

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Deferasirox Accord 90 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Deferasirox Accord 180 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Deferasirox Accord 360 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Deferasirox Accord 90 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 90 mg deferasiroksi.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks 90 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab ka 27 mg laktoosi (monohüdraadina) ja 2,95 mg riitsinusõli.

Deferasirox Accord 180 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 180 mg deferasiroksi.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks 180 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab ka 54 mg laktoosi (monohüdraadina) ja 5,9 mg riitsinusõli.

Deferasirox Accord 360 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 360 mg deferasiroksi.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks 360 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab ka 108 mg laktoosi (monohüdraadina) ja 11,8 mg riitsinusõli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Deferasirox Accord 90 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Kollased, õhukese polümeerikattega ovaalsed, kaksikkumerad, kaldservadega tabletid, mille ühel küljel on pimetrikis „D“ ja teisel küljel „90“. Tableti ligikaudsed mõõtmed on 11,0 mm x 4,20 mm.

Deferasirox Accord 180 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Kollased, õhukese polümeerikattega ovaalsed, kaksikkumerad, kaldservadega tabletid, mille ühele küljele on pressitud tähis „D“ ja teisele küljele „180“. Tableti ligikaudsed mõõtmed on 14,0 mm x 5,50 mm.

Deferasirox Accord 360 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Kollased, õhukese polümeerikattega ovaalsed, kaksikkumerad, kaldservadega tabletid, mille ühel küljel on pimetrikis „D“ ja teisel küljel „360“. Tableti ligikaudsed mõõtmed on 17,0 mm x 6,80 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Deferasirox Accord on näidustatud sagedastest vereülekannetest (erütrotsüütide mass ≥ 7 ml/kg/kuus) tingitud raua kroonilise ülekoormuse raviks, raske beetatalasseemiaga patsientidel alates 6 aasta vanusest.

Deferasirox Accord on näidustatud ka vereülekannetest tingitud raua kroonilise ülekoormuse raviks, kui ravi deferoksamiiniga on vastunäidustatud või ebapiisav järgmistel patsiendirühmadel:

- sagedastest vereülekannetest (erütrotsüütide mass ≥ 7 ml/kg kuus) tingitud raua ülekoormuse raviks 2...5-aastastel raske beetatalasseemiaga lastel,
- mittesagedastest vereülekannetest (erütrotsüütide mass < 7 ml/kg kuus) tingitud raua ülekoormuse raviks raske beetatalasseemiaga täiskasvanutel ja lastel alates 2 aasta vanusest,
- teiste aneemiatega täiskasvanutel ja lastel alates 2 aasta vanusest.

Deferasirox Accord on näidustatud kelatsiooni nõudva raua ülekoormuse raviks 10-aastastel ja vanematel vereülekannetest mittesõltuva talasseemia sündroomiga patsientidel, kui ravi deferoksamiiniga on vastunäidustatud või ebapiisav.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi deferasiroksiga peab alustama ja jälgima arst, kellel on raua kroonilise ülekoormuse ravi kogemused.

Deferasirox Accord on saadaval ainult õhukese polümeerikattega tablettidena. Kõik viited disperseeruvale tabletile ravimi omaduste kokkuvõttes tuginevad viidatava ravimpreparaadi disperseeruvatele tablettidele.

Annustamine

Vereülekannetest tingitud raua ülekoormus

Ravi on soovitatav alustada pärast ligikaudu 20 ühiku (ligikaudu 100 ml/kg) erütrotsüütide massi ülekannet või kui kliinilisel jälgimisel ilmnevad raua kroonilise ülekoormuse tunnused (nt seerumi ferritiinisaldus > 1000 $\mu\text{g/l}$). Annused (mg/kg) tuleb arvutada ja ümardada lähima terve tableti suuruseni.

Rauda kelaatava ravi eesmärgid on eemaldada vereülekannetega saadavat rauda ning vajadusel vähendada olemasoleva raua liiga.

Kõikidel patsientidel on ülekelaatamise riski minimeerimiseks kelaatava ravi ajal vajalik ettevaatus (vt lõik 4.4).

Deferasiroksi õhukese polümeerikattega tablettidel on suurem biosaadavus kui deferasiroksi disperseeruvatel tablettidel (vt lõik 5.2). Kui patsient viiakse üle disperseeruvate tablettidega ravilt õhukese polümeerikattega tablettidega ravile, tuleb õhukese polümeerikattega tablettide korral kasutada 30% väiksemat annust võrreldes disperseeruvate tablettidega; annus tuleb ümardada lähimale terve tableti annusele.

Tabel 1 Annustamissoovitused vereülekannest tingitud raua ülekoormuse korral

	Õhukese polümeerikattega tabletid	Vereülekanne	Seerumi ferritiin
Algannus	14 mg/kg ööpäevas	Pärast 20 ühiku (ligikaudu 100 ml/kg) erütrotsüütide massi ülekannet	või > 1000 $\mu\text{g/l}$

Alternatiivsed algannused	21 mg/kg ööpäevas	Erütrotsüütide mass > 14 ml/kg kuus (täiskasvanutel ligikaudu > 4 ühikut kuus)	
	7 mg/kg ööpäevas	Erütrotsüütide mass < 7 ml/kg kuus (täiskasvanutel ligikaudu < 2 ühikut kuus)	
Patsiendid, kelle seisund on deferoksamiiniga kontrolli all	Üks kolmandik deferoksamiini annusest		
Jälgimine			Üks kord kuus
Eesmärkvahemik			500...1000 µg/l
Annuse kohandamise astmed (iga 3...6 kuu järel)	Suurendamine		>2500 µg/l
	3,5...7 mg/kg ööpäevas Kuni 28 mg/kg ööpäevas		
	Vähendamine		< 2500 µg/l
	3,5...7 mg/kg ööpäevas Patsientidel, kelle raviannus on > 21 mg/kg ööpäevas - Kui eesmärk on saavutatud		
		500...1000 µg/l	
Maksimaalne annus	28 mg/kg ööpäevas		
Kaaluda ravi katkestamist			< 500 µg/l

Algannus

Deferasiroksi õhukese polümeerikattega tablettide soovitatav algannus on 14 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas.

Ööpäevase algannuse 21 mg/kg kasutamist võib kaaluda patsientidel, kes vajavad organismi suurenenud rauasisalduse vähendamist ning kes saavad ka erütrotsüütide massi üle 14 ml/kg/kuus (ligikaudu >4 ühikut kuus täiskasvanu puhul).

Ööpäevase algannuse 7 mg/kg kasutamist võib kaaluda patsientidel, kes ei vaja organismi rauasisalduse vähendamist ning kes saavad ka erütrotsüütide massi vähem kui 7 ml/kg kuus (ligikaudu <2 ühikut/kuus täiskasvanu puhul). Tuleb jälgida patsiendi ravivastust ning piisava toime mittaasaavutamisel kaaluda annuse suurendamist (vt lõik 5.1).

Patsientide puhul, kes alluvad hästi ravile deferoksamiiniga, võib kaaluda deferasiroksi õhukese polümeerikattega tablettide algannuse kasutamist, mis on arvuliselt üks kolmandik deferoksamiini annusest (nt deferoksamiini annuse 40 mg/kg ööpäevas 5 päeval nädalas (või samaväärne) võib asendada deferasiroksi õhukese polümeerikattega tablettidega algannusega 14 mg/kg ööpäevas). Kui selle tulemuseks on ööpäevane annus alla 14 mg/kg kehakaalu kohta, tuleb jälgida patsiendi ravivastust ning piisava toime mittaasaavutamisel kaaluda annuse suurendamist (vt lõik 5.1).

Annuse kohandamine

Soovitatav on seerumi ferritiinisalduse igakuine kontroll ja vajadusel deferasiroksi annuse kohandamine iga 3...6 kuu järel sõltuvalt seerumi ferritiinisaldusest. Annust võib kohandada 3,5...7 mg/kg kaupa, lähtudes patsiendi individuaalsest ravivastusest ja ravieesmärkidest (rauisalduse säilitamine või vähendamine). Patsientidel, kellel 21 mg/kg annused ei avalda piisavat toimet (nt

seerumi ferritiini tase on püsivalt üle 2500 µg/l ja puudub langustendents), võib kaaluda kuni 28 mg/kg annuste kasutamist. Kliinilistest uuringutest saadud pikaajase toime ja ohutuse andmed deferasiroksi dispergeeruvate tablettide kasutamise kohta annustes, mis ületavad 30 mg/kg, on praegusel hetkel piiratud (annuse tõstmise järgselt on jälgitud 264 patsienti keskmiselt 1 aasta jooksul). Kui kuni 21 mg/kg annuste korral allub hemosideroos ravile väga halvasti, ei pruugi sellele järgneva annuse tõstmisega (maksimaalselt kuni 28 mg/kg) saavutada piisavat ravivastust ning kaaluda võib alternatiivseid ravivõimalusi. Kui üle 21 mg/kg annuste korral ei saavutata piisavat ravivastust, ei tohi selliste annustega ravi jätkata ning võimalusel tuleb kaaluda alternatiivseid raviviise. 28 mg/kg ületavaid annuseid ei soovitata, kuna suuremate annuste kasutamiskogemus on piiratud (vt lõik 5.1).

Kui patsientidel, keda ravitakse suuremate kui 21 mg/kg annustega, saadakse haigus kontrolli alla (nt seerumi ferritiini tase on püsivalt alla 2500 µg/l ja on ajas langustrendiga), tuleb kaaluda annuste vähendamist 3,5...7 mg/kg kaupa. Patsientidel, kelle seerumi ferritiini tase on saavutanud eesmärkväärtuse (tavaliselt 500 ja 1000 µg/l vahel), tuleb kaaluda annuste vähendamist 3,5...7 mg/kg kaupa, et säilitada seerumi ferritiini taseme soovitud väärtust ja minimeerida ülekelaatimise riski. Kui seerumi ferritiinisaldus langeb püsivalt alla 500 µg/l, tuleb kaaluda ravi katkestamist (vt lõik 4.4).

Vereülekannetest mittesõltuva talasseemia sündroom

Kelaativat ravi võib alustada ainult juhul, kui on tõestatud raua ülekoormus (raua kontsentratsioon maksas [*liver iron concentration*, LIC] ≥ 5 mg Fe/g kuivkaalu kohta [*dry weight*, dw] või seerumi ferritiini tase püsivalt >800 µg/l). LIC on eelistatuim meetod raua ülekoormuse määramiseks, mida tuleks võimalusel kasutada. Kõikidel patsientidel on ülekelaatimise riski minimeerimiseks kelaativa ravi ajal vajalik ettevaatus (vt lõik 4.4).

Deferasiroksi õhukese polümeerikattega tablettidel on suurem biosaadavus kui deferasiroksi dispergeeruvatel tablettidel (vt lõik 5.2). Kui patsient viiakse üle dispergeeruvate tablettidega ravilt õhukese polümeerikattega tablettidega ravile, tuleb õhukese polümeerikattega tablettide korral kasutada 30% väiksemat annust võrreldes dispergeeruvate tablettidega; annus tuleb ümardada lähimale terve tableti annusele.

Tabel 2 Annustamissoovitused vereülekannetest mittesõltuva talasseemia sündroomi korral

	Õhukese polümeerikattega tabletid	Raua kontsentratsioon maksas (LIC)*	Seerumi ferritiin
Algannus	7 mg/kg ööpäevas	≥ 5 mg Fe/g dw	või >800 µg/l
Jälgimine			Üks kord kuus
Annuse kohandamise astmed (iga 3...6 kuu järel)	Suurendamine		
	3,5...7 mg/kg ööpäevas	≥ 7 mg Fe/g dw	>2000 µg/l
	Vähendamine		
	3,5...7 mg/kg ööpäevas	<7 mg Fe/g dw	≤ 2000 µg/l
Maksimaalne annus	14 mg/kg ööpäevas		
	7 mg/kg ööpäevas		
	Täiskasvanutel Lastel	ei hinnata	ja ≤ 2000 µg/l
Ravi katkestamine		<3 mg Fe/g dw	või <300 µg/l
Ravi taasalustamine		Ei soovitata	

*LIC on eelistatuim meetod raua ülekoormuse määramiseks.

Algannus

Deferasiroksi õhukese polümeerikattega tablettide soovitatav päevane algannus vereülekannetest mittesõltuva talasseemia sündroomi korral on 7 mg/kg kehakaalu kohta.

Annuse kohandamine

Soovitatav on seerumi ferritiini taset iga kuu jälgida, et hinnata patsiendi ravivastust ja minimeerida ülekelaatimise riski (vt lõik 4.4). Pärast 3 kuni 6 ravikuud tuleb kaaluda annuse suurendamist 3,5 kuni 7 mg/kg võrra juhul, kui patsiendi LIC on ≥ 7 mg Fe/g dw või seerumi ferritiini tase on püsivalt >2000 $\mu\text{g/l}$ ega näita langustrendi ning kui patsient talub ravimpreparaati hästi. Annused üle 14 mg/kg ei ole soovitatavad, kuna vereülekannetest mittesõltuva talasseemia sündroomiga patsientide puhul puudub kogemus sellest tasemest suuremate annuste korral.

Patsientidel, kellel ei ole määratud LIC ja kelle seerumi ferritiini tase on ≤ 2000 $\mu\text{g/l}$, ei tohi annus ületada 7 mg/kg.

Patsientidel, kellel on annust suurendatud kuni >7 mg/kg, tuleb annust vähendada kuni 7 mg/kg või väiksemaks juhul, kui LIC on <7 mg Fe/g dw või seerumi ferritiini tase on ≤ 2000 $\mu\text{g/l}$.

Ravi katkestamine

Kui soovitud rauatase organismis on saavutatud (LIC <3 mg Fe/g dw või seerumi ferritiini tase <300 $\mu\text{g/l}$), tuleb ravi lõpetada. Puuduvad andmed ravi taasalustamise kohta patsientidel, kellel tekib uuesti raua ülekoormus pärast soovitud rauataseme saavutamist ja seetõttu ei saa ravi taasalustamist soovitada.

Patsientide erirühmad

Eakad (≥ 65 -aastased)

Annustamissoovitused eakatele patsientidele on samasugused nagu eespool kirjeldatud. Kliinilistes uuringutes esines eakatel patsientidel kõrvaltoimeid sagedamini kui noorematel patsientidel (eriti kõhulahtisus) ning esimesel kuul tuleb neid patsiente iga 2 nädala tagant hoolikalt jälgida kõrvaltoimete tekkimise suhtes, mille puhul võib olla vajalik annuse kohandamine.

Neerukahjustus

Deferasiroksi ei ole uuritud neerukahjustusega patsientidel ja seetõttu on ravim vastunäidustatud patsientidele, kellel kreatiniini kliirens on <60 ml/min (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Maksakahjustus

Deferasiroksi ei soovitata kasutada raske maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' klass C). Mõõduka maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' klass B) tuleb annust märkimisväärselt vähendada, suurendades seda seejärel astmeliselt kuni 50% annuseni (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Deferasiroksi tuleb neil patsientidel kasutada ettevaatusega. Kõigil patsientidel tuleb maksafunktsiooni kontrollida raviga seotult, esimesel kuul iga 2 nädala tagant ja seejärel igakuiselt (vt lõik 4.4).

Lapsed

Vereülekannetest tingitud raua ülekoormus:

Annustamissoovitused vereülekannetest tingitud raua ülekoormusega lastele vanuses 2...17 aastat on samasugused nagu täiskasvanutel (vt lõik 4.2). Soovitatav on seerumi ferritiini taset iga kuu jälgida, et hinnata patsiendi ravivastust ja minimeerida ülekelaatimise riski (vt lõik 4.4). Annuse arvutamisel tuleb arvesse võtta lapse aja jooksul muutuvat kehakaalu.

Vereülekannetest tingitud raua ülekoormusega lastel vanuses 2...5 aastat on ravimi ekspositsioon väiksem kui täiskasvanutel (vt lõik 5.2). Antud vanusegrupp võib seetõttu vajada täiskasvanutest suuremaid annuseid. Algannus peab siiski olema samasugune nagu täiskasvanutel ning sellele järgneb individuaalne annuse tiitrimine.

Vereülekannetest mittesõltuva talasseemia sündroom:

Vereülekannetest mittesõltuva talasseemia sündroomiga lastel ei tohiks annus ületada 7 mg/kg. Nendel patsientidel on ülekelaatimise vältimiseks väga oluline põhjalik LIC ja seerumi ferritiini jälgimine (vt lõik 4.4). Kui seerumi ferritiini tase on $\leq 800 \mu\text{g/l}$, tuleb lisaks igakuisele seerumi ferritiini määramisele jälgida LIC iga kolme kuu järel.

Lapsed sünnist kuni 23 kuu vanuseni:

Deferasiroksi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses kuni 23 kuud ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne.

Õhukese polümeerikattega tabletid tuleb alla neelata tervelt koos veega. Kui patsient ei suuda tabletti tervelt alla neelata, võib õhukese polümeerikattega tableti purustada ning lisada kogu annus purustatult pehme toidu sisse, nt jogurti või õunapüree sisse. Sellisel kujul tuleb annus kohe ja tervenisti sisse võtta, mitte säilitada edaspidiseks kasutamiseks.

Õhukese polümeerikattega tablette tuleb võtta üks kord ööpäevas, eelistatavalt iga päev samal ajal ning tablette võib võtta tühja kõhuga või koos kerge einega (vt lõigud 4.5 ja 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete suhtes.

Kombinatsioon muu rauda kelaatava raviga, kuna selliste kombinatsioonide ohutus ei ole kindlaks tehtud (vt lõik 4.5).

Patsiendid, kellel kreatiniini kliirens on $< 60 \text{ ml/min}$.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Neerufunktsioon

Deferasiroksi kasutamist on uuritud vaid patsientidel, kelle seerumi kreatiniinisaldus ravi alustamisel oli eale vastava normivahemiku piires.

Ligikaudu 36% patsientidest täheldati kliinilistes uuringutes seerumi kreatiniinisalduse tõusu $> 33\% \geq 2$ järgneval korral, mõnel juhul ületas see normivahemiku ülempiiri. Need suurenemised olid annusest sõltuvad. Ligikaudu kahel kolmandikul patsientidest, kellel täheldati kreatiniinisalduse suurenemist seerumis, vähenes see allapoole mainitud 33% taset ilma annust kohandamata. Ülejäänud kolmandik patsiente, kellel esines seerumi kreatiniini suurenemine, ei reageerinud alati ka annuse vähendamisele või ravi katkestamisele. Mõnel juhul täheldati pärast annuse vähendamist ainult seerumi kreatiniinisalduse stabiliseerumist. Turuletulekujärgselt on deferasiroksi kasutamisel teatatud ägeda neerupuudulikkuse juhtudest (vt lõik 4.8). Mõnel juhul on turuletulekujärgselt esinenud neerufunktsiooni halvenemine põhjustanud neerupuudulikkust, mille tõttu vajati lühiajalist või püsivat dialüüsi.

Seerumi kreatiniinisalduse suurenemise põhjused ei ole välja selgitatud. Seetõttu tuleb pöörata erilist tähelepanu nende patsientide seerumi kreatiniinisalduse jälgimisele, kes saavad neerufunktsiooni pärssivaid ravimeid ning kes saavad deferasiroksi suuri annuseid ja/või mittesagedasi vereülekandeid (erütrotsüütide mass $< 7 \text{ ml/kg}$ kuus või < 2 ühikut kuus täiskasvanutel). Kuigi kliinilistes uuringutes ei täheldatud renaalseid kõrvaltoimeid pärast deferasiroksi disperseeruvate tablettide annuse tõstmist üle 30 mg/kg , ei saa õhukese polümeerikattega tablettide üle 21 mg/kg annuste korral välistada renaalsete kõrvaltoimete tekkeriski suurenemist.

Seerumi kreatiniinisaldust on soovitatav enne ravi alustamist hinnata kaks korda. **Seerumi kreatiniinisaldust, kreatiini kliirensit** (kasutades täiskasvanutel Cockcroft-Gaulti või MDRD valemit ja lastel Schwartzi valemit) ja/või plasma tsüstatiin C taset **tuleb hinnata enne ravi alustamist, seejärel üks kord nädalas deferasiroksiga ravi esimesel kuul või ravi muutmise järgselt (sealhulgas ravimvormi vahetamine) ning edaspidi üks kord kuus**. Tüsistuste risk võib olla suurem juba olemasolevate neeruprobleemidega patsientidel ning patsientidel, kes saavad neerufunktsiooni pärssivaid ravimeid. Adekvaatne hüdratsioon tuleb tagada patsientidel, kellel ilmneb kõhulahtisus või oksendamine.

Turuletulekujärgselt on teatatud deferasiroksiga ravi ajal tekkinud metaboolse atsidoosi juhtudest. Nendest patsientidest oli enamikul neerukahjustus, renaalne tubulopaatia (Fanconi sündroom) või kõhulahtisus või seisundid, mille korral on teadaolev tüsistus happe-aluse tasakaaluhäire. Happe-aluse tasakaalu tuleb nendes populatsioonides jälgida vastavalt kliinilisele vajadusele. Metaboolse atsidoosi väljakujunemisel tuleb patsiendil kaaluda deferasiroksiga ravi katkestamist.

Deferasiroksiga ravi saanud patsientidel, peamiselt lastel, on turuletulekujärgselt teatatud rasketest renaalse tubulopaatia vormidest (nagu Fanconi sündroom) ja neerupuudulikkusest, millega kaasnesid hüperammoneemilisest entsefalopaatiast tingitud teadvushäired. Patsientidel, kellel tekivad ravi ajal Deferasirox Accord'iga seletamatud vaimse seisundi muutused, tuleb arvestada hüperammoneemilise entsefalopaatia ohuga ning hinnata ammoniaagi taset.

Tabel 3 Annuse kohandamine ja ravi katkestamine neerufunktsiooni alusel

	Seerumi kreatiniinisaldus		Kreatiini kliirens
Enne ravi alustamist	Kaks korda (2x)	ja	Üks kord (1x)
Vastunäidustatud			<60 ml/min
Jälgimine			
- Esimesel kuul pärast ravi alustamist või annuse muutmist (sealhulgas ravimvormi vahetamine)	Üks kord nädalas	ja	Üks kord nädalas
- Edaspidi	Üks kord kuus	ja	Üks kord kuus
Ööpäevase annuse vähendamine 7 mg/kg ööpäevas võrra (õhukese polümeerikattega tablettide korral), <i>Kui neerufunktsiooni näitajad on määratud kahel järjestikusel visiidil ning need ei ole seletatavad teiste põhjustega</i>			
Täiskasvanud	>33% üle ravieelse keskmise	ja	Väheneb <LLN* (<90 ml/min)
Lapsed	> vanusele vastav ULN**	ja/või	Väheneb <LLN* (<90 ml/min)
Pärast annuse vähendamist katkesta ravi, kui			
Täiskasvanud ja lapsed	Jätkuvalt >33% üle ravieelse keskmise	ja/või	Väheneb <LLN* (<90 ml/min)
*LLN: normi alumine piir **ULN: normi ülemine piir			

Ravi võib uuesti alustada sõltuvalt individuaalsest kliinilisest seisundist.

Annuse vähendamist või ravi katkestamist võib samuti kaaluda, kui täheldatakse kõrvalekaldeid neerude tubulaarfunktsiooni markerite sisalduses ja/või vastavalt kliinilisele vajadusele:

- Proteiinuuria (analüüs tuleb teha enne ravi alustamist ja seejärel üks kord kuus)
- Glükosuuria mittediabeetikutel ja madal seerumi kaaliumi-, fosfaadi-, magneesiumi- või kusi happesisaldus, fosfatuuria, aminoatsiduuria (jälgida vastavalt vajadusele).

- Renaaalse tubulopaatia teket on kirjeldatud peamiselt deferasiroksiga ravitavatel beetatalasseemiaga lastel ja noorukitel.

Kaaluda tuleb patsientide suunamist nefroloogi konsultatsioonile ning teha täiendavaid uuringuid (nt neerubiopsia), kui vaatamata annuse vähendamisele ja ravi katkestamisele:

- jääb seerumi kreatiniinisaldus märkimisväärselt kõrgeks ja
- esineb mõne muu neerufunktsiooni markeri püsiv normist erinev väärtus (nt proteiinuuria, Fanconi sündroom).

Maksafunktsioon

Deferasiroksiga ravi saavatel patsientidel on täheldatud maksaensüümide aktiivsuse suurenemist. Turuletulekujärgselt on teatatud maksapuudulikkuse juhtudest, mis mõnikord on lõppenud surmaga. Deferasiroksiga ravi saanud patsientidel, peamiselt lastel, võivad esineda maksapuudulikkuse rasked vormid, millega võivad kaasneda hüperammoneemilisest entsefalopaatiast tingitud teadvushäired. Patsientidel, kellel tekivad ravi ajal deferasiroksiga seletamatud vaimse seisundi muutused, tuleb arvestada hüperammoneemilise entsefalopaatia ohuga ning hinnata ammoniaagi taset organismis. Patsientidel, kellel on tekkinud organismi veetasakaalu ohustavad nähud (nt kõhulahtisus või oksendamine), eriti lastel ägeda haiguse perioodil, tuleb tähelepanu pöörata hüdratsiooni hoidmisele vajalikus mahus. Enim kirjeldati maksapuudulikkust kaasuvate haiguste ja eelneva maksatsirroosiga patsientidel. Siiski ei saa välistada deferasiroksi osa kaasaaitava või raskendava tegurina (vt lõik 4.8).

Enne ravi algust on soovitatav esimesel kuul iga kahe nädala tagant ning seejärel iga kuu kontrollida transaminaaside-, bilirubiini- ja alkaalse fosfataasi sisaldust seerumis. Kui esineb püsiv ja progresseeruv transaminaaside aktiivsuse suurenemine, millel puudub muu teadaolev põhjus, tuleb deferasiroksi kasutamine katkestada. Kui maksafunktsiooni häirete põhjus on selgunud või väärtused normaliseerunud, võib kaaluda ravi ettevaatlikku uuesti alustamist väiksema annusega, millele järgneb järkjärguline annuse suurendamine.

Deferasiroksi ei soovitata kasutada raske maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh klass C) (vt lõik 5.2).

Tabel 4 Ohutusalase jälgimise soovitude kokkuvõte

Uuringud	Sagedus
Seerumi kreatiniin	Enne ravi alustamist hinnata kaks korda. Ravi esimesel kuul või pärast annuse muutmist (sealhulgas ravimvormi vahetamine) üks kord nädalas. Edaspidi üks kord kuus.
Kreatiniini kliirens ja/või plasma tsüstatiin C	Enne ravi alustamist. Ravi esimesel kuul või pärast annuse muutmist (sealhulgas ravimvormi vahetamine) üks kord nädalas. Edaspidi üks kord kuus.
Proteiinuuria	Enne ravi alustamist. Edaspidi üks kord kuus.
Teised neerude tubulaarfunktsiooni markerid (nt glükosuuria mittediabeetikutel ning kaaliumi, fosfaadi, magneesiumi või kusihappe madal sisaldus seerumis või fosfatuuria, aminoatsiduuria)	Vajadusel.
Seerumi transaminaaside-, bilirubiini- ja alkaalse fosfataasi sisaldus	Enne ravi algust. Ravi esimesel kuul iga kahe nädala tagant. Edaspidi üks kord kuus.

Kuulmise ja nägemise kontroll	Enne ravi algust. Edaspidi üks kord aastas.
Kehakaal, pikkus ja seksuaalne areng	Enne ravi alustamist. Lastel üks kord aastas.

Patsientidel, kellel on eeldatav lühike eluiga (nt kõrge riskiga müelodüsplastilised sündroomid), eriti kui kaasnevad haigused võivad suurendada kõrvaltoimete riski, võib deferasioksiga saadav kasu olla piiratud ja võib olla väiksem riskidest. Selle tulemusena ei soovitata nendele patsientidele ravi deferasioksiga.

Ettevaatlik tuleb olla eakate patsientidega kõrvaltoimete suurema esinemissageduse tõttu (eriti kõhulahtisus).

Andmed vereülekannetest mittesõltuva talasseemiaga lastel on väga piiratud (vt lõik 5.1). Seetõttu on deferasioksiga ravi ajal vajalik laste tähelepanelik jälgimine, et avastada kõrvaltoimete esinemist ja raua liiga. Lisaks peab arst olema teadlik enne raske raua ülekoormusega vereülekannetest mittesõltuva talasseemiaga lastele ravi alustamist deferasioksiga, et pikaajalise ekspositsiooni mõju sellistel patsientidel ei ole hetkel teada.

Seedetrakti häired

Deferasioksi saavatel patsientidel, kaasa arvatud lastel ja noorukitel, on kirjeldatud seedetrakti ülemise osa haavandeid ja hemorraagiat. Mõnedel patsientidel on täheldatud rohkete haavandite esinemist (vt lõik 4.8). Teatatud on haavanditest, mille tüsistusena on tekkinud seedetrakti perforatsioon. Samuti on kirjeldatud surmaga lõppenud seedetrakti verejooksu juhtudest, eriti eakatel patsientidel, kellel on hematoloogilised pahaloomulised haigused ja/või madal trombotsüütide arv. Ravi ajal deferasioksiga peavad arstid ja patsiendid olema valvsad seedetrakti haavandi ja hemorraagia tunnuste või sümptomite ilmnemise osas. Tõsiste seedetrakti kõrvaltoimete tekkimisel tuleb patsienti viivitamatult täiendavalt uurida ning alustada vastava raviga. Ettevaatus on vajalik patsientide puhul, kes kasutavad deferasioksiga samaaegselt haavandi riski suurendavaid toimeaineid, nagu MSPVA-d, kortikosteroidid, suukaudsed bisfosfonaadid või antikoagulantid ja patsientide puhul, kelle trombotsüütide arv on alla $50000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^9/l$) (vt lõik 4.5).

Nahalööbed

Ravi ajal deferasioksiga võivad tekkida nahalööbed. Lööbed taanduvad enamikul juhtudel spontaanselt. Kui vajalik on ravi katkestamine, võib ravi pärast lööbe taandumist uuesti alustada väiksema annusega, millele järgneb järkjärguline annuse suurendamine. Rasketel juhtudel võib ravi uuesti alustamisel kasutada lühiajaliselt suukaudset hormoonravi. Teatatud on rasketest naha kõrvaltoimetest (SCAR), sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroomi (SJS), toksilise epidermaalse nekrolüüsi (TEN) ja eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimreaktsiooni (DRESS) esinemisest, mis võivad olla eluohtlikud. Raske naha kõrvaltoime kahtluse korral tuleb ravi deferasioksiga kohe katkestada ning seda ei tohi uuesti alustada. Ravimi väljakirjutamisel tuleb patsientidele selgitada raskete nahareaktsioonide nähte ja sümptomeid ning patsiente tuleb ravi ajal hoolikalt jälgida.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Deferasioksi saanud patsientidel on teatatud tõsistest ülitundlikkusreaktsioonidest (nt anafülaksia ja angioödeem), millest enamusel juhtudest algas reaktsioon ravi esimesel kuul (vt lõik 4.8). Kui sellised reaktsioonid tekivad, tuleb deferasioksi kasutamine katkestada ning rakendada sobivat meditsiinilist abi. Anafülaktilise šoki riski tõttu ei tohi ravi deferasioksiga uuesti alustada patsientidel, kellel on varasemalt esinenud ülitundlikkusreaktsioon (vt lõik 4.3).

Nägemine ja kuulmine

Teatatud on kuulmise (kuulmislangus) ja silma (läätse hägustumine) kahjustustest (vt lõik 4.8). Kuulmise ja nägemise uuringud (sh fundoskoopia) on soovitatav teha enne ravi alustamist ja pärast seda regulaarsete intervallide järel (iga 12 kuu järel). Kui ravi ajal täheldatakse kõrvalekaldeid, võib kaaluda annuse vähendamist või ravi katkestamist.

Vere häired

Turuletulekujärgselt on deferasioksiga ravi saavatel patsientidel kirjeldatud leukopeeniat, trombotsütopeeniat või pantsütopeeniat (või nende tsütopeeniate süvenemist) ja aneemia süvenemist. Enamikul nendest patsientidest esinesid olemasolevad hematoloogilised häired, mis on sageli seotud luuüdi puudulikkusega. Siiski ei saa välistada soodustavat või raskendavat rolli. Ebaselge põhjusega tsütopeeniat tekkimisel tuleb kaaluda ravi katkestamist.

Muud kaalutlused

Soovitatav on seerumi ferritiinisalduse igakuine kontroll, et hinnata patsiendi ravivastust ja vältida ülekelaatimist (vt lõik 4.2). Ravi ajal suurte annustega ja juhul, kui seerumi ferritiinisaldus läheneb eesmärkväärtusele, on soovitatav annuste vähendamine või neeru- ja maksafunktsiooni hoolikam jälgimine. Kui seerumi ferritiinisaldus langeb püsivalt alla 500 µg/l (vereülekannetest tingitud raua ülekoormuse korral) või alla 300 µg/l (vereülekannetest mittesõltuva talasseemia sündroomi korral), tuleb kaaluda ravi katkestamist.

Seerumi kreatiniini, ferritiini ja transaminaaside sisalduse määramise tulemused peab registreerima ning nende muutuste suunda tuleb regulaarselt hinnata.

Kahes kliinilises uuringus ei muutunud deferasioksiga ravitud laste kasv ega suguline areng 5 aasta jooksul (vt lõik 4.8). Kuid üldise ettevaatusabinõuna vereülekannetest tingitud raua ülekoormusega laste ravimisel tuleb enne ravi alustamist ja seejärel regulaarsete intervallide (iga 12 kuu) järel mõõta laste kehakaalu, pikkust ja sugulist arengut.

Raua raske ülekoormuse teadaolev tüsistus on südamealituduse häired. Pikaajalise ravi ajal deferasioksiga tuleb raua raske ülekoormusega patsientidel kontrollida südamealitudust.

Abiained

Deferasirox Accord sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimpreparaati kasutada.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

Deferasirox Accord sisaldab riitsinusõli. See ravim võib põhjustada kõhuvalu ja kõhulahtisust.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Deferasiroksi ohutust kasutamisel koos teiste rauda kelaativate ainetega ei ole uuritud. Seetõttu ei tohi seda kasutada koos teiste rauda kelaativate ravimitega (vt lõik 4.3).

Koostoime toiduga

Koos kõrge rasvasisaldusega toiduga manustamisel suurenes deferasiroksi õhukese polümeerikattega tablettide C_{max} (29% võrra). Seetõttu peab õhukese polümeerikattega tablette võtma kas tühja kõhuga või koos kerge einega, eelistatult iga päev samal kellaajal (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Ravimid, mis võivad vähendada deferasiroksi plasmakontsentratsiooni

Deferasiroksi metabolism sõltub UGT ensüümidest. Tervete vabatahtlikega läbi viidud uuringus vähenes deferasiroksi (30 mg/kg ühekordne annus, disperseeruvad tabletid) ja tugeva UGT indutseerija rifampitsiini (600 mg ööpäevas korduv annus) samaaegse manustamise tulemusena deferasiroksi ekspositsioon 44% (90% CI: 37...51%). Seetõttu võib deferasiroksi ja tugevate UGT indutseerijate (nt rifampitsiin, karbamasepiin, fenütoiin, fenobarbitaal, ritonaviir) samaaegne kasutamine viia deferasiroksi efektiivsuse vähenemiseni. Nimetatud ravimite koosmanustamisel ja pärast seda tuleb kontrollida patsiendi seerumi ferritiinisaldust ning vajadusel kohandada deferasiroksi annust.

Enterohepaatilise metabolismi ulatuse määramiseks läbi viidud uuringus vähendas kolestüramiin oluliselt deferasiroksi ekspositsiooni (vt lõik 5.2).

Koostoime midasolaami ja teiste CYP3A4 vahendusel metaboliseeritavate ravimitega

Tervete vabatahtlikega läbiviidud uuringus vähenes deferasiroksi disperseeruvate tablettide ja midasolaami (CYP3A4 inhibiitori substraat) koosmanustamise tulemusena midasolaami ekspositsioon 17% (90% CI: 8%...26%). Kliiniliselt võib see mõju tugevam olla. Seega peab võimaliku mõju vähenemise tõttu olema ettevaatlik, kui deferasiroksi kombineeritakse koos ainetega, mis metaboliseeritakse läbi CYP3A4 (nt tsüklosporiin, simvastatiin, hormonaalsed kontratseptiivid, bepridiil, ergotamiin).

Koostoime repagliniidi ja teiste CYP2C8 vahendusel metaboliseeritavate ravimitega

Tervete vabatahtlikega läbi viidud uuring näitas, et deferasiroksi kui keskmise tugevusega CYP2C8 inhibiitori (30 mg/kg/ööpäevas, disperseeruvad tabletid) ja repagliniidi, CYP2C8 substraadi, mida anti ühekordse annusena 0,5 mg, koosmanustamine suurendas repagliniidi AUC ja C_{max} vastavalt ligikaudu 2,3 korda (90% CI [2,03...2,63]) ja 1,6 korda (90% CI [1,42...1,84]). Deferasiroksi ja repagliniidi samaaegset kasutamist tuleks vältida, kuna nende koostoimet repagliniidi kõrgema annusega kui 0,5 mg ei ole uuritud. Kui selline kombinatsioon on vältimatu, tuleb läbi viia hoolikas kliinilise seisundi ja vere glükoositaseme jälgimine (vt lõik 4.4). Välistada ei saa deferasiroksi ja teiste CYP2C8 substraatide, nagu paklitakseel, koostoimeid.

Koostoime teofüllini ja teiste CYP1A2 vahendusel metaboliseeritavate ravimitega

Tervetel vabatahtlikel teostatud uuringus suurendas deferasiroksi kui CYP1A2 inhibiitori (korduvad annused suuruses 30 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas, disperseeruvad tabletid) ja CYP1A2 substraadi teofüllini (120 mg suurune üksikannus) samaaegne manustamine teofüllini AUC väärtust 84% (90% CI: 73...95%). Üksikannuse C_{max} ei muutunud, kuid kroonilise annustamise korral tuleb eeldada teofüllini C_{max} väärtuse suurenemist. Seetõttu ei ole deferasiroksi ja teofüllini samaaegne manustamine soovitatav. Kui deferasiroksi ja teofüllini kasutatakse samaaegselt, on soovitatav jälgida teofüllini kontsentratsiooni ja vajadusel teofüllini annust vähendada. Koostoimeid deferasiroksi ja teiste CYP1A2 substraatide vahel ei saa välistada. Ravimite puhul, mis metaboliseeruvad peamiselt CYP1A2 kaudu ning millel on kitsas terapeutiline indeks (nt klosapiin, tisanidiin), kehtivad samad soovitusel kui teofüllini puhul.

Muu teave

Deferasiroksi samaaegset kasutust koos alumiiniumi sisaldavate antatsiididega ei ole uuritud. Kuigi deferasiroks on alumiiniumi suhtes madalama afiinsusega kui raua suhtes, ei ole soovitatav võtta deferasiroksi tablette koos alumiiniumi sisaldavate antatsiididega.

Deferasiroksi samaaegne kasutamine koos teadaolevalt haavandeid tekitava toimega ravimitega, nt mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega (sh suures annuses atsetüülsalitsüülhape), kortikosteroididega või suukaudsete bisfosfonaatidega, võib suurendada seedetrakti toksilisuse ohtu (vt lõik 4.4). Deferasiroksi samaaegne kasutamine koos antikoagulantidega võib samuti seedetrakti

verejooksu ohtu suurendada. Kombineerides deferasiroksi nimetatud ravimitega, tuleb patsiente hoolikalt jälgida.

Deferasiroksi samaaegsel kasutamisel koos busulfaaniga tõusis busulfaani kontsentratsioon (AUC), selle koostoime mehhanism on ebaselge. Kui võimalik, tuleb esmalt kasutada busulfaani testannust, et hinnata farmakokineetikat (AUC, kliirens) kasutatava annuse määramiseks.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Deferasiroksi kasutamise kohta raseduse ajal ei ole kliinilisi andmeid. Loomkatsed on näidanud mõningat kahjulikku toimet reproduktiivsusele emasloomale toksiliste annuste manustamisel (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada.

Ettevaatusabinõuna ei olesoovitav kasutada Deferasirox Accord'i raseduse ajal, välja arvatud äärmise vajaduse korral.

Deferasirox Accord võib vähendada hormonaalsete kontratseptiivide efektiivsust (vt lõik 4.5). Fertiilses eas naistel on soovitatav Deferasirox Accord'iga ravi ajal kasutada täiendavaid või alternatiivseid mittehormonaalseid rasestumisvastaseid meetmeid.

Imetamine

Loomkatsetes eritus deferasiroks kiiresti ja suurtes kogustes emaslooma piima. Mõju järglastele ei täheldatud. Ei ole teada, kas deferasiroks eritub inimese rinnapiima. Deferasirox Accord'iga ravi ajal ei soovitata last rinnaga toita.

Fertiilsus

Inimeste kohta vastavad andmed puuduvad. Loomadel ei ole leitud ebasoodsat toimet isas- või emaslooma viljakusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Deferasirox Accord mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Patsiendid, kellel tekib aeg-ajalt esinev kõrvaltoime pearinglus, peavad olema ettevaatlikud autojuhtimisel või masinatega töötamisel (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kliinilistes uuringutes on kõige sagedamad deferasiroksi dispergeeruvate tablettide pikaajalise ravi käigus kirjeldatud kõrvaltoimed nii täiskasvanutel kui lastel seedetrakti häired (peamiselt iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus või kõhuvalu) ja nahalööve. Kõhulahtisusest teatatakse sagedamini 2...5 aasta vanustel lastel ja eakatel. Need reaktsioonid on annusest sõltuvad, enamasti kerge või keskmise raskusega, üldjuhul mööduvad ja taanduvad tavaliselt isegi ravi jätkumise korral.

Kliinilistes uuringutes tekkis ligikaudu 36% patsientidest annusest sõltuv seerumi kreatiniinisalduse suurenemine, kuigi enamikel jäi näitaja normivahemikku. Keskmise kreatiniini kliirensi vähenemist täheldati nii beetatalasseemiaga ja raua ülekoormusega lastel kui ka täiskasvanutel esimese ravivaasta jooksul, kuid andmed näitavad, et järgnevate ravivaastate jooksul väärtus edasi ei lange. Teatatud on maksa transaminaaside aktiivsuse suurenemisest. Soovitatav on neeru- ja maksafunktsiooni näitajate ohutusalanen jälgimine. Aeg-ajalt esineb kuulmise (kuulmislangus) ja silmahäireid (läätsa hägustumine) ning soovitatav on iga-aastane läbivaatus (vt lõik 4.4).

Teatatud on rasketest naha kõrvaltoimetest, sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroomi (SJS), toksilise epidermaalse nekrolüüsi (TEN) ja eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimreaktsiooni (DRESS) esinemisest (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kõrvaltoimed on klassifitseeritud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 5: kõrvaltoimed

Vere ja lümfisüsteemi häired	
Teadmata:	Pantsütopeenia ¹ , trombotsütopeenia ¹ , aneemia süvenemine ¹ , neutropeenia ¹
Immuunsüsteemi häired	
Teadmata:	Ülitundlikkusreaktsioonid (sh anafülaktilised reaktsioonid ja angioödeem) ¹
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Teadmata:	Metaboolne atsidoos ¹
Psühhiaatrilised häired	
Aeg-ajalt:	Ärevus, unehäired
Närvisüsteemi häired	
Sage:	Peavalu
Aeg-ajalt:	Pearinglus
Silma kahjustused	
Aeg-ajalt:	Katarakt, makulopaatia
Harv:	Nägemisnärvi põletik
Kõrva ja labürindi kahjustused	
Aeg-ajalt:	Kurtus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Aeg-ajalt:	Kõri valu
Seedetrakti häired	
Sage:	Kõhulahtisus, kõhukinnisus, oksendamine, iiveldus, kõhuvalu, kõhupuhitus, düspepsia
Aeg-ajalt:	Seedetrakti hemorraagia, maohaavand (kaasa arvatud mitme haavandi esinemine), duodenaalhaavand, gastriit
Harv:	Ösofagiit
Teadmata:	Seedetrakti perforatsioon ¹ , äge pankreatiit ¹
Maksa ja sapiteede häired	
Sage:	Transaminaaside aktiivsuse suurenemine
Aeg-ajalt:	Hepatiit, sapikivitõbi
Teadmata:	Maksapuudulikkus ^{1,2}
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Sage:	Lööve, kihelus
Aeg-ajalt:	Pigmentatsiooni häire
Harv:	Ravimi reaktsioon eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS-sündroom)
Teadmata:	Stevensi-Johnsoni sündroom ¹ , allergiline vaskuliit ¹ , urtikaaria ¹ , multiformne erüteem ¹ , alopeetsia ¹ , toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN) ¹
Neerude ja kuseteede häired	
Väga sage:	Kreatiniinitaseme tõus veres
Sage:	Proteinuuria
Aeg-ajalt:	Neerutorukeste funktsioonihäire ² (omandatud Fanconi

Teadmata:	sündroom), glükosuuria Äge neerupuudulikkus ^{1,2} , tubulointerstitsiaalne nefriit ¹ , nefrolitiaas ¹ , neerutorukeste nekroos ¹
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Aeg-ajalt:	Pürektsia, ödeem, väsimus

¹ Kõrvaltoimetest on teatatud turuletulekujärgselt. Need on pärit spontaansetest teadetest, mille puhul pole alati võimalik usaldusväärset kindlaks teha esinemissagedust ega põhjuslikku seost ravimi kasutamisega.

² Teatatud on rasketest vormidest, millega võivad kaasnedä hüperammoneemilise entsefalopaatiaga seotud teadvushäired.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Sapikive ja sellega seotud sapiteede häireid teatati ligikaudu 2% patsientidest. Maksa transaminaaside aktiivsuse suurenemist kirjeldati ravimi kõrvaltoimena 2% patsientidest. Transaminaaside aktiivsuse suurenemist rohkem kui 10 korda üle normivahemiku ülempiiri, mis viitab hepatiidile, täheldati aeg-ajalt (0,3%). Turuletulekujärgselt on deferasiroksi disperseeruvaid tablette kasutavatel patsientidel kirjeldatud maksapuudulikkust, mis on mõnikord lõppenud surmaga, iseäranis patsientidel, kellel esines eelnevalt maksatsirroos (vt lõik 4.4). Turuletulekujärgselt on teatatud metaboolse atsidoosi juhtudest. Nendest patsientidest oli enamikul neerukahjustus, renaalne tubulopaatia (Fanconi sündroom) või kõhulahtisus või seisundid, mille korral on teadaolev tüsistus happe-aluse tasakaaluhäire (vt lõik 4.4). Täheldatud on raskeid ägeda pankreatiidi juhtusid patsientidel, kellel ei olnud varem esinenud sapiteede häireid. Raske äge pankreatiit võib tekkida sapikivide (ja seoses sapiteede häirete) tüsistusena. Sarnaselt muu raua kelaativa raviga on deferasiroksiga ravitud patsientidel aeg-ajalt täheldatud kuulmise halvenemist kõrgsageduslike helide suhtes ja läätse hägustumist (varajane katarakt) (vt lõik 4.4).

Kreatiniini kliirens vereülekannetest tingitud raua ülekoormuse korral

Retrospektiivses metaanalüüsis, kus uuriti vereülekandest tingitud raua ülekoormusega beetatalasseemiaga 2102 täiskasvanut ja last, keda raviti deferasiroksi disperseeruvate tablettidega kahes randomiseeritud kliinilises uuringus ning neljas avatud uuringus kestusega kuni viis aastat, vähenes keskmine kreatiniini kliirens täiskasvanud patsientidel 13,2% (95% CI –14,4 kuni –12,1%; n=935) ja lastel 9,9% (95% CI –11,1 kuni –8,6%; n=1142), keda jälgiti esimese ravivaasta jooksul. 250 patsiendil, keda jälgiti kuni viis aastat, ei täheldatud edasist keskmise kreatiniini kliirensi taseme langust järgnevate aastate jooksul.

Kliiniline uuring vereülekannetest mittesõltuva talasseemia sündroomiga patsientidel

1 aasta kestnud randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga kliinilises uuringus (disperseeruvate tablettide annus 10 mg/kg ööpäevas) vereülekandest mittesõltuva talasseemia sündroomi ja raua ülekoormusega patsientidel olid kõige sagedamini esinevateks uuringuravimiga seotud kõrvaltoimeteks kõhulahtisus (9,1%), lööve (9,1%) ja iiveldus (7,3%). Normist kõrvalekalduvatest seerumi kreatiniini ja kreatiniini kliirensi väärtustest teatati vastavalt 5,5% ja 1,8%-l patsientidest. Maksa transaminaaside aktiivsuse suurenemine rohkem kui 2 korda võrreldes algväärtusega ja 5 korda üle normivahemiku ülempiiri esines 1,8%-l patsientidest.

Lapsed

Kahes kliinilises uuringus ei muutunud deferasiroksiga ravitud laste kasv ega suguline areng 5 aasta jooksul (vt lõik 4.4).

Kõhulahtisusest teatati sagedamini lastel vanuses 2...5 aastat kui vanematel patsientidel.

Renaalsest tubulopaatiast on teatatud peamiselt beetatalasseemiaga lastel ja noorukitel, keda raviti deferasiroksiga. Turuletulekujärgsetes teadetes on suurem osa lastel esinenud metaboolse atsidoosi juhtudest seotud Fanconi sündroomiga.

Lastel ja noorukitel on teatatud ägedast pankreatiidist.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Ägeda üleannustamise varasteks nähtudeks on seedetrakti häired, nt kõhuvalu, kõhulahtisus, iiveldus ja oksendamine. Teatatud on maksa- ja neeruhäiretest, sealhulgas maksaensüümide tõusnud aktiivsusest ja suurenenud kreatiniinisalduse juhtudest, mis taandusid pärast ravi katkestamist. Ekslikult manustatud ühekordne 90 mg/kg annus põhjustas Fanconi sündroomi, mis taandus pärast ravi katkestamist.

Deferasiroksile ei ole kindlat antidooti. Näidustatud on nii üleannustamise standardprotseduurid kui sümptomaatiline ravi, vastavalt meditsiinilisele vajadusele.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: raudkelaate moodustavad ained, ATC-kood: V03AC03.

Toimemehhanism

Deferasiroks on suukaudselt manustatav kelaativ aine, mis on väga selektiivne kolmevalentse raua suhtes. See on tridentaat-ligand, mis seob rauda suure afiinsusega suhtes 2:1. Deferasiroks soodustab raua eritumist, peamiselt väljaheitega. Deferasiroksil on väike afiinsus tsingi ja vase suhtes ning see ei põhjusta nende metallide püsivalt madalat sisaldust seerumis.

Farmakodünaamilised toimed

Rauatasakaalu metaboolses uuringus talasseemiaga täiskasvanud patsientidel, kellel esines raua ülekoormus, kutsus deferasiroks ööpäevastes annustes 10, 20 ja 40 mg/kg (dispergeeruvad tabletid) esile raua keskmise eritumise vastavalt 0,119; 0,329 ja 0,445 mg Fe/kg kehakaalu kohta ööpäevas.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kliinilise efektiivsuse uuringutes kasutati deferasiroksi dispergeeruvaid tablette.

Deferasiroksi kasutamist on uuritud 411 täiskasvanul (vanuses ≥ 16 aastat) ja 292 lapsel (vanuses 2...<16 aastat), kellel esines vereülekannetest tingitud raua krooniline ülekoormus. 52 last olid vanuses 2...5 aastat. Vereülekandeid vajanud haigusseisundid oli beetatalasseemia, sirprakuline aneemia ning muud kaasasündinud ja omandatud aneemiad (müelodüsplastilised sündroomid, Diamond-Blackfani sündroom, aplastiline aneemia ja muud väga harva esinevad aneemiad).

Igapäevane ravi deferasiroksi dispergeeruvate tablettide annustega 20 ja 30 mg/kg ühe aasta jooksul viis sageli vereülekandeid saavatel beetatalasseemiaga täiskasvanutel ja lastel organismi kogu rauasisalduse näitajate vähenemiseni; maksa rauasisaldus vähenes keskmiselt ligikaudu -0,4 ja -8,9 mg Fe/g maksa kohta (biopsia kuivkaal) ja seerumi ferritiinisaldus keskmiselt ligikaudu -36 ja -926 $\mu\text{g/l}$ (vastavalt 20 ja 30 mg/kg annuse puhul). Samade annuste puhul oli raua eritumise : raua manustamise suhe vastavalt 1,02 (näitab neto rauatasakaalu) ja 1,67 (näitab neto raua eemaldamist). Deferasiroks

kutsus esile raua ülekoormusega patsientidel sarnase ravivastuse ka teiste aneemiatega korral. Ööpäevased annused 10 mg/kg (dispergeeruvad tabletid) ühe aasta jooksul võivad säilitada maksa raua- ja seerumi ferritiinisaldust ning esile kutsuda neto rauatasakaalu patsientidel, kes saavad harva vereülekandeid või verevahetust. Igakuine seerumi ferritiinisalduse kontroll peegeldas maksa rauasisalduse muutusi näidates, et seerumi ferritiinisalduse muutusi saab kasutada ravivastuse jälgimiseks. Piiratud kliiniline kogemus MRI kasutamisel (29 patsiendil oli ravi alustamisel normikohane südamefunktsioon) näitab, et ravi deferasiroksi annustega 10...30 mg/kg ööpäevas (dispergeeruvad tabletid) 1 aasta jooksul võib vähendada ka rauasisaldust südames (MRI T2* suurenes keskmiselt 18,3-lt 23,0 millisekundini).

Keskse võrdlusuuringu põhianalüüs, kus osales 586 beetatalasseemia ja vereülekannetest tingitud raua ülekoormusega patsienti, ei demonstreerinud deferasiroksi dispergeeruvate tablettide samaväärsust deferoksamiiniga, kui analüüsiti kogu patsientide populatsiooni. Selle uuringu *post-hoc* analüüsist ilmnes, et samaväärsuse kriteeriumid saavutati deferasiroksi dispergeeruvate tablettidega (20 ja 30 mg/kg) või deferoksamiiniga (35... \geq 50 mg/kg) ravitud patsientide alagrupis, kellel raua kontsentratsioon maksas oli \geq 7 mg Fe/g kuivkaalu kohta. Kuid deferasiroksi dispergeeruvate tablettidega (5 ja 10 mg/kg) või deferoksamiiniga (20...35 mg/kg) ravitud patsientidel, kelle raua kontsentratsioon maksas oli $<$ 7 mg Fe/g kuivkaalu kohta, samaväärsust ei saavutatud tasakaalu puudumise tõttu kahe kelaativa ravimi annustamise vahel. See tekkis sellepärast, et deferoksamiini kasutanud patsientidel lubati jätkata uuringueelse annuse kasutamist, isegi kui see oli suurem protokollis määratud annusest. Selles keskses uuringus osales 56 alla 6-aastast patsienti, neist 28 said deferasiroksi dispergeeruvaid tablette.

Mittekliinilistest ja kliinilistest uuringutest ilmnes, et deferasiroksi dispergeeruvad tabletid võivad olla sama efektiivsed kui deferoksamiin, kui neid annustatakse suhtes 2:1 (st et deferasiroksi dispergeeruvate tablettide annus on arvuliselt poole väiksem deferoksamiini annusest). Deferasiroksi õhukese polümeerikattega tablettide korral tuleb kaaluda annustamist suhtes 3:1 (st deferasiroksi õhukese polümeerikattega tablettide annust, mis on arvuliselt üks kolmandik deferoksamiini annusest). Kuid seda annustamissoovitust ei ole kliinilistes uuringutes prospektiivselt hinnatud.

Erinevate harvaesinevate aneemiatega või sirprakulise aneemiaga patsientidel, kelle raua kontsentratsioon maksas oli \geq 7 mg Fe/g kuivkaalu kohta, viisid deferasiroksi dispergeeruvad tabletid annustes kuni 20 ja 30 mg/kg maksa rauasisalduse ja seerumi ferritiinisalduse vähenemiseni, mis oli võrreldav patsientidega, kellel esines beetatalasseemia.

5-aastases vaatlusuuringus, kuhu oli kaasatud deferasiroksiga ravitud 267 vereülekandest tingitud hemosideroosiga last vanuses 2 kuni $<$ 6 aastat (uuringusse kaasamise hetkel), ei täheldatud ühtegi kliiniliselt olulist erinevust Deferasirox Accord'i ohutuses ja ravi taluvuses, võrreldes 2 kuni $<$ 6 aasta vanuseid lapsi täiskasvanutega ja vanemate lastega, sealhulgas seerumi kreatiniinisalduse suurenemine $>$ 33% ja normivahemiku ülempiiri ületamine \geq 2 järjestikusel korral (3,1%) ning seerumialaniinaminotransferaasi (ALAT) sisalduse suurenemine 5-kordselt üle normivahemiku ülempiiri (4,3%). Üksikuid ALAT ja aspartaaminotransferaasi sisalduse suurenemise juhte teatati vastavalt 20,0%-l ja 8,3%-l uuringus osalenud 145-st patsiendist.

Deferasiroksi õhukese polümeerikattega tablettide ja dispergeeruvate tablettide ohutuse uuringus raviti 24 nädala vältel 173 vereülekandest tingitud talasseemiaga või müelodüsplastilise sündroomiga täiskasvanud patsienti ja last. Leiti, et õhukese polümeerikattega tablettide ja dispergeeruvate tablettide ohutusprofiil on sarnane.

Vereülekannetest mittesõltuva talasseemia sündroomiga ja raua ülekoormusega patsientidel hinnati ravi deferasiroksi dispergeeruvate tablettidega 1 aasta kestnud, randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus. Uuringus võrreldi kahte erinevat deferasiroksi dispergeeruvate tablettide raviskeemi (algannused 5 ja 10 mg/kg ööpäev, 55 patsienti mõlemas grupis) ja sobitatud platseebot (56 patsienti). Uuringus osales 145 täiskasvanud patsienti ja 21 last. Peamine efektiivsusnäitaja oli maksa rauakontsentratsiooni (LIC) muutus võrreldes esialgse tasemega pärast 12-kuulist ravi. Üks teisestest efektiivsusnäitajatest oli seerumi ferritiini taseme muutus, kui võrreldi

esialgset ja neljanda kvartali taset. Algannuses 10 mg/kg ööpäevas vähendasid deferasiroksi disperseeruvad tabletid organismi üldist rauataset. Keskmiselt vähenes deferasiroksi disperseeruvate tablettidega ravitud patsientidel raua kontsentratsioon maksas 3,80 mg Fe/g dw võrra (algannus 10 mg/kg ööpäev) ja tõusis platseeboga ravitud patsientidel 0,38 mg Fe/g dw võrra ($p < 0,001$). Keskmiselt vähenes seerumi ferritiini tase deferasiroksi disperseeruvate tablettidega ravitud patsientidel 222,9 $\mu\text{g/l}$ (algannus 10 mg/kg/päev) ja tõusis platseeboga ravitud patsientidel 115 $\mu\text{g/l}$ ($p < 0,001$).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Deferasiroksi õhukese polümeerikattega tablettidel on suurem biosaadavus kui deferasiroksi disperseeruvatel tablettidel. Pärast annuse kohandamist on õhukese polümeerikattega tableti tugevus (360 mg) vastav deferasiroksi disperseeruva tableti tugevusele (500 mg), arvestades ravimi plasmakontsentratsiooni kõveraalust keskmist pindala (AUC) tühja kõhu tingimustes. C_{max} suurenes 30% (90% CI: 20,3%...40,0%) võrra; siiski kliinilise ekspositsiooni/ravivastuse analüüsis ei ilmnenud, et sellisel väärtuse suurenemisel oleks kliiniliselt oluline mõju.

Imendumine

Deferasiroksi (disperseeruvad tabletid) suukaudse manustamise järgselt on maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamiseni kulunud aja mediaan (t_{max}) ligikaudu 1,5...4 tundi. Deferasiroksi (disperseeruvad tabletid) absoluutne biosaadavus (AUC) on ligikaudu 70% võrreldes intravenoosse annusega. Õhukese polümeerikattega tablettide absoluutset biosaadavust ei ole kindlaks tehtud. Õhukese polümeerikattega tablettide biosaadavus on 36% suurem võrreldes disperseeruvate tablettidega.

Toidu mõju biosaadavusele uuriti manustades õhukese polümeerikattega tablette tervetele vabatahtlikele, kes paastasid ja kasutasid madala rasvasisaldusega (rasvasisaldus $< 10\%$ kaloraažist) või kõrge rasvasisaldusega (rasvasisaldus $> 50\%$ kaloraažist) toitu ning tulemused näitasid, et madala rasvasisaldusega toidu korral vähenesid veidi AUC ja C_{max} (vastavalt 11% ja 16%). Kõrge rasvasisaldusega toidu korral suurenesid AUC ja C_{max} (vastavalt 18% ja 29%). C_{max} suurenemine võib olla aditiivne tulenevalt ravimvormist ja toidu rasvasisaldusest ning seetõttu on soovitatav õhukese polümeerikattega tablette võtta kas tühja kõhuga või koos kerge einega.

Jaotumine

Deferasiroks seondub ulatuslikult (99%) plasmavalkudega (peaaegu ainult seerumi albumiiniga) ning sellel on väike jaotusruumala – täiskasvanutel ligikaudu 14 liitrit.

Biotransformatsioon

Deferasiroks metaboliseerub peamiselt glükuronisatsiooni teel, millele järgneb eritumine sapiga. Tõenäoliselt esineb glükuronidaatide dekonjugatsioon sooles ning sellele järgneb reabsorptsioon (enterohepaatiline retsirkulatsioon): tervete vabatahtlikega uuringus alanes deferasiroksi kontsentratsioon (AUC) kolestüramiini manustamisel pärast ühekordset deferasiroksi annust 45% võrra.

Deferasiroksi glükuronisatsioon toimub peamiselt UGT1A1 ning vähemal määral UGT1A3 vahendusel. Deferasiroksi CYP450 poolt katalüüsitud (oksüdatiivne) metabolism on inimestel minimaalne (ligikaudu 8%). *In vitro* ei ole täheldatud deferasiroksi metabolismi inhibeerimist hüdroksüürea poolt.

Eritumine

Deferasiroks ja tema metaboliidid erituvad peamiselt väljaheitega (84% annusest). Deferasiroksi ja tema metaboliitide eritumine neerude kaudu on minimaalne (8% annusest). Keskmine eliminatsiooni

poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) jäi vahemikku 8...16 tundi. Deferasiroksi sapiga eritumises osalevad kandjavalgud MRP2 ja MXR (BCRP).

Lineaarsus/mittelineaarsus

Püsi kontsentratsiooni seisundis suurenevad deferasiroksi C_{max} ja AUC_{0-24h} ligikaudu lineaarselt annusega. Korduval manustamisel suurenes ekspositsioon akumulatsioonifaktori 1,3...2,3 võrra.

Patsientide iseloomustus

Eakad

Eakatel (65-aastastel ja vanematel) patsientidel ei ole deferasiroksi farmakokineetikat uuritud.

Neeru- või maksakahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole deferasiroksi farmakokineetikat uuritud. Transaminaaside aktiivsuse suurenemine kuni 5 korda üle normivahemiku ülempiiri ei mõjutanud deferasiroksi farmakokineetikat.

Kliinilises uuringus, kus kasutati üksikuid deferasiroksi dispergeeruvate tablettide annuseid 20 mg/kg, suurenes deferasiroksi keskmine plasmakontsentratsioon kerge maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh klass A) 16% ja mõõduka maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh klass B) 76% võrreldes normaalse maksafunktsiooniga patsientidega. Deferasiroksi keskmine C_{max} suurenes kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel 22%. Ühel raske maksakahjustusega patsiendil (Child-Pugh klass C) suurenes plasmakontsentratsioon 2,8 korda (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Sugu

Naistel on deferasiroksi kliirens mõõdukalt aeglasem (17,5% võrra) kui meestel. Kuna annust kohandatakse individuaalselt vastavalt ravivastusele, ei ole oodata selle kliinilisi tagajärgi.

Lapsed

Pärast ühekordsete ja korduvannuste manustamist oli deferasiroksi üldine ekspositsioon noorukitel (12...≤17-aastased) ja lastel (2...<12-aastased) väiksem kui täiskasvanud patsientidel. Alla 6-aastastel lastel oli ekspositsioon ligikaudu 50% väiksem kui täiskasvanutel. Kuna annust kohandatakse individuaalselt vastavalt ravivastusele, ei ole oodata selle kliinilisi tagajärgi.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse või kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Põhilisteks leidudeks olid nefrotoksilisus ja läätse hägustumine (katarakt). Sarnaseid leide täheldati vastsündinutel ja noortel loomadel. Nefrotoksilisus arvatakse olevat peamiselt tingitud raua kaotusest loomadel, kellel ei esinenud eelnevalt raua ülekoormust.

In vitro genotoksilisuse testid olid negatiivsed (Amesi test, kromosoomide aberratsiooni test), samas kui deferasiroks põhjustas *in vivo* mikrotoomade moodustumist luuüdis, kuid mitte maksas, kui seda manustati surmavates annustes raua ülekoormuseta rottidele. Selliseid toimeid ei täheldatud eelneva raua ülekoormusega rottidel. Deferasiroks ei olnud kartsinogeenne, kui seda manustati rottidele 2-aastat kestnud uuringus ja transgeensetele p53^{+/-} heterosügootsetele hiirtele 6-kuulises uuringus.

Reproduktsioonitoksilisust hinnati rottidel ja küülikutel. Deferasiroks ei olnud teratogeenne, kuid põhjustas rottidel skeletivariatsioonide ja surnultsündide suurenenud esinemissagedust, kui raua ülekoormuseta emasloomale manustati suuri, tugevalt toksilisi annuseid. Deferasiroks ei põhjustanud muid toimeid fertiilsusele või reproduktiivsele funktsioonile.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos
Naatriumkroskarmelloos
Väheasendatud hüdroksüpropüülselluloos
Povidoon
Poloksameer
Laktoosmonohüdraat
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Naatriumstearüülfumaraat
Hüdrogeenitud riitsinusöli

Tableti kate

Hüpromelloos (E464)
Propüleenglükool (E1520)
Talk (E553b)
Kollane raudoksiid (E172)
Titaandioksiid (E171)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PE/PVdC-alumiiniumblistrid.

Deferasirox Accord 90 mg õhukese polümeerikattega tabletid ja Deferasirox Accord 180 mg õhukese polümeerikattega tabletid

28 x 1, 30 x 1, 56 x 1 või 90 x 1 õhukese polümeerikattega tablett üksikpakendis.

Deferasirox Accord 360 mg õhukese polümeerikattega tabletid

28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 90 x 1 või 300 x 1 õhukese polümeerikattega tablett üksikpakendis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Hispaania

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Deferasirox Accord 90 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Deferasirox Accord 180 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Deferasirox Accord 360 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/19/1412/009
EU/1/19/1412/010
EU/1/19/1412/011
EU/1/19/1412/012
EU/1/19/1412/013

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 09. jaanuar 2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Accord Healthcare Polska Sp.z.o.o.
Ul. Lutomińska 50,
96-200, Pabianice, Poola

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, Hispaania

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMIPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Müügiloa hoidja peab informeerima Euroopa Raviametit ja inimtervishoius kasutatavate ravimite komiteed ohutusseire programmi tulemustest kõigis liikmesriikides.

Vastavalt õigusaktidest tulenevatele nõuetele tuleb teave järgnevate tõsiste kõrvaltoimete kohta esitada kiirendatud korras riiklikule pädevale asutusele ning esitada nende kohta kokkuvõtte esitatavates perioodilistes ohutusaruannetes:

- Maksatsüümi aktiivsuse suurenemine $>10 \times \text{ULN}$
- Kreatiniinisalduse tõsine suurenemine
- Neerubiopsia tulemused, kui on olemas
- Katarakt

- Kuulmislangus
- Sapikivid

Enne Deferasirox Accord'i turuletulekut peab müügiloa hoidja saavutama igas liikmesriigis kokkuleppe kohaliku raviametiga õppeprogrammi lõpliku sisu, vormi osas, sealhulgas ka kommunikatsiooni- ja jaotuskanali ning teiste programmide üksikasjade suhtes.

Õppeprogrammi eesmärk on läbi tervishoiutöötajate ja patsientide teavitamise minimeerida järgmisi riske:

- Mittevastavus annustamise ja bioloogilise seirega
- Ravivead, [mis on tingitud ravimvormi vahetamisest kasutades erinevate müügiloa hoidjate poolt turustatavaid ravimeid (dispergeeruvad tabletid ja õhukese polümeerikattega tabletid/graanulid)].

Müügiloa hoidja tagab, et kõikide turustatavate ravimvormide (nt dispergeeruvad tabletid, õhukese polümeerikattega tabletid ja graanulid) kui ka kõikide näidustuste korral ning igas liikmesriigis, kus ravim turule tuuakse, jagatakse kõikidele tervishoiutöötajatele ja patsientidele, kes Deferasirox Accord'i kas kirjutavad välja, väljastavad või kasutavad, järgmised teabematerjalid:

- Arsti õppematerjal
- Patsiendimaterjal

Pärast ravimi turuletulekut tuleb perioodiliselt neid materjale jagada, eriti pärast olulisi ohutuslaseid muudatusi ravimiinfodes, mille tagajärjel on õigustatud teabematerjalide uuendamine.

Arstile mõeldud õppematerjal peab sisaldama:

- Ravimi omaduste kokkuvõtet
- Juhendit tervishoiutöötajatele

Juhend tervishoiutöötajatele peab sisaldama järgmisi põhielemente:

- Turulolevate deferasiroksi ravimvormide (nt dispergeeruvad tabletid, õhukese polümeerikattega tabletid ja graanulid) kirjeldus
 - Erinevad annustamisrežiimid
 - Erinevad manustamistingimused
 - Annuste ümberarvestustabel kui vahetatakse üks ravimvorm teise vastu
- Soovitavad annused ja ravi alustamise eeskirjad
- Vajadus jälgida igakuiselt seerumi ferritiinisisaldust.
- Deferasiroksi kasutamine võib mõnedel patsientidel põhjustada seerumi kreatiniinisisalduse suurenemise
 - Seerumi kreatiniinisisalduse monitoorimise vajadus
 - Kahel korral enne ravi alustamist
 - Igal nädalal esimese kuu jooksul pärast ravi alustamist või ravi muutmist
 - Sellele järgnevalt üks kord kuus
 - Vajadus vähendada annust 10 mg/kg, kui seerumi kreatiniinisisaldus suureneb:
 - Täiskasvanud: >33% võrreldes ravieelsega ja kreatiini kliirens <LLN (alla 90 ml/min)
 - Lapsed: kas >ULN (üle normaalväärtuse ülemise piiri) või kui kreatiini kliirens langeb <LLN kahel järjestikusel visiidil.
 - Vajadus katkestada ravi, kui pärast annuse vähendamist seerumi kreatiniinisisaldus suureneb:
 - Täiskasvanud ja lapsed: jääb >33% ravieelsest väärtusest või kreatiini kliirens <LLN (90 ml/min)
 - Neerubiopsia võib osutada vajalikuks:

- Kui seerumi kreatiniinisaldus on suurenenud ning lisaks sellele esineb mingi muu normist kõrvalekalle (nt proteinuuria, Fanconi sündroomi tunnused).
- Kreatiini kliirensi mõõtmise olulisus
- Lühitulevaade kreatiini kliirensi mõõtmise meetoditest
- Deferasirox Accord'iga ravi saanud patsientidel võib esineda seerumi transaminaaside aktiivsuse suurenemist
 - Vajadus teha maksafunktsiooni testid enne ravi määramist, seejärel igakuiselt või ka sagedamini, kui see osutub kliiniliselt vajalikuks
 - Ravimit ei määrata raske maksahaigusega patsientidele
 - Vajadus katkestada ravi, kui täheldatakse püsivat progresseeruvat maksaensüümide aktiivsuse suurenemist.
- Vajadus igaaastaseks kuulmise ja nägemisfunktsiooni kontrolliks
- Vajadus ülevaatliku tabeli järele, milles on toodud seerumi kreatiini, kreatiini kliirensi, proteinuuria, maksaensüümide, ferritiini ravieelsed väärtused järgmise skeemi kohaselt:

Enne ravi alustamist	
Seerumi kreatiniinisaldus päeval – X	Väärtus 1
Seerumi kreatiniinisaldus päeval – Y	Väärtus 2

X ja Y on päevad (määratakse kindlaks), millal tehakse ravi alustamise eelsed uuringud.

- Hoiatus ülekelatamise riski ja vajaduse kohta jälgida hoolikalt seerumi ferritiini taset ning neeru- ja maksafunktsiooni.
- Raviannuse kohandamise ja katkestamise eeskiri, kui soovitud seerumi ferritiini tase +/- raua kontsentratsioon maksas on saavutatud.
- Ravisoovitused vereülekannetest mittesõltuva talasseemia sündroomi korral:
 - Teave, et vereülekannetest mittesõltuva talasseemia sündroomi korral on soovitatav ainult üks ravikuur
 - Hoiatus, et laste puhul on vajalik maksas raua kontsentratsiooni ja seerumi ferritiini taseme hoolikas jälgimine
 - Hoiatus, et hetkel puuduvad ohutusalsed andmed pikaajalise ravi kohta lastel

Patsiendimaterjalid peavad sisaldama:

- Patsiendi infolehte
- Juhendit patsiendile

Patsiendile antav juhend peab sisaldama järgmisi põhielemente:

- Informatsiooni seerumi kreatiniinisalduse, kreatiini kliirensi, proteinuuria, maksaensüümide aktiivsuse ja ferritiini laboratoorsete analüüside tulemuste regulaarse jälgimise ja selle sageduse kohta
- Informatsioon selle kohta, et neerufunktsiooni tõsiste häirete korral võib vajalikuks osutada neerubiopsia
- Informatsioon selle kohta, et saadaval on mitu suukaudset ravimvormi (nt dispergeeruvad tabletid, õhukese polümeerikattega tabletid ja graanulid) koos nende ravimvormide peamiste erinevustega (s.o erinev annustamisrežiim, erinevad manustamistingimused, eriti koos toiduga)

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Välimine karp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Deferasirox Accord 90 mg õhukese polümeerikattega tabletid
deferasiroxum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 90 mg deferasiroksi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi ja riitsinusõli.
Lisainformatsiooni saamiseks vt pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid

28 x 1 õhukese polümeerikattega tablett
30 x 1 õhukese polümeerikattega tablett
56 x 1 õhukese polümeerikattega tablett
90 x 1 õhukese polümeerikattega tablett

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Deferasirox Accord 90 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Blistrite etikett

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Deferasirox Accord 90 mg õhukese polümeerikattega tabletid
deferasiroxum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Välimine karp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Deferasirox Accord 180 mg õhukese polümeerikattega tabletid
deferasiroxum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 180 mg deferasiroksi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi ja riitsinusõli.
Lisainformatsiooni saamiseks vt pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid

28 x 1 õhukese polümeerikattega tablett
30 x 1 õhukese polümeerikattega tablett
56 x 1 õhukese polümeerikattega tablett
90 x 1 õhukese polümeerikattega tablett

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Deferasirox Accord 180 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Blistrite etikett

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Deferasirox Accord 180 mg õhukese polümeerikattega tabletid
deferasiroxum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Välimine karp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Deferasirox Accord 360 mg õhukese polümeerikattega tabletid
deferasiroxum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 360 mg deferasiroksi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi ja riitsinusõli.
Lisainformatsiooni saamiseks vt pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid

28 x 1 õhukese polümeerikattega tablett
30 x 1 õhukese polümeerikattega tablett
56 x 1 õhukese polümeerikattega tablett
90 x 1 õhukese polümeerikattega tablett
300 x 1 õhukese polümeerikattega tablett

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1412/009
EU/1/19/1412/010
EU/1/19/1412/011
EU/1/19/1412/012
EU/1/19/1412/013

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Deferasirox Accord 360 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Blistrite etikett

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Deferasirox Accord 360 mg õhukese polümeerikattega tabletid
deferasiroxum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Deferasirox Accord 90 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Deferasirox Accord 180 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Deferasirox Accord 360 mg õhukese polümeerikattega tabletid
deferasiroks (*deferasiroxum*)

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud ainult teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Deferasirox Accord ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Deferasirox Accord'i võtmist
3. Kuidas Deferasirox Accord'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Deferasirox Accord'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Deferasirox Accord ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Deferasirox Accord

Deferasirox Accord sisaldab toimeainet, mille nimetus on deferasiroks. See on rauda kelaativ aine, ravim, mida kasutatakse liigse raua (nimetatakse ka raua ülekoormuseks) eemaldamiseks organismist. Ravim seob ja eemaldab liigse raua, mis eritatakse peamiselt väljaheitega.

Milleks Deferasirox Accord'i kasutatakse

Erinevat tüüpi aneemia ehk kehvveresuse (nt talasseemia, sirprakuline aneemia või müelodüsplastilised sündroomid (MDS)) korral võivad patsiendid vajada korduvaid vereülekandeid. Samas võivad korduvad vereülekanded põhjustada liigse raua kuhjumist. See on tingitud vere rauasisaldusest ning sellest, et organismil puudub loomulik viis vereülekannetega saadud liigse rauakoguse eemaldamiseks. Vereülekannetest mittesõltuva talasseemia sündroomiga patsientidel võib samuti aja jooksul tekkida raua ülekoormus, põhiliselt toidust saadava raua suurenenud imendumise tõttu, mis on vastuseks vererakkude vähesele hulgale. Aja jooksul võib liigne raud kahjustada tähtsaid organeid nagu maks ja süda. *Rauda kelaativateks aineteks* nimetatud ravimeid kasutatakse liigse raua eemaldamiseks ja organkahjustuse riski vähendamiseks.

Deferasirox Accord on näidustatud sagedastest vereülekannetest tingitud raua kroonilise ülekoormuse raviks raske beetatalasseemiaga patsientidel vanuses alates 6 aasta vanusest.

Deferasirox Accord on näidustatud ka raua kroonilise ülekoormuse raviks, kui ravi deferoksamiiniga on vastunäidustatud või on ebapiisav mittesagedastest vereülekannetest tingitud raua ülekoormuse raviks raske beetatalasseemiaga patsientidele, teiste aneemiatega patsientidele ja lastele vanuses 2 kuni 5 aastat.

Deferasirox Accord'i kasutatakse ka nende 10-aastaste ja vanemate patsientide raviks, kellel on talasseemia sündroomiga seostatud raua ülekoormus, aga kes ei ole sõltuvad vereülekannetest juhul, kui ravi deferoksamiiniga on vastunäidustatud või ebapiisav.

2. Mida on vaja teada enne Deferasirox Accord'i võtmist

Deferasirox Accord'i ei tohi võtta

- kui olete deferasiroksi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Kui see kehtib teie kohta, **teavitage sellest arsti enne Deferasirox Accord'i võtmist**. Kui te arvate, et võite olla allergiline, küsige nõu oma arstilt.
- kui teil on mõõduka raskusega või raske neeruhaigus.
- kui võtate teisi rauda kelaativaid ravimeid.

Deferasirox Accord ei ole soovitatav

- kui teil on hilises staadiumis müelodüsplastiline sündroom (MDS; luuüdi vererakkude tootmine on langenud) või kaugelearenenud vähk.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Deferasirox Accord'i võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- kui teil on probleeme neerude või maksaga.
- kui teil on raua ülekoormusest tingitud südamehaigus.
- kui te märkate, et uriini kogus on märkimisväärselt vähenenud (neeruhaiguse tunnus).
- kui teil tekib raskekujuline lööve või hingamisraskused ja pearinglus või peamiselt näo- ja kurgupiirkonna turse (ägeda allergilise reaktsiooni tunnused, vt ka lõik 4 "Võimalikud kõrvaltoimed").
- kui teil esineb kombinatsioon järgmistest sümptomitest: lööve, nahapunetus, villid huultel, silmade ümber või suus, nahaketendus, kõrge palavik, gripilaadsed sümptomid, lümfisõlmede suurenemine (tõsise nahareaktsiooni tunnused, vt ka lõik 4 "Võimalikud kõrvaltoimed").
- kui teil esineb kombinatsioon väsimusest, ülakõhuvalust paremal, naha või silmade kollasusest või kollasuse süvenemisest ja uriini tumenemisest (maksaprobleemi tunnused).
- kui teil esineb raskusi mõtlemisega, meeldejätmisega või lahenduse leidmisega, olete vähem ärgas või teadlik või tunnete ennast väga loiuuna ja teie energiatase on madal (ammoniaagi kõrge veresisalduse nähud, mis võivad olla seotud maksa või neerude probleemidega, vt ka lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“).
- kui te oksendate verd ja/või teie väljaheide on musta värvi.
- kui teil esineb sageli kõhuvalu, eriti pärast söömist või Deferasirox Accord'i võtmist.
- kui teil esineb sageli kõrvetisi.
- kui teie vereproovis on madal vereliistakute või valgeliblede tase.
- kui teil on nägemine hägune.
- kui teil esineb kõhulahtisus või oksendamine.

Kui teil esineb mõni nimetatud kõrvaltoimetest, teavitage kohe oma arsti.

Jälgimine ravi ajal Deferasirox Accord'iga

Ravi ajal tehakse teile regulaarselt vere- ja uriinianalüüse. Nende põhjal hinnatakse organismi rauasisaldust (mõõtes *ferritiini* taset veres), et kindlaks teha, kui hästi Deferasirox Accord toimib. Analüüside põhjal hinnatakse ka teie neeru- (mõõtes kreatiniinisaldust veres, valgu esinemist uriinis) ja maksafunktsiooni (mõõtes transaminaaside aktiivsust veres). Võimalik, et teie arst peab teilt võtma neerust koeproovi (biopsia), kui kahtlustatakse olulist neerukahjustust. Teile võidakse samuti teha MRT (magnetresonantsomograafia) uuring, et määrata raua hulka teie maksas. Teie arst võtab nende analüüside tulemusi arvesse, et leida teile sobiv Deferasirox Accord'i annus ja samuti kasutab neid analüüse, et otsustada, millal te peate Deferasirox Accord'i võtmise lõpetama.

Ettevaatusabinõuna kontrollitakse ravi ajal üks kord aastas teie nägemist ja kuulmist.

Muud ravimid ja Deferasirox Accord

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Eriti puudutab see järgnevaid ravimeid:

- teised rauda kelaativad ained, mida ei tohi võtta koos Deferasirox Accord'iga,
- alumiiniumi sisaldavad antatsiidid (kõrvetiste ravimid), mida ei tohi võtta samal ajal Deferasirox Accord'iga,
- tsüklosporiin (kasutatakse siirdatud organi äratõukereaktsiooni vältimiseks keha poolt või teiste seisundite puhul, nagu reumatoidartriit või atoopiline dermatiit),
- simvastatiin (kasutatakse kolesterooli alandamiseks),
- teatud valuvaigistid või põletikuvastased ravimid (nt atsetüülsalitsüülhape (aspiriin), ibuprofeen, kortikosteroidid),
- suukaudsed bisfosfonaadid (kasutatakse osteoporoosi raviks),
- antikoagulandid (kasutatakse vere hüübimise ennetamiseks või raviks),
- hormonaalsed kontratseptiivid,
- bepridiil, ergotamiin (kasutatakse südamehaiguste ja migreeni raviks),
- repagliniid (kasutatakse suhkurtõve raviks),
- rifampitsiin (kasutatakse tuberkuloosi raviks),
- fenütoiin, fenobarbitaal, karbamasepiin (kasutatakse epilepsia raviks),
- ritonaviir (kasutatakse HIV-nakkuse raviks),
- paklitakseel (kasutatakse vähi raviks),
- teofülliin (kasutatakse hingamisteede haiguste, nagu astma, raviks),
- klosapiin (kasutatakse psühhiaatriliste haiguste, näiteks skisofreenia raviks),
- tisanidiin (kasutatakse lihaskõhustamiseks),
- kolestüramiin (kasutatakse kolesterooli taseme langetamiseks veres),
- busulfaan (kasutatakse siirdamiseelse ravimina algse luuüdi hävitamiseks enne uue siirdamist),
- midasolaam (kasutatakse ärevuse ja/või unehäirete leevendamiseks).

Osade nimetatud ravimite sisalduse mõõtmiseks veres võib olla vajalik lisaanalüüside tegemine.

Eakad (65-aastased ja vanemad)

65-aastased ja vanemad inimesed võivad Deferasirox Accord'i võtta samas annuses teiste täiskasvanutega. Eakatel patsientidel võib kõrvaltoimeid esineda sagedamini kui noorematel patsientidel (eriti kõhulahtisust). Nende arst peab neid hoolikalt jälgima kõrvaltoimete esinemise suhtes, mis võivad vajada annuse kohandamist.

Lapsed ja noorukid

Deferasirox Accord'i võivad kasutada 2-aastased ja vanemad lapsed ja noorukid, kes saavad regulaarselt vereülekanneid, ning 10-aastased ja vanemad lapsed ja noorukid, kes ei saa regulaarselt vereülekanneid. Patsiendi kasvades kohandab arst annust.

Deferasirox Accord ei ole soovitatav alla 2-aastastele lastele.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Deferasirox Accord'i soovitatakse raseduse ajal kasutada vaid äärmise vajaduse korral.

Kui ta kasutate raseduse vältimiseks hormonaalset rasestumisvastast ravimit, tuleb teil kasutada täiendavat või erinevat tüüpi rasestumisvastast vahendit (nt kondoom), sest Deferasirox Accord võib vähendada hormonaalsete rasestumisvastaste ravimite toimet.

Ravi ajal Deferasirox Accord'iga ei soovitata last rinnaga toita.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Kui te tunnete pärast Deferasirox Accord'i võtmist pearinglust, siis ärge juhtige autot ega töötage masinatega enne, kui te ennast jälle hästi tunnete.

Deferasirox Accord sisaldab laktoosi (teatud tüüpi suhkur)

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne selle ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Deferasirox Accord sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

Deferasirox Accord sisaldab riitsinusõli

See ravim võib põhjustada kõhuvalu ja kõhulahtisust.

3. Kuidas Deferasirox Accord'i võtta

Ravi Deferasirox Accord'iga jälgib arst, kellel on kogemusi vereülekannetest tingitud raua ülekoormuse raviga.

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju Deferasirox Accord'i võtta

Deferasirox Accord'i annus on kõigil patsientidel seotud kehakaaluga. Arst arvutab välja teile vajaliku annuse ja ütleb, kui palju tablette te peate iga päev võtma.

- Patsientidel, kes saavad regulaarselt vereülekandeid, on Deferasirox Accord'i õhukese polümeerikattega tablettide tavaline ööpäevane annus ravi alguses 14 mg kilogrammi kehakaalu kohta. Arst võib soovitada suuremat või väiksemat algannust sõltuvalt teie individuaalsest ravivajadusest.
- Patsientidel, kes ei saa regulaarselt vereülekandeid, on Deferasirox Accord'i õhukese polümeerikattega tablettide tavaline ööpäevane annus ravi alguses 7 mg kilogrammi kehakaalu kohta.
- Sõltuvalt ravile reageerimisest võib arst hiljem annust suurendada või vähendada.
- Deferasirox Accord'i õhukese polümeerikattega tablettide maksimaalne soovitatav ööpäevane annus on:
 - 28 mg kilogrammi kehakaalu kohta patsientidel, kes saavad regulaarselt vereülekandeid,
 - 14 mg kilogrammi kehakaalu kohta täiskasvanud patsientidel, kes ei saa regulaarselt vereülekandeid,
 - 7 mg kilogrammi kehakaalu kohta lastel ja noorukitel, kes ei saa regulaarselt vereülekandeid.

Deferasiroks on saadaval ka disperseeruvate tablettidena. Kui te saite ravi disperseeruvate tablettidega, kuid hakkate saama õhukese polümeerikattega tablette, tuleb ravimi annust kohandada.

Millal Deferasirox Accord'i võtta

- Võtke Deferasirox Accord'i üks kord ööpäevas, iga päev ligikaudu samal kellaajal koos veega.
- Võtke Deferasirox Accord'i õhukese polümeerikattega tablette tühja kõhuga või koos kerge einega.

Deferasirox Accord'i võtmine iga päev samal kellaajal aitab ka meeles pidada, millal tablette võtta.

Kui patsient ei suuda tabletti tervelt alla neelata, võib Deferasirox Accord'i õhukese polümeerikattega tableti purustada ning lisada kogu annus purustatult pehme toidu sisse, nt jogurti või õunapüree sisse. Segatud toit tuleb kohe ja tervenisti tarbida. Mitte säilitada edaspidiseks kasutamiseks.

Kui kaua Deferasirox Accord'i võtta

Jätkake Deferasirox Accord'i igapäevast võtmist senikaua, kui arst soovitab. Tegemist on pikaajalise raviga, mis võib kesta kuid või aastaid. Arst jälgib regulaarselt teie seisundit, et kontrollida, kas ravis on soovitud toime (vt ka lõik 2: „Jälgimine ravi ajal Deferasirox Accord'iga”).

Kui teil on küsimusi selle kohta, kui kaua Deferasirox Accord'i võtta, pidage nõu oma arstiga.

Kui te võtate Deferasirox Accord'i rohkem, kui ette nähtud

Kui te olete võtnud liiga palju Deferasirox Accord'i või kui teie tablette võtab kogemata keegi teine, siis pöörduge nõu küsimiseks otsekohe oma arsti poole või haiglasse. Näidake neile tablettide pakendit. Te võite vajada kohest ravi. Teil võivad tekkida kõhuvalu, kõhulahtisus, iiveldus ja oksendamine ning neeru- või maksaprobleemid, mis võivad olla tõsised.

Kui te unustate Deferasirox Accord'i võtta

Kui te unustate annuse võtmata, siis võtke see sisse samal päeval niipea, kui see teile meelde tuleb. Järgmine annus võtke ettenähtud ajal. Ärge võtke järgmisel päeval kahekordset annust, kui tablett(tabletid) jäi(d) eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Deferasirox Accord'i võtmise

Ärge lõpetage Deferasirox Accord'i võtmist, kui arst ei ole seda soovitanud. Kui te lõpetate ravimi võtmise, ei eemaldata enam organismist liigset rauda (vt ka lõik „Kui kaua Deferasirox Accord'i võtta” eespool).

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Enamik kõrvaltoimeid on kerged või mööduvad ning kaovad tavaliselt mõne päeva kuni mõne nädala jooksul pärast ravi alustamist.

Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised ja vajavad kohest arstiabi.

Need kõrvaltoimed esinevad aeg-ajalt (need võivad tekkida kuni ühel inimesel 100-st) või harva (need võivad tekkida kuni ühel inimesel 1000-st).

- Kui teil tekib tõsine lööve või hingamisraskused ja pearinglus või turse, peamiselt näo- ja kurgupiirkonna (ägeda allergilise reaktsiooni tunnused),
- Kui teil esineb kombinatsioon järgmistest sümptomitest: lööve, nahapunetus, villid huultel, silmade ümber või suus, nahaketendus, kõrge palavik, gripilaadsed sümptomid, lümfisõlmede suurenemine (tõsise nahareaktsiooni tunnused),
- Kui te märkate, et uriini kogus on märkimisväärselt vähenenud (neeruhaiguse tunnus),
- Kui teil esineb kombinatsioon väsimusest, ülakõhuvalust paremal, naha või silmade kollasusest või kollasuse süvenemisest ja uriini tumenemisest (maksahaiguse tunnused),
- Kui teil esineb raskusi mõtlemisega, meeldejätmisega või lahenduse leidmisega, olete vähem ärgas või teadlik või tunnete ennast väga loiuana ja teie energiatase on madal (ammoniaagi kõrge veresisalduse nähud, mis võivad olla seotud maksa või neerude probleemidega ja muuta teie ajutegevust),
- Kui te oksendate verd ja/või teie väljaheide on musta värvi,
- Kui teil esineb sageli kõhuvalu, eriti peale söömist või Deferasirox Accord'i võtmist,
- Kui teil esinevad sageli kõrvetised,
- Kui teil esineb osaline nägemise kadumine,
- Kui teil tekib tugev valu ülakõhus (pankreatiit),

lõpetage selle ravimi kasutamine ja teavitage sellest otsekohe oma arsti.

Mõned kõrvaltoimed võivad muutuda tõsisteks.

Neid kõrvaltoimeid esineb aeg-ajalt.

- Kui teil tekib ähmane nägemine,
- Kui teil tekib kuulmislangus,

teavitage sellest arsti niipea kui võimalik.

Muud kõrvaltoimed

Väga sage (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10-st)

- Muutused neerufunktsiooni analüüsides.

Sage (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10-st)

- Seedetrakti häired, näiteks iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu, kõhupuhitus, kõhukinnisus, seedehäire
- Lööve
- Peavalu
- Normist erinevad maksafunktsiooni näitajad
- Sügelus
- Kõrvalekalded uriinianalüüsi tulemustes (valgu sisaldus uriinis)

Kui mõni neist kõrvaltoimetest on tõsine, teavitage sellest oma arsti.

Aeg-ajalt (võivad tekkida kuni ühel inimesel 100-st)

- Pearinglus
- Palavik
- Kurguvalu
- Käte või jalgade turse
- Naha värvuse muutus
- Ärevus
- Unehäired
- Väsimus

Kui mõni neist kõrvaltoimetest on tõsine, teavitage sellest oma arsti.

Esinemissagedus teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

- Vererakkude arvu vähesus, sh vere hüübimises osalevate vererakkude arvu langus (trombotsütopeenia), punaste vereliblede vähesus (aneemia süvenemine), valgete vereliblede vähesus (neutropeenia) või kõikide vererakkude vähesus (pantsütopeenia)
- Juuste väljalangemine
- Neerukivid
- Uriinierituse vähenemine
- Rebend mao- või sooleseinas, mis võib põhjustada valu ja iiveldust
- Tugev valu ülakõhus (pankreatiit)
- Mao- või soolemulgustuse teke
- Vere happetasakaalu häired

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Deferasirox Accord'i säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril ja karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Ärge kasutage pakendit, mis on kahjustatud või millel on riknemise märke.

- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsi oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Deferasirox Accord sisaldab:

Toimeaine on deferasiroks.

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 90 mg deferasiroksi.

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 180 mg deferasiroksi.

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 360 mg deferasiroksi.

Teised koostisosad on:

Tableti sisu: mikrokristalliline tselluloos, naatriumkroskarmelloos, väheasendatud hüdroksüpropüülselluloos, povidoon, poloksameer, laktoosmonohüdraat, kolloidne veevaba ränidioksiid, naatriumstearüülfumaraat, hüdrogeenitud riitsinusõli (vt lõik 2).

Tableti kate: hüpromelloos (E464), propüleenglükool (E1520), talk (E553b), kollane raudoksiid (E172), titaandioksiid (E171).

Kuidas Deferasirox Accord välja näeb ja pakendi sisu:

Deferasirox Accord 90 mg tabletid on kollased, õhukese polümeerikattega ovaalsed, kaksikkumerad, kaldservadega tabletid, mille ühel küljel on pimetrukis „D“ ja teisel küljel „90“.

Deferasirox Accord 180 mg tabletid on kollased, õhukese polümeerikattega ovaalsed, kaksikkumerad, kaldservadega tabletid, mille ühel küljel on pimetrukis „D“ ja teisel küljel „180“.

Deferasirox Accord 360 mg tabletid on kollased, õhukese polümeerikattega ovaalsed, kaksikkumerad, kaldservadega tabletid, mille ühel küljel on pimetrukis „D“ ja teisel küljel „360“.

Deferasirox Accord'i 90 mg õhukese polümeerikattega tabletid ja Deferasirox Accord'i 180 mg õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval PVC/PE/PVdC-alumiiniumblistrites ja iga üksikpakend sisaldab 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1 või 90 x 1 õhukese polümeerikattega tablett.

Deferasirox Accord'i 360 mg õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval PVC/PE/PVdC-alumiiniumblistrites ja iga üksikpakend sisaldab 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 90 x 1 või 300 x 1 õhukese polümeerikattega tablett.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Accord Healthcare Polska Sp.z.o.o.
Ul. Lutomińska 50,
96-200, Pabianice, Poola

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, Hispaania

Infoleht on viimati uuendatud <KK.AAAA>

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>