost snížit dávku o 10 mg/kg, pokud sérový kreatinin vzroste:
 - Dospělí: > 33% nad výchozí hodnotu a clearance kreatininu klesne pod spodní hranici normálu (LLN 90 ml/min)
 - Děti: buď vzestup nad horní hranici normálu (ULN) nebo pokles clearance kreatininu pod LLN při dvou po sobě jdoucích návštěvách
 - Nutnost přerušit léčbu po snížení dávky, pokud sérový kreatinin stoupá:
 - Dospělí a děti: zůstává o > 33% nad výchozí hodnotou nebo clearance kreatininu je nižší než LLN (90 ml/min)
 - Nutnost zvážit biopsii ledvin:

- Je-li sérový kreatinin zvýšen a byla-li zjištěna další abnormalita (např. proteinurie, známky Fanconiho syndromu)
- Důležitost měření clearance kreatininu
- Stručný přehled metod pro měření clearance kreatininu
- Informaci o možném zvýšení sérových aminotransferáz vyskytujícím se u pacientů léčených přípravkem Deferasirox Accord
 - Nutnost stanovení jaterních funkčních testů před léčbou a poté v měsíčních intervalech nebo častěji, je-li to klinicky indikováno
 - Nepředepisovat pacientům s preexistujícím onemocněním jater
 - Nutnost přerušit léčbu, zjistí-li se persistující nebo progresivní zvýšení jaterních enzymů
- Nutnost ročního vyšetření sluchu a zraku
- Nutnost pomocné tabulky zdůrazňující stanovení sérového kreatininu před léčbou, clearance kreatininu, proteinurie, jaterních enzymů, feritinu, jako:

Před zahájením léčby	
Sérový kreatinin ve Dni - X	Hodnota 1
Sérový kreatinin ve Dni - Y	Hodnota 2

X a Y jsou dny (které je nutno určit), kdy je nutno provést stanovení před zahájením léčby.

- Varování před rizikem nadměrné chelatace a nutnosti pečlivého sledování hladin sérového feritinu a funkce ledvin a jater.
- Pravidla pro úpravu dávkování a přerušování léčby při dosažení cílových hodnot sérového feritinu a železa v játrech.
- Doporučení pro léčbu pacientů se syndromy talasemie nezávislé na podávání krevních transfuzí (NTDT):
 - Informace o tom, že pro NTDT pacienty je doporučen pouze jeden cyklus léčby
 - Upozornění o nezbytnosti pečlivého sledování koncentrací železa v játrech a feritinu v séru u pediatrické populace
 - Upozornění na bezpečnostní důsledky dlouhodobé léčby u pediatrické populace

Informační balíček pro pacienta má obsahovat:

- Příbalovou informaci pro pacienta
- Příručku pro pacienta

Příručka pro pacienta musí zahrnovat následující klíčové informace:

- Informaci o nutnosti pravidelného sledování sérového kreatininu, clearance kreatininu, proteinurie, jaterních enzymů, feritinu a termínech sledování
- Informaci, že může být požadována biopsie ledvin, pokud se vyskytnou závažné abnormality ledvin
- Dostupnost různých lékových forem (dispergovatelné tablety, potahované tablety a granule) a jejich hlavní rozdíly (tj. odlišné dávkování, druhy způsobů podání zejména v kombinaci s jídlem)

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Deferasirox Accord 90 mg potahované tablety
deferasiroxum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje deferasiroxum 90 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také laktózu a ricinový olej.
Pro více informací si přečtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahované tablety

28 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet
56 potahovaných tablet
90 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Španělsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/19/1412/001
EU/1/19/1412/002
EU/1/19/1412/003
EU/1/19/1412/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Deferasirox Accord 90 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

Označení na blistrech

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Deferasirox Accord 90 mg potahované tablety
deferasiroxum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Deferasirox Accord 180 mg potahované tablety
deferasiroxum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje deferasiroxum 180 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také laktózu a ricinový olej.
Pro více informací si přečtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahované tablety

28 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet
56 potahovaných tablet
90 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Španělsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/19/1412/005
EU/1/19/1412/006
EU/1/19/1412/007
EU/1/19/1412/008

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Deferasirox Accord 180 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

Označení na blistrech

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Deferasirox Accord 180 mg potahované tablety
deferasiroxum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Deferasirox Accord 360 mg potahované tablety
deferasiroxum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje deferasiroxum 360 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také laktózu a ricinový olej.
Pro více informací si přečtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahované tablety

28 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet
56 potahovaných tablet
90 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Španělsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/19/1412/009
EU/1/19/1412/010
EU/1/19/1412/011
EU/1/19/1412/012

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Deferasirox Accord 360 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

Označení na blistrech

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Deferasirox Accord 360 mg potahované tablety
deferasiroxum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Deferasirox Accord 90 mg potahované tablety
Deferasirox Accord 180 mg potahované tablety
Deferasirox Accord 360 mg potahované tablety
deferasiroxum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Deferasirox Accord a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Deferasirox Accord užívat
3. Jak se Deferasirox Accord užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Deferasirox Accord uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Deferasirox Accord a k čemu se používá

Co je Deferasirox Accord

Deferasirox Accord obsahuje léčivou látku nazývanou deferasirox. Je to chelátor železa, což je přípravek používaný k odstranění nadměrného množství železa z organismu (nazýváno také nadměrná zátěž železem nebo přetížení železem). Vychytává a odstraňuje nadbytek železa, který se vylučuje převážně stolicí.

K čemu se Deferasirox Accord používá

Opakované krevní transfuze mohou být nezbytné u pacientů s různými typy anemie (chudokrevnosti), např. talasemií, srpkovitou anemií nebo myelodysplastickým syndromem (MDS). Opakované transfuze však mohou být příčinou nadměrného ukládání železa. Je to proto, že krev obsahuje železo a Vaše tělo neumí přirozeným způsobem odstraňovat přebytek železa, který dostáváte při krevních transfuzích. U pacientů se syndromy talasemie nezávislými na podávání krevních transfuzí může v průběhu času také dojít k přetížení železem, a to především v důsledku zvýšeného vstřebávání železa z potravy v reakci na nízký počet krevních buněk. Časem může nadbytek železa poškodit důležité orgány, např. játra a srdce. Léčivé přípravky nazývané chelátory železa jsou používány k odstranění nadbytku železa a ke snížení rizika, které je příčinou poškození orgánů.

Deferasirox Accord se používá k léčbě nadměrné zátěže železem způsobené častými krevními transfuzemi u pacientů s beta-talasemií major ve věku 6 let a starších.

Deferasirox Accord se také používá k léčbě nadměrné zátěže železem, je-li léčba deferoxaminem kontraindikována nebo není vhodná, u pacientů s beta-talasemií major s nadměrnou zátěží železem způsobenou méně častými krevními transfuzemi, u pacientů s jinými typy anemií a u dětí ve věku 2 až 5 let.

Deferasirox Accord se také používá k léčbě pacientů ve věku od 10 let s přetížením železem souvisejícím se syndromy talasemie, kteří však nejsou závislí na transfuzích a léčba deferoxaminem je

u nich kontraindikovaná nebo nevhodná.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Deferasirox Accord užívat

Neužívejte přípravek Deferasirox Accord

- jestliže jste alergický(á) na léčivou látku deferasirox nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). Pokud se Vás toto týká, **řekněte to svému lékaři dříve, než začnete Deferasirox Accord užívat**. Jestliže si myslíte, že můžete být alergický(á), požádejte svého lékaře o radu.
- jestliže trpíte středně závažným až závažným onemocněním ledvin.
- jestliže v současné době užíváte jakýkoli jiný chelátor železa.

Přípravek Deferasirox Accord se nedoporučuje

- pokud máte pokročilé stadium myelodysplastického syndromu (MDS: snížená tvorba krvinek v kostní dřeni) nebo pokročilý stav zhoubného nádorového onemocnění.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Deferasirox Accord se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem:

- jestliže trpíte onemocněním ledvin nebo jater.
- jestliže máte srdeční potíže způsobené přetížením železem.
- jestliže zpozorujete významné snížení množství moči (známka problémů s ledvinami).
- jestliže se u Vás objeví závažná vyrážka, nebo obtíže při dýchání a závrat' nebo otok, hlavně obličeje a krku (příznaky závažné alergické reakce, viz též bod 4 „Možné nežádoucí účinky“).
- jestliže zpozorujete kombinaci kterýchkoli z následujících příznaků: vyrážka, zarudnutí kůže, puchýřky v oblasti rtů, očí nebo úst, olupování kůže, vysoká horečka, příznaky podobné chřipce, zvětšené lymfatické uzliny (známky závažné kožní reakce, viz též bod 4 „Možné nežádoucí účinky“).
- jestliže zpozorujete kombinaci ospalosti, bolesti v horní pravé části břicha, zežloutnutí kůže, očního bělma a tmavou moč (známky problémů s játry).
- jestliže zpozorujete potíže s přemýšlením, pamatováním informací nebo řešením problémů, jste méně ostražití nebo bdělí nebo se cítíte velmi ospalí a bez energie (může jít o známky vysoké hladiny amoniaku ve Vaší krvi, které mohou být spojeny s problémy s játry nebo ledvinami, viz též bod 4 „Možné nežádoucí účinky“).
- jestliže zvracíte krev a/nebo máte tmavou stolici.
- jestliže máte časté bolesti břicha, především po jídle nebo po užití přípravku Deferasirox Accord.
- jestliže Vás často pálí žába.
- pokud máte ve Vašich krevních testech nízký počet krevních destiček nebo bílých krvinek.
- jestliže máte rozmazané vidění.
- jestliže máte průjem nebo zvracíte.

Pokud se Vás cokoli z tohoto týká, řekněte to okamžitě svému lékaři.

Sledování léčby přípravkem Deferasirox Accord

Během léčby Vám budou prováděny pravidelné testy krve a moči. Testy budou sledovat množství železa ve Vašem těle (hladina *feritinu* v krvi) za účelem zjištění účinku léčby přípravkem Deferasirox Accord. Testy budou také monitorovat funkci Vašich ledvin (hladina kreatininu v krvi, přítomnost bílkovin v moči) a jaterní funkce (hladina aminotransferáz v krvi). Váš lékař může požadovat, abyste podstoupil(a) biopsii ledvin, jestliže má podezření na závažné poškození ledvin. Můžete podstoupit také MRI (vyšetření pomocí magnetické rezonance) k určení množství železa v játrech. Váš lékař bude brát v úvahu výsledky těchto testů při rozhodování o nejvhodnější dávce přípravku Deferasirox Accord a také při rozhodování o tom, kdy máte přípravek Deferasirox Accord přestat užívat.

Jako preventivní opatření bude každoročně během léčby prováděno vyšetření zraku a sluchu.

Další léčivé přípravky a Deferasirox Accord

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Především to zahrnuje:

- jiné chelátory železa, které se nesmí užívat spolu s přípravkem Deferasirox Accord,
- antacida (léky užívané k léčbě pálení žáhy) obsahující hliník, které se nesmějí užívat v tutéž denní dobu jako Deferasirox Accord,
- cyklosporin (užívaný k prevenci odmítnutí transplantovaného orgánu tělem nebo jiných onemocnění jako revmatoidní artritida - zánět kloubů nebo atopická dermatitida – zánět kůže),
- simvastatin (užívaný ke snížení hladiny cholesterolu),
- léky proti bolesti nebo protizánětlivé léky (např. kyselinu acetylsalicylovou, ibuprofen, kortikosteroidy),
- perorální bisfosfonáty (užívané k léčbě osteoporózy),
- antikoagulancia (užívané k prevenci nebo léčbě krevních sraženin),
- hormonální antikoncepční přípravky (léky proti otěhotnění),
- bepridil, ergotamin (používaný k léčbě srdečních problémů a migrény),
- repaglinid (užívaný k léčbě cukrovky),
- rifampicin (užívaný k léčbě tuberkulózy),
- fenytoin, fenobarbital, karbamazepin (používané k léčbě epilepsie),
- ritonavir (užívaný k léčbě infekce virem HIV),
- paklitaxel (lék k léčbě rakoviny),
- theofylin (užívaný k léčbě respiračních onemocnění jako je astma),
- klozapin (užívaný k léčbě psychiatrických poruch jako je schizofrenie),
- tizanidin (užívaný k uvolnění napětí kosterního svalstva),
- kolestyramin (užívaný ke snížení hladiny cholesterolu v krvi),
- busulfan (užívaný k přípravě před transplantací s cílem zničit původní kostní dřeň před transplantací).

Za účelem sledování krevních hladin některých výše uvedených léků mohou být nutná doplňující vyšetření.

Starší pacienti (ve věku 65 let a více)

Přípravek Deferasirox Accord mohou užívat lidé ve věku 65 let a starší ve stejné dávce jako ostatní dospělí. U starších pacientů se může projevit více nežádoucích účinků (zejména průjem) než u pacientů mladších. U starších pacientů má lékař pozorně sledovat nežádoucí účinky, které mohou vyžadovat úpravu dávkování.

Děti a dospívající

Deferasirox Accord mohou užívat děti a dospívající léčení pravidelnými krevními transfuzemi ve věku od 2 let a děti a dospívající, kteří nejsou léčení pravidelnými krevními transfuzemi ve věku od 10 let. Protože děti rostou, lékař bude upravovat dávku.

Deferasirox Accord se nedoporučuje užívat u dětí do 2 let.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Deferasirox Accord se nedoporučuje užívat během těhotenství, pokud to není nezbytně nutné.

Pokud v současné době užíváte perorální antikoncepci (branou ústy) či antikoncepční náplasti k zabránění otěhotnění, je vhodné používat i další typ bariérové antikoncepce (např. kondom), protože přípravek Deferasirox Accord může snižovat účinnost perorální antikoncepce nebo antikoncepčních náplastí.

Během léčby přípravkem Deferasirox Accord se nedoporučuje kojit.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Jestliže máte po užití přípravku Deferasirox Accord pocit závratě, neříd'te dopravní prostředek nebo neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje do doby, než se cítíte opět normálně.

Deferasirox Accord obsahuje laktózu (druh cukru)

Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, porad'te se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Deferasirox Accord obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Deferasirox Accord obsahuje ricinový olej

Tento léčivý přípravek může způsobit podráždění žaludku a průjem.

3. Jak se přípravek Deferasirox Accord užívá

Léčba přípravkem Deferasirox Accord bude sledována lékařem se zkušenostmi s léčbou nadměrné zátěže železem způsobené krevními transfuzemi.

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Kolik máte užívat přípravku Deferasirox Accord

Dávka přípravku Deferasirox Accord je odvozená od tělesné hmotnosti každého pacienta. Váš lékař Vám vypočítá dávku podle Vaší potřeby a řekne Vám, kolik tablet máte užívat každý den.

- Obvyklá denní dávka přípravku Deferasirox Accord potahované tablety při zahájení léčby je 14 mg na kilogram tělesné hmotnosti u pacientů dostávajících pravidelné krevní transfuze. Lékař Vám může doporučit, podle Vaší individuální potřeby, vyšší nebo nižší úvodní dávku.
- Obvyklá denní dávka přípravku Deferasirox Accord potahované tablety při zahájení léčby u pacientů nedostávajících pravidelné krevní transfuze je 7 mg na kilogram tělesné hmotnosti.
- Podle Vaší léčebné odpovědi může lékař později upravit Vaši léčbu na vyšší nebo nižší dávku.
- Maximální doporučená denní dávka přípravku Deferasirox Accord potahované tablety je:
 - 28 mg na kilogram tělesné hmotnosti u pacientů dostávajících pravidelné krevní transfuze,
 - 14 mg na kilogram tělesné hmotnosti u dospělých pacientů nedostávajících pravidelné krevní transfuze,
 - 7 mg na kilogram tělesné hmotnosti u dětí a dospívajících pacientů bez léčby pravidelnými krevními transfuzemi.

Deferasirox je k dispozici také v lékové formě „dispergovatelné tablety“. Pokud přecházíte z dispergovatelných tablet na potahované tablety, je nezbytná úprava dávkování.

Kdy máte přípravek Deferasirox Accord užívat

- Deferasirox Accord užívejte jednou denně, každý den přibližně ve stejnou denní dobu a zapijte dostatečným množstvím vody.
- Deferasirox Accord potahované tablety užívejte buď nalačno nebo s lehkým jídlem.

Užívání přípravku Deferasirox Accord ve stejnou dobu každý den Vám také pomůže zapamatovat si, kdy si máte vzít tabletu léku.

Pacientům, kteří nejsou schopni polykat celé tablety přípravku Deferasirox Accord potahované tablety, je možné tablety rozdrtit a podat celou dávku zamíchanou v potravě, např v jogurtu nebo v jablečném pyré (čistě jablko). Dávka má být ihned a zcela spotřebována, dávku nelze ukládat pro pozdější použití.

Jak dlouho budete přípravek Deferasirox Accord užívat

Deferasirox Accord užívejte každý den tak dlouho, jak Vám řekne lékař. Léčba je dlouhodobá, trvá měsíce nebo roky. Váš lékař bude pravidelně sledovat Váš zdravotní stav, aby kontroloval, zda má léčba požadovaný účinek (viz také bod 2: „Sledování Vaší léčby přípravkem Deferasirox Accord“).

Jestliže máte dotaz, jak dlouho budete Deferasirox Accord užívat, zeptejte se svého lékaře.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Deferasirox Accord, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) příliš mnoho přípravku Deferasirox Accord, nebo pokud někdo jiný náhodou užil Vaše tablety, ihned kontaktujte svého lékaře nebo se dostavte do nemocnice pro radu. Ukažte lékaři Vaše balení léku. Okamžitý lékařský zákrok může být v této situaci nezbytný. Mohou se objevit příznaky jako je bolest břicha, průjem, pocit na zvracení, zvracení a problémy s ledvinami nebo játry, které mohou být závažné.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Deferasirox Accord

Jestliže jste vynechal(a) dávku, vezměte si ji, jakmile si v příslušný den vzpomenete. Další dávku si vezměte tak, jak lék pravidelně užíváte. Nezdvojnásobujte následující dávku příští den, abyste nahradil(a) vynechanou tabletu/y.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Deferasirox Accord

Přípravek Deferasirox Accord nepřestávejte užívat, dokud Vám to lékař neřekne. Pokud přípravek přestanete užívat, nebude dále nadbytek železa odstraňován z Vašeho těla (viz také bod výše „Jak dlouho budete přípravek Deferasirox Accord užívat“).

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Většina nežádoucích účinků jsou mírné až středně závažné a obvykle vymizí po několika dnech až týdnech léčby.

Některé nežádoucí účinky mohou být závažné a mohou vyžadovat okamžité lékařské ošetření.

Tyto nežádoucí účinky jsou méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí) nebo vzácné (mohou postihnout až 1 z 1000 lidí).

- Jestliže se u Vás objeví závažná vyrážka nebo obtíže s dýcháním a závrať nebo otok, zejména obličej a hrdla (příznaky závažné alergické reakce),
- jestliže upozorujete kombinaci kterýchkoli z následujících příznaků: vyrážka, zarudnutí kůže, puchýřky v oblasti rtů, očí nebo úst, olupování kůže, vysoká horečka, příznaky podobné chřipce, zvětšené lymfatické uzliny (známky závažné kožní reakce),
- jestliže zaznamenáte významné snížení množství moči (známka problémů s ledvinami),
- jestliže upozorujete potíže s přemýšlením, pamatováním informací nebo řešením problémů, jste méně ostražití nebo bdělí nebo se cítíte velmi ospalí a bez energie (může jít o známky vysoké hladiny amoniaku ve Vaší krvi, které mohou být spojeny s problémy s játry nebo ledvinami a vedou ke změně funkce mozku),
- jestliže upozorujete kombinaci ospalosti, bolesti v horní pravé části břicha, zežloutnutí kůže nebo očního bělma a tmavou moč (známky problémů s játry),
- jestliže zvracíte krev a/nebo máte tmavou stolici,
- jestliže máte časté bolesti břicha, především po jídle nebo po užití přípravku Deferasirox Accord,
- jestliže Vás často pálí žába,
- jestliže upozorujete částečnou ztrátu zraku,
- jestliže trpíte silnou bolestí v horní části břicha (zánět slinivky břišní),

přestaňte užívat tento lék a řekněte to ihned svému lékaři.

Některé nežádoucí účinky by se mohly stát závažnými.

Tyto nežádoucí účinky jsou méně časté

- Pokud se u Vás objeví rozmazané nebo zamlžené vidění,
- Pokud u Vás dojde ke zhoršení sluchu,

řekněte to svému lékaři, co nejdříve to je možné.

Další nežádoucí účinky

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí)

- Poruchy ve funkčních testech ledvin.

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 lidí)

- Poruchy zažívání, např. pocit na zvracení, zvracení, průjem, bolest břicha, nadýmání, zácpa, porucha trávení
- Vyrážka
- Bolest hlavy
- Neobvyklé výsledky funkčních testů jater
- Svědění
- Neobvyklé výsledky testů moči (bílkovina v moči)

Pokud je kterýkoli z těchto projevů závažný, řekněte to svému lékaři.

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí)

- Závrať
- Horečka
- Bolest v krku
- Otok horních nebo dolních končetin
- Změny zabarvení kůže
- Úzkost
- Poruchy spánku
- Únava

Pokud je kterýkoli z těchto projevů závažný, řekněte to svému lékaři.

Četnost není známá (z dostupných údajů nelze určit).

- Snížení počtu buněk zapojených do krevní srážlivosti (trombocytopenie), počtu červených krvinek (zhoršení anemie), počtu bílých krvinek (neutropenie) nebo počtu všech typů krevních buněk (pancytopenie)
- Padání vlasů
- Ledvinové kameny
- Snížený výdej moči
- Proděravění stěny žaludku nebo střeva, což může být bolestivé a způsobit pocit na zvracení
- Silná bolest horní části břicha (zánět slinivky břišní)
- Abnormální hladina kyseliny v krvi

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Deferasirox Accord uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru a na krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Neužívejte Deferasirox Accord, pokud si všimnete poškození nebo známek manipulace s přípravkem.

- Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Deferasirox Accord obsahuje

Léčivou látkou je deferasiroxum.

Jedna potahovaná tableta přípravku Deferasirox Accord obsahuje deferasiroxum 90 mg.

Jedna potahovaná tableta přípravku Deferasirox Accord obsahuje deferasiroxum 180 mg.

Jedna potahovaná tableta přípravku Deferasirox Accord obsahuje deferasiroxum 360 mg.

Dalšími složkami jsou:

Jádro tablety: mikrokrytalická celulóza, sodná sůl kroskarmelózy, nízkosubstituovaná hydroxypropylcelulóza, povidon, poloxamer, monohydrát laktózy, koloidní bezvodý oxid křemičitý, sodná sůl stearyl-fumarátu, hydrogenovaný ricinový olej (viz bod 2).

Potahová vrstva tablety: hypromelosa (E 464), propylenglykol (E 1520), mastek (E 553b), žlutý oxid železitý (E 172), oxid titaničitý (E 171).

Jak Deferasirox Accord vypadá a co obsahuje toto balení

Deferasirox Accord 90 mg jsou žlutě zbarvené oválné bikonvexní potahované tablety se zkosenými hranami s vyraženým označením „D“ na jedné straně a „90“ na straně druhé.

Deferasirox Accord 180 mg jsou žlutě zbarvené oválné bikonvexní potahované tablety se zkosenými hranami s vyraženým označením „D“ na jedné straně a „180“ na straně druhé.

Deferasirox Accord 360 mg jsou žlutě zbarvené oválné bikonvexní potahované tablety se zkosenými hranami s vyraženým označením „D“ na jedné straně a „360“ na straně druhé.

Deferasirox Accord potahované tablety je k dispozici v PVC/PE/PVdC/hliníkových blistrech, přičemž krabička jednoho balení obsahuje 28, 30, 56 nebo 90 potahovaných tablet.

Držitel rozhodnutí o registraci

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,

Edifici Est, 6^a Planta,

Barcelona, 08039

Španělsko

Výrobce

Accord Healthcare Polska Sp.z.o.o.

Ul. Lutomiarska 50,

96-200, Pabianice, Polsko

Pharmadox Healthcare Limited

KW20A Kordin Industrial Park,

Paola PLA 3000, Malta

LABORATORI FUNDACIÓ DAU

C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,

Barcelona, 08040 Barcelona, Španělsko

Tato příbalová informace byla naposledy revidována <{MM.RRRR}>

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské

agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>