

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Deferasirox Accord 90 mg filmtabletta
Deferasirox Accord 180 mg filmtabletta
Deferasirox Accord 360 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Deferasirox Accord 90 mg filmtabletta
90 mg deferaziroxot tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyagok
27 mg laktózt (monohidrát formájában) és 2,95 mg ricinusolajat tartalmaz 90 mg-os tablettánként.

Deferasirox Accord 180 mg filmtabletta
180 mg deferaziroxot tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyagok
54 mg laktózt (monohidrát formájában) és 5,9 mg ricinusolajat tartalmaz 180 mg-os tablettánként.

Deferasirox Accord 360 mg filmtabletta
360 mg deferaziroxot tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyagok
108 mg laktózt (monohidrát formájában) és 11,8 mg ricinusolajat tartalmaz 360 mg-os tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta

Deferasirox Accord 90 mg filmtabletta
Sárga színű, ovális, mindkét oldalán domború, metszett élű filmtabletta, az egyik oldalon „D”, a másik oldalon „90” bevéséssel. A tabletták megközelítő mérete: 11,0 mm × 4,20 mm.

Deferasirox Accord 180 mg filmtabletta
Sárga színű, ovális, mindkét oldalán domború, metszett élű filmtabletta, az egyik oldalon „D”, a másik oldalon „180” bevéséssel. A tabletták megközelítő mérete: 14,0 mm × 5,50 mm.

Deferasirox Accord 360 mg filmtabletta
Sárga színű, ovális, mindkét oldalán domború, metszett élű filmtabletta, az egyik oldalon „D”, a másik oldalon „360” bevéséssel. A tabletták megközelítő mérete: 17,0 mm × 6,80 mm.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Deferasirox Accord a gyakori vértranszfúziók (≥ 7 ml/ttkg/hónap vörösvértest-koncentrátum) okozta krónikus vastülterhelés kezelésére javallott 6 éves vagy annál idősebb, béta-thalassaemia majorban szenvedő betegek számára.

A Deferasirox Accord-kezelés javallott továbbá a gyakori vértranszfúziók okozta krónikus

vastúlterhelés kezelésére az alábbi betegcsoportok számára, ha a deferoxamin-kezelés ellenjavallt vagy elégtelen:

- béta-thalassaemia majorban szenvedő, 2-5 éves gyermekek, akiknél gyakori vértranszfúziók (≥ 7 ml/ttkg/hónap vörösvértest-koncentrátum) okozta krónikus vastúlterhelés áll fenn,
- béta-thalassaemia majorban szenvedő, 2 éves vagy annál idősebb gyermekek, illetve serdülők vagy felnőttek, akiknél nem gyakori vértranszfúziók (< 7 ml/ttkg/hónap vörösvértest-koncentrátum) okozta krónikus vastúlterhelés áll fenn,
- egyéb típusú vérszegénységben szenvedő, 2 éves vagy annál idősebb gyermekek, illetve serdülők vagy felnőttek.

A Deferasirox Accord a kelátképzőt igénylő krónikus vastúlterhelés kezelésére is javallott a 10 éves vagy annál idősebb, vértranszfúziótól nem függő thalassaemia szindrómákban szenvedő betegeknek, ha a deferoxamin-kezelés ellenjavallt vagy nem megfelelő.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Deferasirox Accord-kezelést a krónikus vastúlterhelés kezelésében jártas orvosnak kell elkezdenie és fenntartania.

A Deferasirox Accord csak filmtabletta formájában kerül forgalomba.

Az Alkalmazási előírásban a diszpergálódó tabletták gyógyszerformára tett minden hivatkozás a referenciagyógyszerre vonatkozik.

Adagolás

Vértranszfúziók okozta vastúlterhelés

A kezelést körülbelül 20 egységnyi (megközelítőleg 100 ml/ttkg) vörösvértest-koncentrátum transzfúzióját követően, illetve abban az esetben javasolt megkezdeni, ha a klinikai monitorozás krónikus vastúlterhelésre utal (pl. szérumszint > 1000 mikrogramm/l). A szükséges adagot meg kell határozni (mg/ttkg-ban), majd a legközelebbi, egész tablettában megadható mennyiségre kell kerekíteni.

A vaskelátképző-kezelés célja a transzfúziók során a szervezetbe kerülő vas eltávolítása és a vastúlterhelés szükség szerinti csökkentése.

A túlzott kelátképzés kockázatának minimálisra csökkentése érdekében minden betegnél elővigyázatosság szükséges a kelátképző kezelés alatt (lásd 4.4 pont).

A deferasirox filmtabletta biohasznosulása magasabb, mint a deferasirox diszpergálódó tabletták gyógyszerformáé (lásd 5.2 pont). A diszpergálódó tablettáról filmtablettára történő átállítás esetén a filmtabletta dózisének 30%-kal alacsonyabbnak kell lennie, mint a diszpergálódó tabletták dózisa, és azt a legközelebbi egész tablettára kell kerekíteni.

1. táblázat Javasolt adagok a transzfúzió okozta vastúlterhelés esetén

	Filmtabletta	Transzfúzió	Szérumszint
Kezdő dózis	14 mg/ttkg/nap	20 egység (közelítőleg 100 ml/ttkg) vörösvértest-koncentrátum után	vagy >1000 mikrogramm/l
Alternatív kezdő dózisok	21 mg/ttkg/nap	>14 ml/ttkg/hónap vörösvértest-koncentrátum (kb. >4 egység/hónap)	

		egy felnőtt esetén)	
	7 mg/ttkg/nap	<7 ml/ttkg/hónap vörösvértest- koncentrátum (kb. <2 egység/hónap egy felnőtt esetén)	
A deferoxaminnal jól kezelt betegeknél	A deferoxamin-dózis egyharmada		
Monitorozás			Havonként
Kitűzött tartomány			500-1000 mikrogramm/l
Korrigáló lépések (3-6 havonta)	Növelés		>2500 mikro-gramm/l
	3,5-7 mg/ttkg/nap Legfeljebb 28 mg/ttkg/nap		
	Csökkenés		<2500 mikro-gramm/l
	3,5 7 mg/ttkg/nap A >21 mg/ttkg/nap dózissal kezelt betegeknél		
- A célérték elérésekor		500-1000 mikro-gramm/l	
Maximális adag	28 mg/ttkg/nap		
A kezelés megszakítása mérlegelendő			<500 mikro-gramm/l

Kezdő adag

A deferazirox filmtabletta javasolt napi kezdő adagja 14 mg/tesztömegkilogramm.

21 mg/ttkg kezdő adag alkalmazása megfontolandó olyan betegek esetében, akiknél a cél az emelkedett vasszint csökkentése, és akik havonta több mint 14 ml/ttkg vörösvértestkoncentrátum-transzfúziót kapnak (felnőtt beteg esetében ez megközelítőleg havonta > 4 egységnek felel meg).

7 mg/ttkg kezdő adag alkalmazása megfontolandó olyan betegek esetében, akiknél nem szükséges a vasszint csökkentése, és akik havonta kevesebb mint 7 ml/ttkg vörösvértestkoncentrátum-transzfúziót kapnak (felnőtt beteg esetében ez megközelítőleg havonta < 2 egységnek felel meg). A kezelésre adott választ monitorozni kell, és elégtelen hatásosság esetén az adag emelése megfontolandó (lásd 5.1 pont).

A deferoxamin-kezeléssel jól kontrollált betegek számára a deferazirox filmtabletta javasolt kezdő adagja a deferoxamin adagjának az egyharmada (pl. ha egy beteg hetente 5 napig 40 mg/ttkg/nap deferoxamint (vagy annak megfelelő adagot) kap, a deferazirox filmtablettára való átállításkor a javasolt kezdő adag 14 mg/ttkg/nap). Amennyiben ez alapján a napi adag kevesebb 14 mg/ttkg-nál, a kezelésre adott választ monitorozni kell, és elégtelen hatásosság esetén az adag emelése megfontolandó (lásd 5.1 pont).

Dózismódosítás

Javasolt a szérumferritinszintet havonta ellenőrizni, és a deferazirox adagját szükség esetén 3-6 havonta módosítani kell a szérumferritinszint függvényében. A dózismódosítást 3,5-7 mg/ttkg-os lépésenként lehet elvégezni, és az adott beteg kezelésre adott válaszához, valamint a terápiás célkitűzéshez (a vastartalom fenntartása vagy a vastúlterhelés csökkentése) kell igazítani. A 21 mg/ttkg-os adagokkal nem megfelelően kontrollált betegeknél (pl. a szérumferritinszint tartósan 2500 mikrogramm/l felett van, és az idő múlásával nem mutat csökkenő tendenciát) mérlegelhető a

legfeljebb 28 mg/ttkg-os adagok alkalmazása. A deferazirox diszpergálódó tabletta 30 mg/ttkg-ot meghaladó adagjai hosszú távú alkalmazásának hatásosságával és biztonságosságával kapcsolatban lefolytatott klinikai vizsgálatokból származó rendelkezésre álló adatok jelenleg korlátozottak (264 beteg, akiket a dózis emelése után átlagosan 1 éven át követtek). Ha a legfeljebb 21 mg/ttkg-os adagokkal a haemosiderosis csak nagyon csekély mértékben javul, akkor vélhetően a dózis további emelésével (maximum 28 mg/ttkg-ig) sem érhető el megfelelő hatás, és alternatív terápiás lehetőségek mérlegelhetők. Ha a 21 mg/ttkg-nál magasabb adagokkal nem érhető el kielégítő hatás, akkor a kezelést ezzel a dózissal nem szabad folytatni, és amennyiben lehetséges, alternatív terápiás lehetőségeket kell mérlegelni. 28 mg/ttkg feletti adagok alkalmazása nem javasolt, mivel ennél magasabb adagok mellett korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre (lásd 5.1 pont).

A 21 mg/ttkg-nál nagyobb dózissal kezelt betegeknél a dóziscsökkentés 3,5-7 mg/ttkg-os lépésekben mérlegelendő, ha a beállítás sikerült (pl. a szérumszint tartósan 2500 mikrogramm/l alatt van, és az idő múlásával csökkenő tendenciát mutat). Azoknál a betegeknél, akiknek a szérumszintje elérte a célértéket (ez rendszerint 500 és 1000 mikrogramm/l között van), azoknál a szérumszint kitért tartományon belül tartásához és a túlzott kelátképzés kockázatának minimálisra csökkentése érdekében a dóziscsökkentés 3,5-7 mg/ttkg-os lépésekben mérlegelendő. Amennyiben a szérumszintje következetesen 500 mikrogramm/l alatti, meg kell fontolni a kezelés megszakítását (lásd 4.4 pont).

Vértranszfúziótól nem függő thalassaemia szindrómák

A kelátképző kezelést csak akkor szabad elkezdni, amikor bizonyíték van a vastülterhelésre (a máj vaskoncentrációja [LIC] ≥ 5 mg Fe/g száraz tömeg [dw] vagy a szérumszintje következetesen > 800 mikrogramm/l). A máj vaskoncentrációja a vastülterhelés meghatározásának preferált módszere, és amikor csak lehetséges, ez használandó. A fokozott kelátképzés kockázatának minimálisra csökkentése érdekében a kelátképző kezelés alatt minden betegnél elővigyázatosság szükséges (lásd 4.4 pont).

A deferazirox filmtabletta biohasznosulása magasabb, mint a deferazirox diszpergálódó tabletta gyógyszerformáé (lásd 5.2 pont). A diszpergálódó tablettáról filmtablettára történő átállítás esetén a filmtabletta dózisének 30%-kal alacsonyabbnak kell lennie, mint a diszpergálódó tabletta dózisa, és ezt a legközelebbi egész tablettára kell kerekíteni.

2. táblázat Javasolt adagok a nem transzfúzió-dependens thalassaemia szindrómák esetén

	Filmtabletta	A máj vaskoncentrációja (LIC)*	Szérumszint
Kezdő dózis	7 mg/ttkg/nap	≥ 5 mg Fe/g dw	vagy > 800 mikrogramm/l
Monitorozás			Havonként
Korrigáló lépések (3-6 havonta)	Növelés	≥ 7 mg Fe/g dw	> 2000 mikrogramm/l
	3,5-7 mg/ttkg/nap		
	Csökkenés	< 7 mg Fe/g dw	≤ 2000 mikrogramm/l
	3,5-7 mg/ttkg/nap		
Maximális adag	14 mg/ttkg/nap		
	7 mg/ttkg/nap		
	Felnőttek esetén Gyermekek és serdülők esetén	nem mérték	és ≤ 2000 mikrogramm/l
A kezelés megszakítása		< 3 mg Fe/g dw	vagy < 300 mikrogramm/l
Ismételt kezelés		Nem javasolt	

* A vastülterhelés meghatározására a máj vaskoncentrációja (LIC) a preferált módszer.

Kezdő dózis

A deferazirox filmtabletta javasolt kezdő napi adagja a vértranszfúziótól nem függő thalassaemia szindrómákban szenvedő betegeknél 7 mg/ttkg.

Dózismódosítás

A beteg kezelésre adott válaszreakciójának értékelése és a túlzott kelátképzés kockázatának minimálisra csökkentése érdekében a szérumferritin havonkénti monitorozása javasolt (lásd 4.4 pont). A kezelés minden 3-6. hónapja után a dózis 3,5-7 mg/ttkg-os lépésekben történő emelését kell mérlegelni, ha a betegnél a máj vaskoncentrációja ≥ 7 mg Fe/g száraz tömeg, vagy ha a szérumferritin következetesen > 2000 mikrogramm/l, és nem mutat csökkenő tendenciát, valamint a beteg jól tolerálja a gyógyszert. A 14 mg/ttkg-nál magasabb dózisok nem javasoltak, mivel az ezt a szintet meghaladó dózisokkal a vértranszfúziótól nem függő thalassaemia szindrómákban szenvedő betegekkel nincs tapasztalat.

Az olyan betegeknél, akiknél nem történt meg a máj vaskoncentrációjának a mérése, és a szérumferritin ≤ 2000 mikrogramm/l, az adag nem haladhatja meg a 7 mg/ttkg-ot.

Azoknál a betegeknél, akiknél az adagot >7 mg/ttkg-ra emelték, a dózis 7 mg/ttkg-ra vagy az alá történő csökkentése javasolt, ha a máj vaskoncentrációja < 7 mg Fe/g száraz tömeg vagy a szérumferritin ≤ 2000 mikrogramm/l.

A kezelés abbahagyása

Amikor sikerült kielégítő vasszintet elérni a szervezetben (a máj vaskoncentrációja < 3 mg Fe/g száraz tömeg vagy a szérumferritin < 300 mikrogramm/l), akkor a kezelést le kell állítani. Nincs a szervezet megfelelő vasszintjének elérése utáni, a vas ismételt felhalmozódását követő, újabb kezelésre vonatkozó adat, ezért az ismételt kezelés nem javasolható.

Különleges betegcsoportok

Idősek (≥ 65 év)

Idősek esetében a javasolt adagolás megfelel a fent leírtaknak. A klinikai vizsgálatokban az időseknél nagyobb gyakorisággal észleltek mellékhatásokat, mint a fiatalabb betegeknél (különösen hasmenés esetén), és náluk gondosan figyelni kell a mellékhatásokat, amelyek dózismódosítást is szükségessé tehetnek.

Vesekárosodás

A deferazirox alkalmazását nem vizsgálták vesekárosodásban szenvedő betegeknél, így ellenjavallt, ha a beteg kreatinin-clearance-ének becsült értéke < 60 ml/perc (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Májkárosodás

A deferazirox nem javasolt súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek (Child-Pugh osztályozás szerinti C stádium). A közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő (Child-Pugh osztályozás szerinti B stádium) betegeknél az adagot jelentősen csökkenteni kell, majd ez fokozatosan növelhető a kezelési dózis 50%-áig (lásd 4.4 és 5.2 pont). A deferazirox ezeknél a betegeknél körültekintéssel alkalmazandó. A májfunkciókat minden betegnél ellenőrizni kell a kezelés megkezdése előtt, az első hónap alatt kéthetente, majd azt követően havonta (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

Vértranszfúziók okozta vastúlterhelés:

Gyermek- vagy serdülőkorú (2-17 éves), vértranszfúziók okozta vastúlterhelésű betegek esetében a javasolt adagolás ugyanaz, mint a felnőtteknél (lásd 4.2 pont). A beteg kezelésre adott válaszreakciójának értékelése és a túlzott kelátképzés kockázatának minimálisra csökkentése érdekében a szérumferritinszint havonkénti monitorozása javasolt (lásd 4.4 pont). A gyermekek, illetve serdülők testsúlyának időbeni változását figyelembe kell venni az alkalmazott adag kiszámításakor.

2 és 5 év közötti, vértranszfúziók okozta vastúlterheléses gyermekek esetén az expozíció alacsonyabb, mint felnőtteknél (lásd 5.2 pont). Ebben a betegcsoportban ennek megfelelően nagyobb adagokra lehet szükség, mint a felnőtteknél. A kezdő adag azonban megfelel a felnőtteknél alkalmazandónak, majd az adagot egyedileg kell titrálni.

Vértranszfúziótól nem függő thalassaemia szindrómák:

Vértranszfúziótól nem függő thalassaemia szindrómákban szenvedő gyermekeknel és serdülőknél az adag nem haladhatja meg a 7 mg/ttkg-ot. Ezeknél a betegeknél a fokozott kelátképzés elkerülése érdekében a hepaticus vaskoncentrációk és a szérumferritinszint szorosabb monitorozása feltétlenül szükséges (lásd 4.4 pont). Ezen kívül, amikor a szérumferritin ≤ 800 mikrogramm/l, a szérumferritinszint havi mérése mellett a máj vaskoncentrációját háromhavonta kell ellenőrizni.

0–23 hónapos életkorú betegek:

A deferazirox biztonságosságát és hatásosságát 0-23 hónapos életkorban nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A filmtablettát egészben, egy kevés vízzel kell lenyelni. Azoknak a betegeknél, akik nem képesek egészben lenyelni a tablettákat, a filmtabletta összetörhető, és beadható a teljes adag lágy ételre, pl. joghurtra vagy almaszószra (almapürére) rászórva. Az adagot azonnal és teljes egészében el kell fogyasztani, és nem szabad későbbi felhasználásra tárolni.

A filmtablettát naponta egyszer, lehetőség szerint minden nap ugyanabban az időben kell bevenni, és bevehető éhgyomorral vagy könnyű étkezés során is (lásd 4.5 és 5.2 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Kombináció egyéb vaskelátképző kezeléssel, mivel az ilyen kombinációk biztonságossága nem bizonyított (lásd 4.5 pont).

A kreatinin-clearance becsült értéke < 60 ml/perc.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Vesefunkció

A deferazirox alkalmazását csak olyan betegek esetében vizsgálták, akiknek a kiindulási szérumkreatinin-szintje az életkorspecifikus normáltartományon belüli volt.

Klinikai vizsgálatok során a betegek körülbelül 36%-ánál beszámoltak a szérumkreatinin-szint $> 33\%$ -os, ≥ 2 egymást követő alkalommal észlelt, esetenként a normáltartomány felső határát meghaladó mértékű emelkedéséről. Ezen változások dózisfüggők voltak. A kreatininszint emelkedését mutató betegek körülbelül kétharmadánál a kreatininszint a gyógyszer adagjának módosítása nélkül a 33% os szint alá csökkent. A betegek fennmaradó egyharmadánál a szérumkreatinin-szint emelkedése nem minden esetben reagált jól a dózis csökkentésére vagy a kezelés megszakítására. Bizonyos esetekben, a dóziscsökkentés után mindössze a szérumkreatinin-szint stabilizálódását figyelték meg. A forgalomba hozatalt követően a deferazirox alkalmazásakor beszámoltak akut veseelégtelenség előfordulásáról (lásd 4.8 pont). A forgalomba hozatalt követően a vesefunkció romlása néhány esetben átmeneti vagy tartós dialízist igénylő veseelégtelenséghez vezetett.

A szérumkreatinin-szint emelkedésének oka nem tisztázott. A szérumkreatinin-szint monitorozására különös figyelmet kell fordítani az olyan betegeknek, akik egyidejűleg a veseműködést rontó gyógyszereket kapnak, és azoknál a betegeknek, akik nagy dózisban kapnak deferaziroxot, és/vagy kis mennyiségű transzfúziót kapnak (havonta < 7 ml/ttkg vörösvértest koncentrátum vagy havonta < 2 egység felnőtt beteg esetében). Bár a klinikai vizsgálatokban a deferazirox diszpergálódó tablettá 30 mg/ttkg-ot meghaladó dózisokra történő dózisemelése után nem észlelték a renalis nemkívánatos reakciók gyakoribbá válását, a 21 mg/ttkg-ot meghaladó filmtablettaadagok esetén a renalis nemkívánatos reakciók fokozott kockázata nem zárható ki.

A szérumkreatinin-szintet javasolt két alkalommal megmérni a kezelés megkezdése előtt. **A szérumkreatinin-szintet, a kreatinin-clearance-t** (melyet felnőttekben a Cockcroft–Gault- vagy MDRD-képlet, míg gyermekeknél a Schwartz-képlet alapján kell számolni) és/vagy a cisztatin C **plazmaszintjét a kezelés előtt, a deferazirox-kezelés megkezdése vagy módosítása (beleértve a gyógyszerformaváltást is) utáni első hónapban hetente, a későbbiekben pedig havonta ellenőrizni kell.** Előzetesen fennálló vesebetegségben szenvedő, illetve a vesefunkciókat csökkentő gyógyszereket kapó betegek esetében a szövődmények kockázata fokozódhat. Hasmenés, illetve hányás kialakulása esetén gondot kell fordítani a betegek megfelelő hidráltságának fenntartására.

A forgalomba hozatalt követően a deferazirox-kezelés során előforduló metabolikus acidózisról számoltak be. Ezeknek a betegeknek a többsége vesekárosodásban, renalis tubulopathiában (Fanconi szindrómában) vagy hasmenésben, illetve olyan betegségben szenvedett, amelyben a sav-bázis egyensúly zavara ismert szövődmény. Ezeknél a betegcsoportoknál klinikailag indokolt esetben monitorozni kell a sav-bázis egyensúlyt. A deferazirox-kezelés abbahagyását kell mérlegelni azoknál a betegeknek, akiknél metabolikus acidózis alakul ki.

A forgalomba hozatalt követően a deferazirox-kezelésben részesülő betegeknek, elsősorban gyermekeknek beszámoltak súlyos renalis tubulopátia (Fanconi szindróma), illetve veseelégtelenség előfordulásáról, amelyek a hiperammonaemiás encephalopathia révén a tudatállapot változását idézték elő. Amennyiben a deferazirox-kezelés mellett mással nem magyarázható mentális állapotváltozás alakul ki, fontos, hogy felmerüljön a hiperammonaemiás encephalopathia lehetősége, és készüljön ammóniaszint-vizsgálat.

3. táblázat Dózismódosítás és a kezelés megszakítása a veseműködés monitorozása esetén

	Szérumkreatinin-szint		Kreatinin-clearance
A kezelés megkezdése előtt	kétszer (2 ×)	és	egyszer (1 ×)
Ellenjavallt			<60 ml/perc

Monitorozás			
- Első hónap a kezelés elkezdése vagy a dózis módosítása után (beleértve a gyógyszerforma-váltást is)	hetente	és	hetente
- Azt követően	havonként	és	havonként
A napi adag 7 mg/ttkg/nap-pal történő csökkentése (filmtabletta esetén), <i>ha az alábbi renalis paraméterek észlelhetők két, egymást követő kontrollvizsgálat alkalmával, és nem tulajdoníthatók más okoknak</i>			
Felnőttek	>33%-kal a kezelés előtti átlag felett	és	Az LLN* (<90 ml/perc) alá történő csökkenése
Gyermekek és serdülők	Nagyobb, mint az életkornak megfelelő ULN**	és/vagy	Az LLN* (<90 ml/perc) alá történő csökkenése
A dózis csökkentése után a kezelés megszakítása, ha			
Felnőttek, valamint gyermekek és serdülők	>33%-kal a kezelés előtti átlag felett marad	és/vagy	Az LLN* (<90 ml/perc) alá történő csökkenése
*LLN: a normálérték alsó határa (lower limit of the normal range) **ULN: a normálérték felső határa (upper limit of the normal range)			

Az egyéni klinikai körülményektől függően a kezelés újra elkezdhető.

A dózis csökkentése vagy az adagolás felfüggesztése is mérlegelhető, ha kóros értékek jelennek meg a renalis tubularis funkciót jelző markerek szintjében, és/vagy ha az klinikailag indokolt:

- Proteinuria (a kezelés elkezdése előtt, majd azt követően havonként vizsgálatot kell végezni).
- Glycosuria a nem cukorbetegknél, és alacsony kálium-, foszfát-, magnézium- vagy húgysavszint a szérumban, phosphaturia, aminoaciduria (szükség szerint monitorozni kell).
- Renalis tubulopathiát elsősorban adeferaziroxszal kezelt, béta-thalassaemiás gyermekeknél és serdülőknél jelentettek.

A betegeket nefrológushoz kell utalni, és további speciális vizsgálatok (például vesebiopszia) mérlegelhetők, ha a dóziscsökkentés és a kezelés megszakítása ellenére az alábbiak jelentkeznek:

- a szérumkreatinin-szint jelentősen emelkedett marad, és
- a vesefunkció egyéb markerében bekövetkező tartós eltérés (pl. proteinuria, Fanconi szindróma).

Májfunkció

A deferazirox-kezelésben részesülő betegeknél megfigyelték a májfunkciós laborvizsgálatok eredményeinek emelkedését. A forgalomba hozatalt követően májelégtelenség eseteit jelentették, ami néhány esetben halálos kimenetelű volt. A deferazirox-kezelésben részesülő betegeknél, különösen a gyermekeknél előfordulhatnak a hiperammonaemiás encephalopathia talaján kialakuló tudatállapot-változással járó súlyos formák is. Amennyiben a deferazirox-kezelés alatt mással nem magyarázható mentális állapotváltozás alakul ki, fontos, hogy felmerüljön a hiperammonaemiás encephalopathia lehetősége, és készüljön ammóniaszint-vizsgálat. Folyadékvesztéssel járó események (például hasmenés vagy hányás) esetén ügyelni kell a betegek megfelelő hidrálására, különösen akut megbetegedésben szenvedő gyermekek esetében. A májelégtelenségről szóló jelentések többsége olyan betegeket érintett, akiknek komoly betegségük volt, beleértve a korábbi májcirrhosist is. Ennek ellenére a deferazirox elősegítő vagy súlyosbító tényezőként játszott szerepe nem zárható ki (lásd 4.8 pont).

A kezelés megkezdése előtt, az első hónapban kéthetente és utána havonta a szérumtranszaminázok, bilirubin és alkalikus foszfátáz szintjének ellenőrzése javasolt. A szérumtranszamináz-szint más okkal nem magyarázható, tartós és progresszív emelkedése esetén a deferazirox-kezelést meg kell szakítani. A

kóros májfunkciós eredmények okának azonosítását követően, illetve ha a kóros értékek rendeződnek, megfontolható a kezelés körültekintő újraindítása alacsonyabb adaggal, és fokozatos dóziszemeléssel.

Adeferazirox alkalmazása nem javasolt súlyos májkárosodásban szenvedő (Child–Pugh-osztályozás szerinti C stádium) betegeknél (lásd 5.2 pont).

4. táblázat A javasolt biztonságossági monitorozás összegzése

Vizsgálat	Gyakoriság
Szérumkreatinin	A kezelés megkezdése előtt két alkalommal A kezelés első hónapjában, valamint a dózismódosítás (beleértve a gyógyszerforma-váltást is) utáni első hónap során hetente Később havonta
Kreatinin-clearance és/vagy cisztatin C-plazmaszint	A kezelés megkezdése előtt A kezelés első hónapjában, valamint a dózismódosítás (beleértve a gyógyszerforma-váltást is) utáni első hónap során hetente Később havonta
Proteinuria	A kezelés megkezdése előtt Később havonta
Renalis tubularis funkciók egyéb markerei (mint például: glycosuria nem cukorbetegknél és alacsony szérumkáliumszint, -foszfátszint, -magnéziumszint, illetve -húgysavszint,	Szükség szerint
Szérumtranszamináz, -bilirubin, alkalikus foszfátáz	A kezelés megkezdése előtt A kezelés első hónapjában kéthetente Később havonta
Hallás- és szemészeti vizsgálat	A kezelés megkezdése előtt Később évente
Testsúly, a testmagasság és a nemi érés	A kezelés megkezdése előtt Gyermekek esetében évente

Rövid életkilátású betegeknél (pl. nagy kockázatú myelodysplasiás szindróma), különösen, ha a társbetegségek megnövelhetik a nemkívánatos reakciók kockázatát, a deferazirox előnye korlátozott és kisebb lehet a kockázathoz képest. Ezért a deferazirox nem ajánlott ezen betegek esetében.

Idősek esetében körültekintőnek kell lenni a mellékhatások (különösen a hasmenés) magasabb előfordulási gyakorisága miatt.

A vértranszfúziótól nem függő talassaemia szindrómákban szenvedő gyermekek és serdülők esetében az adatok nagyon korlátozottak (lásd 5.1 pont). Következésképp gyermekek és serdülők esetében a deferazirox-kezelést a mellékhatások észlelése, és a vasterhelés követése érdekében szorosan monitorozni kell. Ezen felül, mielőtt a vértranszfúziótól nem függő talassaemia szindrómákban szenvedő, erősen vastúlterhelt gyermek- vagy serdülőkorú beteget deferaziroxszal kezeli, a kezelőorvosnak tisztában kell azzal lennie, hogy az ilyen betegeknél a hosszú távú kezelés következményei jelenleg nem ismertek.

Az emésztőrendszer betegségei

A deferaziroxot kapó betegeknél, köztük gyermekeknél és serdülőknél is beszámoltak a tápcsatorna felső szakaszán kialakuló fekélyről és vérzésről. Néhány betegnél multiplex fekélyeket észleltek (lásd 4.8 pont). Beszámoltak emésztőrendszeri perforációval szövődött fekélyek előfordulásáról. Emellett vannak halálos kimenetelű gastrointestinalis vérzésekről szóló beszámolók, főként olyan idős betegeknél, akik malignus haematológiai betegségben szenvedtek és/vagy a thrombocytaszámuk alacsony volt. A deferazirox-kezelés alatt az orvosoknak és a betegeknek is folyamatosan figyelniük kell a gastrointestinalis fekélyekre és vérzésre utaló jeleket és tüneteket, és ha súlyos emésztőrendszeri mellékhatás gyanúja áll fenn, azonnal további vizsgálatot és kezelést kell kezdeni. Elővigyázatosság szükséges az olyan betegeknél, akik a deferaziroxot olyan hatóanyagokkal szedik együtt, melyeknek ismert az ulcerogén potenciálja, például a nem szteroid gyulladáscsökkentők, a kortikoszteroidok vagy a szájon át alkalmazott biszfoszfonátok az antikoagulánsokat kapó és az olyan betegeknél, akiknek a thrombocytaszáma $50\,000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^9/\text{l}$) alatt van (lásd 4.5 pont).

Bőrbetegségek

A deferazirox-kezelés során bőrkiütések jelentkehetnek. A kiütések az esetek többségében spontán megszűnnek. Amennyiben szükségessé válik a kezelés megszakítása, a kiütés megszűnése után a kezelést újra lehet indítani, alacsonyabb adaggal és fokozatos dóziszemeléssel. Súlyos esetekben a kezelés újraindításakor egyidejűleg, rövid ideig orális szteroid-kezelést is lehet alkalmazni. Súlyos cutan mellékhatásokat, köztük Stevens–Johnson-szindrómát (SJS), toxicus epidermalis necrolyst (TEN) és eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakciót (DRESS) jelentettek, ami életveszélyes vagy halálos kimenetelű lehet. Ha valamilyen súlyos cutan mellékhatás gyanúja áll fenn, a deferazirox adását azonnal le kell állítani, és azt nem szabad újra elkezdni. A gyógyszerfelírás időpontjában a betegeket tájékoztatni kell a súlyos bőrreakciók okozta jelekről és tünetekről, és szorosan monitorozni kell őket.

Túlérzékenységi reakciók

A deferazirox-kezelésben részesülő betegeknél ritka esetekben beszámoltak súlyos túlérzékenységi reakciókról (például anafilaxiáról vagy angioödémáról), a reakciók az esetek többségében a kezelés megkezdését követő első hónapon belül jelentkeztek (lásd 4.8 pont). Amennyiben ilyen reakciók lépnek fel, a deferazirox-kezelést fel kell függeszteni, és a beteget megfelelő orvosi ellátásban kell részesíteni. Az anaphylaxiás shock kockázata miatt a deferaziroxot nem szabad újra elkezdni azoknál a betegeknél, akiknél túlérzékenységi reakciót tapasztaltak (lásd 4.3 pont).

Látás és hallás

Beszámoltak a hallószervet (halláscsökkenés) és a látószervet (lencsehomály) érintő zavarokról (lásd 4.8 pont). A kezelés megkezdése előtt, majd rendszeres időközönként (12 havonta) hallás- és szemészeti vizsgálat (beleértve a szemfenékvizsgálatot) elvégzése javasolt. Amennyiben a kezelés során bármilyen zavart észlelnek, megfontolandó az adag csökkentése vagy a kezelés megszakítása.

Vérképzőszervi betegségek

A deferaziroxszal kezelt betegeknél a forgalomba hozatalt követően leukopeniáról, thrombocytopeniáról vagy pancytopeniáról (illetve ezeknek a cytopeniáknak a súlyosbodásáról) és súlyosbodó anaemiáról számoltak be. A betegek többségének korábban olyan hematológiai betegség volt, mely gyakran csontvelő-elégtelenséggel jár. Mindazonáltal nem zárható ki, hogy a kezelés hozzájárul vagy súlyosbítja ezt az állapotot. Azoknál a betegeknél, akiknél tisztázatlan eredetű cytopenia alakul ki, mérlegelni kell a kezelés megszakítását.

További szempontok

A szérumszintet havonta javasolt ellenőrizni a kezelésre adott válasz értékelése és a túlzott kelátképzés elkerülése céljából (lásd 4.2 pont). A dózis csökkentése vagy a vese- és májfunkció és a szérumszint szorosabb monitorozása javasolt a nagyobb dózissal végzett kezelési periódusok alatt, valamint akkor, amikor a szérumszint közel van a kitűzött tartományhoz. Amennyiben a szérumszint következetesen alacsonyabb, mint 500 mikrogramm/l (vértranszfúziók okozta vastúlterhelésben) vagy alacsonyabb mint 300 mikrogramm/l (vértranszfúziótól nem függő thalassaemia szindrómákban), megfontolandó a kezelés megszakítása.

A szérumb kreatinin- és szérumb ferritinszint, valamint a szérumb transzamináz-szintek ellenőrzéseinek eredményeit fel kell jegyezni, és rendszeresen értékelni kell a változás jellegét.

Két klinikai vizsgálatban a legfeljebb 5 évig tartó deferazirox-kezelés nem befolyásolta a kezelt gyermekek növekedését és nemi érését (lásd 4.8 pont). Mindamellet általános óvintézkedésként, a transzfúziós vastúlterhelés miatt kezelt gyermekek gondozása során a kezelés előtt és rendszeres időközönként (12 havonta) javasolt ellenőrizni a testsúlyt, a testmagasságot és a nemi érést.

A szív működés rendellenességei a súlyos vastúlterhelés ismert szövődményei. Hosszú távú deferazirox-kezelés esetén a súlyos vastúlterhelésben szenvedő betegeknél monitorozni kell a szív működést.

Segédanyagok

A Deferasirox Accord laktózt tartalmaz. A ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban szenvedő betegek a készítményt nem szedhetik.

A Deferasirox Accord kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

A Deferasirox Accord ricinusolajat tartalmaz. A készítmény gyomorpanaszokat és hasmenést okozhat.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A deferazirox biztonságossága egyéb vaskelátorokkal kombinációban alkalmazva nem bizonyított, ezért nem alkalmazható egyéb vaskelátor-kezeléssel kombinációban (lásd 4.3 pont).

Kölsönhatás étellel

A deferazirox filmtabletta C_{max} -értéke emelkedett (29%-kal) a magas zsírtartalmú étkezés során történő bevétellel. A deferazirox filmtabletta bevehető éhgyomorra vagy könnyű étkezés közben, lehetőleg minden nap azonos időpontban (lásd 4.2 és 5.2 pont).

A deferazirox szisztémás expozícióját vélhetőleg csökkentő szerek

A deferazirox metabolizmusa az UGT-enzimektől függ. Egy egészséges önkéntesekkel végzett vizsgálatban a deferazirox (egyetlen 30 mg/ttkg-os adag, diszpergálódó tablettá formájában) és az erős UGT-induktor rifampicin (napi 600 mg-os ismételt dózis) együttes alkalmazása a deferazirox-expozíció 44%-os csökkenését eredményezte (90%-os CI: 37%-51%). Ezért a deferazirox és az erős UGT-induktorok (pl. rifampicin, karbamazepin, fenitoin, fenobarbitál, ritonavir) egyidejű alkalmazása a deferazirox hatásosságának csökkenését eredményezheti. Ilyen kombinációs kezelés során és után monitorozni kell a beteg szérumb ferritinszintjét, és a deferazirox adagját szükség szerint módosítani kell.

Az enterohepatikus körforgás mértékének megállapítására irányuló mechanisztikus vizsgálatban a kolesztiramin szignifikánsan csökkentette a deferazirox-expozíciót (lásd 5.2 pont).

Kölsönhatás midazolámmal és más, a CYP3A4-en keresztül metabolizálódó anyagokkal

Egy egészséges önkénteseken végzett vizsgálatban a deferazirox diszpergálódó tablettá és a midazolám (egy CYP3A4-tesztsubsztrát) együttes alkalmazása a midazolám-expozíció 17%-os csökkenését eredményezte (90%-os CI: 8%-26%). Klinikai körülmények között ez a hatás még kifejezettebb lehet. Ezért a hatékonyság csökkenésének lehetősége miatt körültekintően kell eljárni, ha a deferaziroxot a CYP3A4-en keresztül metabolizálódó hatóanyagokkal kombinálják (pl. ciklosporin, szimvasztatin, hormonális fogamzásgátló szerek, bepridil, ergotamin).

Kölcsönhatás repagliniddal és más, a CYP2C8-on keresztül metabolizálódó anyagokkal

Egy egészséges önkéntesekkel végzett vizsgálatban, a deferazirox, mint mérsékelt CYP2C8-gátló (30 mg/ttkg/nap, diszpergálódó tablettá formájában), és a CYP2C8 szubsztrátjának a repaglinidnek egyetlen 0,5 mg-os dózisban történő együttes alkalmazása a repaglinid AUC-értékének 2,3-szeresére (90%-os CI [2,03-2,63]) és C_{max} -érték 1,6-szeresére (90%-os CI [1,42-1,84]) történő emelkedését eredményezte. Mivel 0,5 mg repaglinidnél magasabb dózis esetén kölcsönhatást nem vizsgáltak, a deferazirox repagliniddal történő együtt adását kerülni kell. Amennyiben az együtt adás elkerülhetetlen, gondos klinikai követés és vércukorszint-ellenőrzés szükséges (lásd 4.4 pont). Nem zárható ki gyógyszerkölcsönhatás a deferazirox és más CYP2C8-szubsztrátok (pl. paklitaxel) között.

Kölcsönhatás teofillinnel és más, a CYP1A2-n keresztül metabolizálódó anyagokkal

Egy egészséges önkéntesekkel végzett vizsgálatban a deferazirox, mint CYP1A2-gátló (30 mg/ttkg/nap ismételt adagja, diszpergálódó tablettá formájában) és a CYP1A2-szubsztrát teofillin (egyszeri, 120 mg-os dózis) együttes alkalmazása a teofillin AUC-értékének 84%-os emelkedését eredményezte (90%-os CI: 73%-95%). Az egyszeri adag C_{max} -értéke változatlan volt, de tartós adagolás mellett a teofillin C_{max} -értékének emelkedése várható. Ezért a deferazirox teofillinnel történő együtt adása nem javasolt. A deferazirox és a teofillin együttes alkalmazásakor mérlegelni kell a teofillin-koncentráció monitorozását és a teofillin dózisének a csökkentését. A deferazirox és más CYP1A2-szubsztrátok közötti interakció nem zárható ki. Az elsősorban a CYP1A2 által metabolizált, valamint a szűk terápiás indexű hatóanyagok (pl. klozapin, tizanidin) esetén ugyanazok a javaslatok alkalmazandók, mint a teofillin esetén.

További információk

Nem végeztek szabályos vizsgálatokat a deferazirox és az alumíniumtartalmú savkötő készítmények egyidejű alkalmazására vonatkozóan. Bár a deferazirox affinitása az alumíniumhoz kisebb, mint a vashoz, a deferaziroxot nem javasolt alumíniumtartalmú savkötő készítményekkel együtt szedni.

A deferazirox közismerten ulcerogén potenciállal rendelkező hatóanyagokkal, mint például nem szteroid gyulladáscsökkentőkkel (beleértve a nagy dózisban adott acetilszalicilsavat is), kortikoszteroidokkal vagy szájon át alkalmazott biszfoszfonátokkal történő egyidejű alkalmazása növelheti a gastrointestinalis toxicitás kockázatát (lásd 4.4 pont). A deferazirox antikoagulánsokkal történő együttadása fokozhatja a gastrointestinalis vérzés kockázatát. A deferazirox ezen hatóanyagokkal történő kombinációjakor szoros klinikai ellenőrzés szükséges.

A deferazirox és a buszulfán egyidejű alkalmazása a buszulfán-expozíció növekedéséhez (görbe alatti terület, AUC) vezetett, de a kölcsönhatás mechanizmusa jelenleg még nem ismert. Amennyiben lehetséges, az esetleges dózismódosítás érdekében el kell végezni a buszulfán teszt dózisének farmakokinetikai értékelését (AUC, clearance).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A deferazirox terhesség során történő alkalmazására vonatkozóan nem állnak rendelkezésre klinikai adatok. Állatkísérletek során bizonyos mértékű reproduktív toxicitást igazoltak az anya számára toxikus szintek mellett (lásd 5.3 pont). Embernél a potenciális kockázat nem ismert.

Elővigyázatosságból a Deferasirox Accord alkalmazása terhességben csak akkor javasolt, ha egyértelműen szükséges.

A Deferasirox Accord csökkentheti a hormonális fogamzásgátlók hatékonyságát (lásd 4.5 pont). A fogamzóképes nőknek javasolt, hogy a Deferasirox Accord alkalmazásakor kiegészítő vagy alternatív, nem hormonális fogamzásgátló módszereket alkalmazzanak.

Szoptatás

Állatkísérletekben a deferazirox gyorsan és nagymértékben kiválasztódott az anyatejbe. Nem figyeltek meg utódokra gyakorolt hatásokat. Nem ismert, hogy a deferazirox kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Deferasirox Accord-kezelés mellett nem javasolt a szoptatás.

Termékenység

Nem állnak rendelkezésre termékenységre vonatkozó humán adatok. Állatoknál nem figyeltek meg a hímek vagy nőtények termékenységére gyakorolt nemkívánatos hatásokat (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Deferasirox Accord kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Azon betegek számára, akiknél nem gyakori mellékhatásként szédülés jelentkezik, körültekintés javasolt gépjárművezetés, illetve gépek kezelése esetén (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A felnőtt, valamint a pediátriai betegek hosszú távú, a deferazirox diszpergálódó tablettával lefolytatott klinikai vizsgálatok során végzett kezelések kapcsán leggyakrabban jelentett mellékhatások többek között az emésztőrendszeri zavarok (elsősorban hányinger, hányás, hasmenés vagy hasfájás), valamint a bőrkiütés. Hasmenésről gyakrabban számoltak be a 2-5 éves kor közötti gyermekeknél és időseknél. Ezek a mellékhatások dóziszfüggők, rendszerint enyhék vagy közepesen súlyosak, általában átmenetiek, és rendszerint a kezelés folytatása esetén is rendeződnek.

A klinikai vizsgálatok alatt a szérumkreatinin-szint dóziszfüggő emelkedése fordult elő a betegek megközelítőleg 36%-ánál, mindazonáltal a legtöbb a normál tartományon belül maradt. A kezelés első éve alatt mind a gyermekgyógyászati, mind a felnőtt, béta-thalassaemiában és vastúlterhelésben szenvedő betegeknél az átlagos kreatinin-clearance csökkenését figyelték meg, de bizonyíték van arra, hogy a kezelés későbbi éveiben ez nem csökken tovább. A hepaticus transzaminázok szintjének emelkedéséről számoltak be. A renalis és hepaticus paraméterek tervezett biztonságossági monitorozása javasolt. A hallást (csökkent hallás) és a látást érintő zavarok (lencsehomály) nem gyakoriak, és az évenkénti vizsgálatuk szintén javasolt (lásd 4.4 pont).

A deferazirox alkalmazása mellett súlyos cutan mellékhatásokat, köztük Stevens–Johnson-szindrómát (SJS), toxicus epidermalis necrolysis (TEN) és eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakciót (DRESS) jelentettek (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások az alábbi táblázatban a következő kategóriák szerint vannak felsorolva: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$); nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

5. táblázat: Mellékhatások

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Nem ismert:	Pancytopenia ¹ , thrombocytopenia ¹ , súlyosbodó anaemia ¹ , neutropenia ¹
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
Nem ismert:	Túlérzékenységi reakciók (beleértve az anafilaxiás reakciókat és az angioödémát is) ¹
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Nem ismert:	Metabolikus acidózis ¹
Pszichiátriai kórképek	
Nem gyakori:	Szorongás, alvászavar
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori:	Fejfájás
Nem gyakori:	Szédülés

Szembetegségek és szemészeti tünetek

Nem gyakori: Szürkehályog, maculopathia

Ritka: Látóideggyulladás

A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei

Nem gyakori: Sükettség

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Nem gyakori: Laryngealis fájdalom

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: Hasmenés, székrekedés, hányás, hányinger, hasfájás, haspuffadás, dyspepsia

Nem gyakori: Gastrointestinalis vérzés, gyomorfekély (köztük multiplex fekélyek is), nyombélfekély, gastritis

Ritka: Oesophagitis

Nem ismert: Emésztőrendszeri perforáció¹, akut pancreatitis¹

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

Gyakori: Emelkedett transzaminázszintek

Nem gyakori: Hepatitis, cholelithiasis

Nem ismert: Májelégtelenség^{1,2}

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Gyakori: Kiütés, viszketés

Nem gyakori: Pigmentációs zavarok

Ritka: Eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS)

Nem ismert: Stevens–Johnson-szindróma¹, túlérzékenységi vasculitis¹, urticaria¹, erythema multiforme¹, alopecia¹, toxikus epidermalis necrolysis (TEN)¹

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek

Nagyon gyakori: Kreatininszint-emelkedés a vérben

Gyakori: Proteinuria

Nem gyakori: Renalis tubularis betegség² (szerzett Fanconi-szindróma), glycosuria

Nem ismert: Akut veseelégtelenség^{1,2}, tubulointerstitialis nephritis¹, nephrolithiasis¹, renalis tubularis necrosis¹

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Nem gyakori: Pyrexia, ödéma, fáradékonyság

¹ Forgalomba hozatal után jelentett mellékhatások. Ezek spontán jelentésekből származnak, amelyeknél nem minden esetben van mód a gyakoriság, valamint a gyógyszer alkalmazásával való okozati összefüggés megbízható megállapítására.

² Beszámoltak hiperammonaemiás encephalopathia talaján kialakuló tudatállapot-változással járó súlyos formákról is.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

A betegek körülbelül 2%-ánál számoltak be epekövességről vagy azzal kapcsolatos epebántalmakról. A hepaticus transzaminázok szintjének emelkedését a betegek 2%-ánál jelentették gyógyszer mellékhatásként. A normálérték felső határának tízszeresét meghaladó mértékű, hepatitisre utaló transzaminázszint-emelkedés nem gyakran fordult elő (0,3%). A forgalomba hozatalt követően májelégtelenségről számoltak be a deferazirox diszpergálódó tablettá gyógyszerformájával kapcsolatban, ami esetenként halálos kimenetelű volt, főként májcirrhosisban szenvedő betegeknél (lásd 4.4 pont). A forgalomba hozatalt követően metabolikus acidózisról számoltak be. Ezeknek a betegeknél a többsége vesekárosodásban, renalis tubulopathiában (Fanconi-szindrómában) vagy hasmenésben, illetve olyan betegségben szenvedett, amelyben a sav-bázis egyensúly zavara ismert szövődmény (lásd 4.4 pont). Súlyos akut pancreatitis eseteit észlelték, dokumentált biliaris alapbetegségek nélkül. Más vaskelátoros kezelésekhez hasonlóan a deferaziroxszal kezelt betegeknél nem gyakran megfigyeltek magas hangfrekvenciákat érintő halláscsökkenést és lencsehomályt (korai szürkehályog) (lásd 4.4 pont).

Kreatinin-clearance a transzfúzió okozta vastűlterhelés esetén

Két randomizált és négy, nyílt elrendezésű, legfeljebb 5 éves időtartamú vizsgálat 2102 felnőtt és gyermekgyógyászati, béta-thalassaemiában és vastűlterhelésben szenvedő, deferazirox diszpergálódó tablettával kezelt betegnek retrospektív metaanalízisében a kezelés első éve alatt a kreatinin-clearance átlagos csökkenése 13,2% volt a felnőtt betegeknél (95%-os CI: -14,4% – -12,1%; n = 935), és 9,9% volt (95%-os CI: -11,1% – -8,6%; n = 1142) a gyermekek és serdűlők esetében. Kétszázötven olyan betegnél, akit legfeljebb 5 évig követtek, nem észlelték az átlagos kreatinin-clearance szintjének további csökkenését.

A vértranszfúziótól nem függő thalassaemia szindrómákban szenvedő betegeknél végzett klinikai vizsgálat

Egy 1 éves vizsgálatban a vértranszfúziótól nem függő thalassaemia-szindrómákban és a vastűlterhelésben szenvedő betegeknél (diszpergálódó tableta, napi 10 mg/ttkg-os dózisban) a hasmenés (9,1%), a bőrküítés (9,1%) és a hányinger (7,3%) volt a leggyakoribb, a vizsgált gyógyszerrel összefüggő nemkívánatos reakció. A betegek 5,5%-ánál kóros szérumkreatinin-szintről és 1,8%-ánál kóros kreatinin-clearance-értékről számoltak be. A hepaticus transzaminázoknak a kiindulási érték 2-szeresét és a normálérték felső határának 5-szörösét meghaladó emelkedéséről a betegek 1,8%-ánál számoltak be.

Gyermekek és serdűlők

Két klinikai vizsgálatban a legfeljebb 5 évig tartó deferazirox-kezelés nem befolyásolta a kezelt gyermekek növekedését és nemi érését (lásd 4.4 pont).

A 2-5 éves gyermekeknél gyakrabban számoltak be hasmenésről, mint az idősebb betegeknél. Renalis tubulopathiáról elsősorban a béta-thalassaemiás, deferaziroxszal kezelt gyermekek és serdűlők esetén számoltak be. A forgalomba hozatalt követő jelentésekben nagy százalékban fordult elő gyermekeknél a Fanconi-szindrómával összefüggésbe hozható metabolikus acidózis.

Akut pancreatitist jelentettek, főként gyermekeknél és serdűlőknél.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Tűladagolás

Az akut túlادagolás korai tünetei az emésztőrendszeri hatások, például a hasi fájdalom, a hasmenés, a hányinger és a hányás. Máj- és vesebetegségekről számoltak be, beleértve a májenzimek és a kreatininszint emelkedésével járó eseteket is, amelyek a kezelés abbahagyása után rendeződtek. Egy tévedésből beadott, egyszeri 90 mg/ttkg-os adag Fanconi-szindrómához vezetett, ami a kezelés után megszűnt.

A deferaziroxnak nincs specifikus antidotuma. A túlادagolás kezelésére szolgáló standard eljárások alkalmazása, valamint a tüneti kezelés indokolt lehet, az orvos megítélése szerint.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Vaskelátképző anyagok, ATC kód: V03AC03

Hatásmechanizmus

A deferazirox egy orálisan aktív kelátor, amely nagymértékben szelektív a vas(III)-ra. Ez egy háromfogú ligand, amely nagy affinitással, 2:1 arányban köti meg a vasat. A deferazirox elősegíti a vas kiválasztását, elsősorban a székletbe. A deferazirox alacsony affinitással köti meg a cinket és a

rezet, és nem okozza ezen fémek tartósan alacsony szintjét a szérumban.

Farmakodinámiás hatások

Vastúlterhelt felnőtt thalassaemiás betegek bevonásával végeztek egy, a vas-egyensúlyt tanulmányozó metabolikus vizsgálatot, melyben a deferazirox 10, 20, illetve 40 mg/ttkg napi adagban (diszpergálódó tabletták formájában) 0,119; 0,329; illetve 0,445 mg Fe/testtömegkilogramm/nap mértékű átlagos nettó vaskiválasztást indukált.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A klinikai hatásossági vizsgálatokat a deferazirox diszpergálódó tablettával végezték.

A deferaziroxot 411 felnőtt (életkor: ≥ 16 év), valamint 292 gyermek és serdülő (életkor: 2 és < 16 év között) betegnél vizsgálták, akik vértranszfúzió okozta krónikus vastúlterhelésben szenvedtek. A gyermekek közül 52 volt 2-5 éves korú. A transzfúziót igénylő alapbetegségek többek között a következők voltak: béta-thalassaemia, sarlósejtes anaemia és egyéb veleszületett és szerzett anaemiák (myelodysplasiás szindrómák, Diamond-Blackfan-szindróma, aplasticus anaemia és egyéb, nagyon ritka anaemiák).

A gyakran transzfundált béta-thalassaemiás felnőttek, valamint gyermekek és serdülők deferazirox diszpergálódó tabletták gyógyszerformával történő kezelése egy éven keresztül, napi 20, illetve 30 mg/ttkg adaggal a szervezet teljes vastartalmára utaló paraméterek csökkenését eredményezte. A máj vastartalmának csökkenése átlagosan körülbelül -0,4, illetve -8,9 mg Fe/g máj (biopszia száraz tömege) volt, míg a szérumferritinszint átlagosan körülbelül -36, illetve -926 mikrogramm/l-rel csökkent. Ugyanezen adagok mellett a vaskiválasztás és a vasbevitel aránya 1,02 (ami a vasháztartás nettó egyensúlyára utal), illetve 1,67 (ami nettó vaskiválasztásra utal) volt. A deferazirox hasonló terápiás választ indukált más típusú anaemiában szenvedő, vastúlterhelt betegek esetében. A transzfúzióban vagy vércserében nem gyakran részesülő betegeknek 1 éven keresztül adott napi 10 mg/ttkg adag (diszpergálódó tabletták formájában) mellett állandó szinten maradt a máj vastartalma és a szérumferritin szintje, és ezen kezelés a vasháztartás nettó egyensúlyának kialakulását indukálta. A szérumferritinszint a havi ellenőrzések során a máj vaskoncentrációjának változásait tükrözte, ami arra utal, hogy a szérumferritinszint trendjének követése alkalmas a kezelésre adott válasz monitorozására. Az MR-vizsgálatokra vonatkozó korlátozott klinikai adatok (29, kiinduláskor szabályos szív működésű beteg) arra utalnak, hogy az 1 éven keresztül alkalmazott deferazirox 10-30 mg/ttkg/nap adagban (diszpergálódó tabletták formájában) csökkentheti a szív vastartalmát is (az MRI T2*-értéke átlagosan 18,3 ms-ról 23,0 ms-ra nőtt).

Az 586 béta-thalassaemiában, illetve transzfúziós vastúlterhelésben szenvedő beteg bevonásával végzett kulcsfontosságú összehasonlító vizsgálat fő analízise nem igazolta a „nem rosszabb, mint” hipotézist a deferazirox diszpergálódó tabletták esetén a deferoxaminhoz viszonyítva, a teljes betegmintában. A vizsgálat post-hoc elemzése arra utalt, hogy a betegek azon alcsoportjában, akiknél a máj vaskoncentrációja ≥ 7 mg Fe/g száraz tömeg volt és deferazirox diszpergálódó tabletták (20, illetve 30 mg/ttkg) vagy deferoxamin (35 mg/ttkg – ≥ 50 mg/ttkg) kezelést kaptak, a non-inferioritási kritériumok teljesültek. Ugyanakkor azon betegeknél, akiknek a máj vaskoncentrációja < 7 mg Fe/g száraz tömeg volt és deferazirox diszpergálódó tabletták (5, illetve 10 mg/ttkg) vagy deferoxamin (20-35 mg/ttkg) kezelést kaptak, a non-inferioritást nem lehetett megállapítani a két kelátor adagolásának eltérése miatt. Ezen eltérés abból adódott, hogy a deferoxamint kapó betegek a vizsgálat előtt alkalmazott adag szedését folytathatták, akkor is ha az meghaladta a protokollban meghatározott adagot. Ebben a kulcsfontosságú vizsgálatban 56, hat éven aluli beteg vett részt, közülük 28-an kaptak deferazirox diszpergálódó tablettát.

A preklinikai és klinikai vizsgálatok alapján úgy tűnt, hogy a deferazirox diszpergálódó tabletták aktivitása elérheti a deferoxaminét, ha 2:1 arányú adagolást alkalmaznak (tehát a deferazirox diszpergálódó tabletták adagja számszerűleg fele a deferoxamin adagjának). A deferazirox filmtabletták esetén 3:1 arányú dózisarány mérlegelhető (azaz egy olyan deferazirox filmtabletták dózisa, ami számszerűen egyharmada a deferoxamin dózisa). Ezen adagolási ajánlást azonban a klinikai vizsgálatokban nem értékelték prospektív módon.

Ezenkívül, azoknál a betegeknél, akik sarlósejtes vagy különféle ritka anaemiában szenvedtek, és akiknek a májában a vaskoncentráció ≥ 7 mg Fe/g száraz tömeg volt, a deferazirox diszpergálódó tabletta 20, illetve 30 mg/ttkg-ig terjedő adagokban a máj vaskoncentrációjának és a szérumszintjének hasonló mértékű csökkenését érte el, mint a béta-thalassaemiás betegeknél.

Egy 5 éves obszervációs vizsgálatban, amelyben 267, (a beválogatáskor) 2 - < 6 éves, transzfúziós haemosiderosisban szenvedő gyermek kapott deferaziroxot, a deferazirox biztonságossági és tolerabilitási profiljában nem volt klinikailag jelentős különbség a 2 - < 6 éves gyermekeknek az összes felnőttöz, valamint az idősebb gyermekekhez és serdülőkhöz képest, beleértve a szérumszint $> 33\%$ -os, és a normálérték felső határa fölé történő emelkedését legalább két, egymást követő alkalommal (3,1%), valamint az alanin-aminotranszferáz-szintnek (ALAT, SGPT) a normálérték felső határának 5-szöröse fölé történő emelkedését is (4,3%). Az ALAT egyszeri emelkedéséről a vizsgálatban végig résztvevő 145 beteg 20,0%-ánál, az aszprát-aminotranszferáz egyszeri emelkedéséről 8,3%-ánál számoltak be.

Egy, a deferazirox filmtabletta és deferazirox diszpergálódó tabletta biztonságosságát értékelő vizsgálatban 173, vértranszfúziótól függő talassaemia szindrómában vagy myelodysplasiás szindrómában szenvedő felnőttet, valamint gyermeket és serdülőt kezeltek 24 hétig. A filmtabletta és a diszpergálódó tabletta biztonságossági profilját hasonlónak találták.

A vértranszfúziótól nem függő talassaemia-szindrómákban és vastűlterhelésben szenvedő betegeknél a deferazirox diszpergálódó tablettával történő kezelést egy 1 évig tartó, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálattal értékelték. A vizsgálat két különböző, deferazirox diszpergálódó tablettát alkalmazó kezelési séma (a kezdő dózisok 5, illetve 10 mg/ttkg/nap, mindkét karon 55 beteggel), illetve a megfelelő placebo (56 beteg) hatásosságát hasonlította össze. A vizsgálatba 145 felnőtt és 21 gyermek vagy serdülő beteg került bevonásra. Az elsődleges hatásossági paraméter a máj vaskoncentrációjának (LIC) a kiindulási szintől való változása volt, 12 hónapos kezelést követően. A másodlagos hatásossági paraméterek egyike a szérumszint változása volt a kiindulási érték és a negyedik negyed között. 10 mg/ttkg/nap kezdődózis mellett a deferazirox diszpergálódó tabletta a szervezet teljes vasszintje indikátorainak csökkenéséhez vezetett. A máj vaskoncentrációja átlagosan 3,80 mg Fe/g száraz tömeggel csökkent a deferazirox diszpergálódó tablettával kezelt betegeknél (10 mg/ttkg/nap kezdő dózis) és 0,38 mg Fe/g száraz tömeggel nőtt a placeboval kezelt betegeknél ($p < 0,001$). A szérumszint 222,0 mikrogramm/l-rel csökkent a deferazirox diszpergálódó tablettával kezelt betegeknél (10 mg/ttkg/nap kezdő dózis) és 115 mikrogramm/l-rel nőtt a placeboval kezelt betegeknél ($p < 0,001$).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A deferazirox filmtabletta biohasznosulása nagyobb, mint a deferazirox diszpergálódó tabletta formáé. A hatáserősség módosítás után a filmtabletta gyógyszerforma (360 mg-os hatáserősség) az éhomi állapotban mért átlagos plazmakoncentráció-idő görbe alatti terület (AUC) tekintetében egyenértékű volt a deferazirox diszpergálódó tablettával (500 mg-os hatáserősség). A C_{max} 30%-kal növekedett (90%-os CI: 20,3% - 40,0%), ugyanakkor a klinikai expozíció/válaszreakció analízis nem bizonyított az ilyen jellegű emelkedésre utaló, klinikailag jelentős hatást.

Felszívódás

A deferazirox (diszpergálódó tabletta gyógyszerforma) orális adagolását követően a maximális plazmakoncentráció kialakulásáig eltelt idő (t_{max}) mediánértéke körülbelül 1,5-4 óra. A deferazirox (diszpergálódó tabletta gyógyszerforma) abszolút biohasznosulása (AUC) körülbelül 70%-a az intravénás adagénak. A filmtabletta gyógyszerforma abszolút biohasznosulását nem határozták meg. A deferazirox filmtabletta biohasznosulása 36%-kal magasabb volt, mint a diszpergálódó tablettáé.

Egy, a táplálék hatását értékelő vizsgálat, amelyben filmtablettát adtak egészséges önkénteseknek éhomi körülmények között, alacsony zsírtartalmú (a zsírtartalom a bevitt kalória <10%-a) vagy magas zsírtartalmú (a zsírtartalom a bevitt kalória >50%-a) étel mellett, azt mutatta, hogy az alacsony zsírtartalmú étkezés után kissé csökkent az AUC (11%-al) és a C_{max} (16%-kal). Magas zsírtartalmú

étkezés után az AUC 18%-kal, a C_{max} pedig 29%-kal emelkedett. A C_{max} -értékben a gyógyszerforma miatt, valamint a magas zsírtartalmú étkezés miatt bekövetkező változás additív lehet, ezért javasolt, hogy a filmtablettát vagy éhgyomorral vagy könnyű étkezés közben kell bevenni.

Eloszlás

A deferazirox nagymértékben (99%) kötődik a plazmafehérjékhez, csaknem kizárólag szérumalbuminhoz, és felnőtteknél a megoszlási térfogata kicsi, körülbelül 14 liter.

Biotranszformáció

A deferazirox elsődleges metabolikus útvonala a glükuronidáció, melyet biliaris kiválasztás követ. A belekben a glükuronidált metabolitok dekonjugációja, majd újrafelszívódása (enterohepatikus körforgás) valószínűsíthető: egy egészséges önkéntesekkel végzett vizsgálatban egyetlen adag deferazirox után kolesztiramin adása a deferazirox-expozíció (AUC) 45%-os csökkenését eredményezte.

A deferazirox glükuronidációját elsősorban az UGT1A1, és kisebb mértékben az UGT1A3 végzi. A deferazirox CYP450 által katalizált (oxidatív) metabolizmusa embereknél kismértékűnek tűnik (körülbelül 8%). *In vitro* nem figyelték meg a deferazirox metabolizmusának hidroxürea általi gátlását.

Elimináció

A deferazirox és metabolitjai elsősorban a székletbe választódnak ki (a bevitt adag 84%-a). A renális kiválasztódás a deferazirox és metabolitjai esetében minimális mértékű (a bevitt adag 8%-a). Az átlagos eliminációs felezési idő ($t_{1/2}$) 8 és 16 óra közötti. A deferazirox biliaris kiválasztásában szerepet játszik az MRP2- és MXR- (BCRP) transzporter.

Linearitás/nem-linearitás

A deferazirox C_{max} - és AUC_{0-24h} -értéke dinamikus egyensúlyi állapotban a dózissal megközelítőleg lineárisan növekedett. Többszörös adagolás esetén az expozíció 1,3-2,3 értékű akkumulációs faktorrally növekedett.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Idősek (65 éves vagy annál idősebb betegek) körében nem vizsgálták a deferazirox farmakokinetikáját.

Vese- vagy májbetegség

Nem vizsgálták a deferazirox farmakokinetikáját károsodott veseműködésű betegeknél. A deferazirox farmakokinetikáját nem befolyásolta a máj transzaminázainak a normáltartomány felső határának ötszöröséig terjedő emelkedése.

Egy klinikai vizsgálatban, ahol a deferazirox diszpergálódó tablettát egyszeri 20 mg/ttkg-os adagját alkalmazták, az átlagos expozíció 16%-kal emelkedett az enyhe májbetegségben (Child–Pugh osztályozás szerinti A stádium), és 76%-kal a közepesen súlyos májbetegségben szenvedőknél (Child–Pugh osztályozás szerinti B stádium), az ép májfunkciójú alanyokhoz képest. A deferazirox átlagos C_{max} -értéke 22%-kal emelkedett az enyhe vagy közepesen súlyos májbetegségben szenvedőknél. Egy súlyos májbetegségben (Child–Pugh osztályozás szerinti C stádium) szenvedő beteg esetében az expozíció 2,8-szeresére emelkedett (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Nem

Nők esetében mérsékelten alacsonyabb a deferazirox látszólagos clearance-értéke (17,5%-kal), mint a férfiaknál. Ennek várhatóan nincs klinikai következménye, mivel az adagolást a terápiás válasz függvényében személyre szabottan kell meghatározni.

Gyermekek és serdülők

Serdülők (12 – ≤ 17 év), illetve gyermekek (2 – < 12 év) esetében a deferazirox egyszeri és ismételt adagolását követően kisebb volt a teljes expozíciós idő, mint felnőtteknél. 6 évesnél fiatalabb gyermekeknél az expozíció körülbelül 50%-kal alacsonyabb volt, mint felnőtteknél. Ennek várhatóan nincs klinikai következménye, mivel az adagolást a terápiás válasz függvényében személyre szabottan kell meghatározni.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. A legfontosabb hatások a vesetoxicitás és a lencsehomály (szürkehályog) voltak. Hasonló eredményeket figyeltek meg újszülött és fiatal állatoknál. A vesetoxicitást elsősorban a vasmegvonás következményének tartják a korábban vastúlterhelésben nem szenvedő állatoknál.

Az *in vitro* genotoxicitási vizsgálatok negatív eredményt adtak (Ames-teszt, kromoszómaaberrációs teszt), míg halálos adaggal kezelt, nem vastúlterhelt patkányoknál *in vivo* a deferazirox micronucleusok képződését okozta a csontvelőben, de a májban nem. Vassal terhelt patkányoknál ilyen hatásokat nem figyeltek meg. A deferazirox nem volt karcinogén egy patkányokkal végzett 2 éves, valamint egy p53+/- heterozigóta transzgenikus egerekkel végzett 6 hónapos vizsgálat alapján.

A reprodukciós toxicitási potenciált patkányokon és nyulakon vizsgálták. A deferazirox nem teratogén, de növelte a csontrendszeret érintő variációk, valamint a halvaszületett utódok gyakoriságát patkányoknál, a nem vastúlterhelt anya számára súlyosan toxikus, nagy adagok mellett. A deferazirox nem gyakorolt egyéb hatást a termékenységre vagy a szaporodásra.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag:

Mikrokristályos cellulóz
Kroszkarmellóz-nátrium
Alacsony szubsztituált hidroxipropil-cellulóz
Povidon
Poloxamer
Laktóz-monohidrát
Vízmentes koloid szilikagél
Nátrium sztearil fumarát
Hidrogénezett ricinusolaj

Bevonóanyag:

Hipromellóz (E464)
Propilén-glikol (E1520)
Talkum (E553b)
Sárga vasoxid (E172)
Titán-dioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

PVC/PE/PVdC-alumínium buborékcsomagolás.

Deferasirox Accord 90 mg filmtabletta és Deferasirox Accord 180 mg filmtabletta

Az egységcsomagolás 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1 vagy 90 x 1 filmtablettát tartalmaz.

Deferasirox Accord 360 mg filmtabletta

Az egységcsomagolás 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 90 x 1 vagy 300 x 1 filmtablettát tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Deferasirox Accord 90 mg filmtabletta

EU/1/19/1412/001

EU/1/19/1412/002

EU/1/19/1412/003

EU/1/19/1412/004

Deferasirox Accord 180 mg filmtabletta

EU/1/19/1412/005

EU/1/19/1412/006

EU/1/19/1412/007

EU/1/19/1412/008

Deferasirox Accord 360 mg filmtabletta

EU/1/19/1412/009

EU/1/19/1412/010

EU/1/19/1412/011

EU/1/19/1412/012

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2020. január 9.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Accord Healthcare Polska Sp.z.o.o.
Ul. Lutomierska 50,
96-200, Pabianice, Lengyelország

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

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja minden tagállamban működő felügyeleti programjának eredményeiről tájékoztatja az Európai Gyógyszerügynökséget és a CHMP-t.

A jogszabályi követelményeknek megfelelően a következő súlyos mellékhatásokra vonatkozó

jelentéseket sürgősen továbbítani kell a megfelelő szakhatóság felé, valamint ezeket összefoglaló formában tartalmazniuk kell az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseknek:

- A májenzimsszinteknek a normáltartomány felső határát tízszeresen meghaladó emelkedését
- Súlyos mértékű kreatininszint-emelkedést
- Vesebiopsziák eredményeit, amennyiben rendelkezésre állnak
- Szürkehályog előfordulását
- Halláskárosodás előfordulását
- Epekő előfordulását

A Deferasirox Accord forgalomba hozatala előtt, a forgalomba hozatali engedély jogosultjának minden tagállamban egyetértésre kell jutnia az illetékes nemzeti hatósággal a képzési anyag formáját és tartalmát illetően, beleértve a kommunikációs eszközöket, a forgalmazás módjait, illetve minden más is.

A képzési anyag célja az egészségügyi szakemberek és betegek informálása a kockázat minimalizálása érdekében:

- A nem megfelelő adagolásról és biológiai monitorozásról
- A kereskedelmi forgalomban elérhető gyógyszerformák váltása miatt fellépő gyógyszerelési hibákról (diszpergálódó tabletták és filmtabletták/granulátumok)

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a gyógyszer forgalomba hozatalakor minden tagországban, ahol a Deferasirox Accord forgalomban van, biztosítani kell az összes olyan egészségügyi szakember és beteg számára, akik várhatóan felírják, kiadják és alkalmazzák a Deferasirox Accordot minden elérhető gyógyszerformára (pl. diszpergálódó tabletták, filmtabletták és granulátumok) az összes indikációban, az alábbi oktatási csomagot:

- Az orvosoknak szóló képzési anyag
- A betegeknek szóló tájékoztató csomag

A forgalmazás megkezdése után az oktatási anyagok további időszakos terjesztése szükséges, különösen a kísérőirat termékbiztonsági információinak olyan jelentős változása esetén, amely az oktatási anyagok frissítését indokoltá teszi.

Az orvosoknak szóló képzési anyagnak tartalmaznia kell:

- Az alkalmazási előírást
- Az egészségügyi szakemberek számára szóló útmutatót

Az egészségügyi szakemberek számára szóló útmutatónak az alábbi legfontosabb elemeket kell tartalmaznia:

- A kereskedelmi forgalomban elérhető deferazirox gyógyszerformák leírását (pl. diszpergálódó tabletták, filmtabletták és granulátumok)
 - Az eltérő adagolási rendeket.
 - Az alkalmazás különböző körülményeit.
 - A dózis átszámításához szükséges táblázatot, amikor egyik gyógyszerformáról a másikra váltanak.
- A javasolt adagokat és a kezelés elkezdésének szabályait.
- A ferritinszint havonkénti ellenőrzésének szükségességét
- Információt arról, hogy a deferazirox néhány betegnél a szérumban a kreatinin-szint emelkedését okozza
 - A szérumban a kreatinin-szint ellenőrzésének szükségességét
 - A kezelés megkezdése előtt két alkalommal
 - A kezelés megkezdése vagy módosítása utáni első hónapban hetente
 - Ezt követően havonta
 - Az adag 10 mg/ttkg-mal történő csökkentésének szükségességét, amennyiben a

szérumkreatinin-szint megemelkedik:

- Felnőttek: > 33%-kal meghaladja a kiindulási értéket, és a kreatinin-clearance értéke a normáltartomány alsó határa alá csökken (90 ml/perc)
 - Gyermek és serdülő: a normáltartomány felső határát meghaladja, vagy a kreatinin-clearance értéke a normáltartomány alsó határa alá csökken két egymást követő kontrollvizsgálat alkalmával.
- Az adag csökkentését követően a kezelés megszakításának szükségességét, amennyiben a szérumkreatinin-szint megemelkedik:
 - Felnőttek és gyermekek: > 33%-kal magasabb marad a kiindulási értéknél, vagy a kreatinin-clearance értéke a normáltartomány alsó határa alá csökken (90 ml/perc)
 - A vesebiopszia megfontolásának szükségességét:
 - Amennyiben a szérumkreatinin-szint emelkedett, és ha egyéb kóros jelenség észlelhető (pl. proteinuria, Fanconi-szindróma tünetei).
- A kreatinin-clearance meghatározásának fontosságát
 - Rövid összefoglalást a kreatinin-clearance meghatározásának módszereiről
 - Információt arról, hogy a Deferasirox Accorddal kezelt betegekben előfordulhat a szérumtranszamináz-szintek emelkedése
 - A májfunkciós vizsgálatok elvégzésének szükségességét a kezelés megkezdése előtt, majd azt követően havonta vagy gyakrabban, amennyiben klinikailag indokolt
 - Figyelmeztetést arra vonatkozóan, hogy a készítmény nem írható fel előzetesen súlyos májbetegségben szenvedő betegeknek
 - A kezelés megszakításának szükségességét, amennyiben a májenzimszintek tartós és progresszív emelkedése volt megfigyelhető.
 - Az évenkénti hallás- és látásvizsgálat szükségességét
 - A szérumkreatinin, kreatinin-clearance, proteinuria, májenzimek, ferritin-kezelés előtti értékeit tartalmazó tájékoztató táblázat szükségességét, a példát lásd alább:

A kezelés megkezdése előtt	
Szérumkreatinin a -X. napon	1. érték
Szérumkreatinin a -Y. napon	2. érték

X és Y – azok a napok (meg kell határozni), amikor a méréseket a kezelés megkezdése előtt el kell végezni.

- A túlzott kelátképzés kockázatára és a szérumferritin-szintek és a vese- és májfunkció szoros monitorozásának szükségességére vonatkozó figyelmeztetés.
- A terápiás dózis módosításának és a kezelés megszakításának szabályai, amikor a szérum kitűzött ferritinszintje +/- a máj vaskoncentrációja elérésre került.
- A nem transzfúzió-dependens thalassaemia (NTDT) szindróma kezelésére vonatkozó ajánlásokat:
 - Arra vonatkozó információt, hogy az NTDT-s betegeknél csak egy terápiás ciklus javasolt.
 - Gyermekknél és serdülőknél a máj-vaskoncentráció és a szérumferritin-szint szorosabb monitorozása szükségességére vonatkozó figyelmeztetést.
 - Gyermekknél és serdülőknél a hosszú távú kezelés jelenleg nem ismert biztonságossági következményeire vonatkozó figyelmeztetést.

A betegeknek szóló tájékoztató csomagnak tartalmaznia kell:

- A beteg tájékoztatót
- Betegeknek szóló útmutatót

A betegeknek szóló útmutatónak az alábbi legfontosabb elemeket kell tartalmaznia:

- A szérumkreatinin, kreatinin-clearance, proteinuria, májenzim- és ferritinértékek rendszeres ellenőrzésének szükségességéről és időpontjáról szóló információt
- Esetleges vesebiopszia elvégzésének mérlegeléséről szóló információt, amennyiben jelentős veserendellenesség lép fel
- A kapható különböző orális gyógyszerformákat (pl. diszpergálódó tabletták, filmtabletták és granulátumok), és az ezekhez a gyógyszerformákhoz társuló, főbb különbségeket (azaz eltérő adagolási rend, az alkalmazás különböző körülményei, különös tekintettel az étellel együtt történő adásra).

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Doboz

1. A GYÓGYSZER NEVE

Deferasirox Accord 90 mg filmtabletta
deferazirox

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

90 mg deferazirox filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt és ricinusolajat is tartalmaz.
További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

28 x 1 filmtabletta
30 x 1 filmtabletta
56 x 1 filmtabletta
90 x 1 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Deferasirox Accord 90 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

Buborécsomagolás

1. A GYÓGYSZER NEVE

Deferasirox Accord 90 mg filmtabletta
deferazirox

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Accord

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Doboz

1. A GYÓGYSZER NEVE

Deferasirox Accord 180 mg filmtabletta
deferazirox

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

180 mg deferazirox filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt és ricinusolajat is tartalmaz.
További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

28 x 1 filmtabletta
30 x 1 filmtabletta
56 x 1 filmtabletta
90 x 1 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Deferasirox Accord 180 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

Buborécsomagolás

1. A GYÓGYSZER NEVE

Deferasirox Accord 180 mg filmtabletta
deferazirox

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Accord

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Doboz

1. A GYÓGYSZER NEVE

Deferasirox Accord 360 mg filmtabletta
deferazirox

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

360 mg deferazirox filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt és ricinusolajat is tartalmaz.
További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

28 x 1 filmtabletta
30 x 1 filmtabletta
56 x 1 filmtabletta
90 x 1 filmtabletta
300 x 1 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Deferasirox Accord 360 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

Buborécsomagolás

1. A GYÓGYSZER NEVE

Deferasirox Accord 360 mg filmtabletta
deferazirox

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Accord

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Deferasirox Accord 90 mg filmtabletta
Deferasirox Accord 180 mg filmtabletta
Deferasirox Accord 360 mg filmtabletta
deferazirox

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Deferasirox Accord és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Deferasirox Accord szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Deferasirox Accordot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Deferasirox Accordot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Deferasirox Accord és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Deferasirox Accord

A Deferasirox Accord a deferazirox nevű hatóanyagot tartalmazza. Ez egy vaskelátor, amelyet a szervezetben felhalmozódott vas (más néven: vastúlterhelés) eltávolítására alkalmaznak. Megkötí és eltávolítja a felesleges vasat, mely aztán a széklettel távozik a szervezetből.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Deferasirox Accord

Különböző típusú vérszegénységekben (például talasszémiában, sarlósejtes vérszegénységben vagy mielodiszplázias szindrómában – MDS) szenvedő betegek kezelése során ismételt vérátömlesztésekre lehet szükség. A gyakori vérátömlesztések azonban a vas túlzott mértékű felhalmozódását okozhatják. Ez abból adódik, hogy a vér vasat tartalmaz, és a szervezet nem rendelkezik természetes folyamatokkal a vérátömlesztés során bevitt vasfelesleg eltávolítására. A vastúlterhelés idővel a vérátömlesztéstől nem függő talasszémiás szindrómákban szenvedő betegeknél is kialakulhat, elsősorban a táplálékkal bevitt vasnak az alacsony vörösvértestszámra adott válaszként kialakuló fokozott felszívódása miatt. Idővel a vasfelesleg károsíthatja a létfontosságú szerveket, például a májat és a szívet. A *vaskelátoroknak* nevezett gyógyszereket a vasfelesleg eltávolítására és a szervkárosodás kockázatának csökkentésére alkalmazzák.

A Deferasirox Accordot a gyakori vérátömlesztések okozta krónikus vastúlterhelés kezelésére alkalmazzák 6 éves és idősebb, béta-talasszémiás majorban szenvedő betegekben.

A Deferasirox Accordot a krónikus vastúlterhelés kezelésére is alkalmazzák a béta-talasszémiás majorban szenvedő betegeknél a rendszertelen vérátömlesztés okozta vastúlterhelés kezelésére, valamint egyéb típusú vérszegénységben szenvedő betegek, illetve 2-5 év közötti gyermekek kezelésére, amikor a deferoxamin-kezelés ellenjavallt vagy nem megfelelő.

A Deferasirox Accordot olyan 10 éves vagy idősebb betegek kezelésére is alkalmazzák, akiknek a talasszémiás szindrómájukkal összefüggő vastúlterhelésük van, de nincs szükségük vérátömlesztésre,

és a deferoxamin-kezelés ellenjavallt vagy nem megfelelő.

2. Tudnivalók a Deferasirox Accord szedése előtt

Ne szedje a Deferasirox Accordot

- ha allergiás a deferasiroxra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére. Amennyiben ez érvényes Önre, **közölje kezelőorvosával, mielőtt bevinné a Deferasirox Accordot.** Ha azt gondolja, hogy allergiás lehet, kérjen tanácsot kezelőorvosától.
- ha közepesen súlyos vagy súlyos vesebetegségben szenved.
- ha jelenleg bármilyen egyéb vaskelátor gyógyszert szed.

A Deferasirox Accord nem ajánlott

- ha előrehaladott stádiumú mielodiszpláziás szindrómában (MDS) (olyan vérbetegség, amelyben a csontvelő kevés vörsejtet termel) szenved vagy előrehaladott rosszindulatú daganata van.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Deferasirox Accord szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével:

- ha vese- vagy májbetegségben szenved.
- ha vastúlterhelés miatti szívbántalma van.
- ha a vizelete mennyiségének jelentős csökkenését észleli (vesebetegség jele).
- ha súlyos bőrkiütés, nehézlégzés és szédülés vagy duzzanat alakul ki Önnél, főként az arcán vagy a torkában (súlyos allergiás reakció jelei, lásd 4. Lehetséges mellékhatások részt).
- ha az alábbi tünetek bármelyikének kombinációját észleli: bőrkiütés, bőrpír, az ajkak, a szem vagy a szájüreg felhólyagosodása, a bőr hámlása, magas láz, influenzaszerű tünetek, megnagyobbodott nyirokcsomók (súlyos bőrreakció tünetei, lásd 4. Lehetséges mellékhatások részt).
- ha egyidejűleg álmoságot, jobb felhasi fájdalmat, bőre vagy szemei besárgulását vagy mélyülő sárgaságot és sötét színű vizeletet észlel (májbetegség jelei).
- ha nehézségeket tapasztal a gondolkodás, az információk felidézése, illetve a problémák megoldása terén, vagy kevésbé ébernek, illetve tudatosnak érzi magát, esetleg álmos és alacsony az energiaszintje (ezek a tünetek a vér magas ammóniaszintjére utalnak, ami máj- vagy veseproblémák miatt alakulhat ki – lásd még 4. Lehetséges mellékhatások részt).
- ha vért hány és/vagy fekete színű a széklete.
- ha gyakran fáj a hasa, különösen evés vagy a Deferasirox Accord beszedése után.
- ha gyakran ég a gyomra.
- ha a vörvizsgálat során kiderül, hogy alacsony a vérlemezkeszáma vagy a fehérvérsejtszáma.
- ha homályosan lát.
- ha hasmenése van vagy hány.

Ha ezek bármelyike érvényes Önre, azonnal közölje kezelőorvosával.

A Deferasirox Accord-kezelés nyomonkövetése

A kezelés során rendszeresen fognak Önnél vér- és vizeletvizsgálatokat végezni. Ezzel ellenőrzik a szervezetében lévő vas mennyiségét (a vér *ferritinszintjét*), és így állapítják meg a Deferasirox Accord-kezelés hatásosságát. A vizsgálatokkal ellenőrzik továbbá a veseműködést (a vér kreatininszintjét, fehérje jelenlétét a vizeletben) és a májműködést (a vér transzaminázszintjét). Kezelőorvosa szükségesnek tarthatja, hogy vesebiopszia történjen Önnél, ha jelentős vesekárosodásra gyanakszik. A májában lévő vas mennyiségének meghatározása érdekében MR (mágneses rezonancia)-vizsgálatot is végezhetnek Önnél. Kezelőorvosa ezen vizsgálatok eredményeinek figyelembevételével határozza meg a Deferasirox Accord Ön számára leginkább megfelelő adagját, és felhasználja majd ezeket a vizsgálatokat annak eldöntésére is, hogy mikor kell abbahagynia a Deferasirox Accord szedését.

A kezelés alatt elővigyázatosságból évente ellenőrizni fogják a látását és a hallását.

Egyéb gyógyszerek és a Deferasirox Accord

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ide tartoznak:

- egyéb, a vassal kelátot képző vegyületek, amelyeket tilos a Deferasirox Accorddal szedni.
- alumíniumtartalmú savkötők (a gyomorégés kezelésére alkalmazott gyógyszerek), amelyeket nem szabad a Deferasirox Accorddal azonos napszakban szedni.
- a ciklosporin (az átültetett szerv kilökődésének megakadályozására alkalmazzák, vagy egyéb betegségekben, például reumás ízületi gyulladásban vagy atópiás bőrgyulladásban),
- a szimvasztatin (a koleszterinszint csökkentésére alkalmazzák),
- bizonyos fájdalomcsillapítók vagy gyulladáscsökkentő gyógyszerek (pl. aszpirin, ibuprofen, kortikoszteroidok),
- szájon át alkalmazandó biszfoszfonátok (a csontritkulás kezelésére alkalmazzák),
- véralvadásgátló gyógyszerek (antikoagulánsok) (a vérrögképződés megelőzésére vagy annak kezelésére alkalmazzák),
- a hormonális fogamzásgátlók,
- a bepridil, ergotamin (szívbetegségek és migrén esetén alkalmazzák),
- a repaglinid (a cukorbetegség kezelésére alkalmazzák),
- a rifampicin (a tuberkulózis kezelésére alkalmazzák),
- a fenitoin, a fenobarbitál, a karbamazepin (az epilepszia kezelésére alkalmazzák),
- a ritonavir (a HIV-fertőzés kezelése során alkalmazzák),
- a paklitaxel (daganatos betegségek kezelésére alkalmazzák),
- a teofillin (légzőszervi megbetegedések, például az asztma kezelésére alkalmazzák),
- klozapin (pszichiátriai kórképek, például szkizofrénia kezelésére alkalmazzák),
- tizanidin (izomlazítóként alkalmazzák),
- kolesztiramin (a vér koleszterinszintjének csökkentésére alkalmazzák),
- buszulfán (transzplantáció előtt alkalmazott gyógyszer, amelyet a saját csontvelő kiirtására használnak a transzplantációt megelőzően),
- midazolám (szorongás és/vagy alvászavar oldására alkalmazzák).

Ezek közül a gyógyszerek közül némelyik vérszintjének az ellenőrzése céljából kiegészítő vizsgálatokra lehet szükség.

Idős betegek (65 éves és idősebb)

A Deferasirox Accordot a 65 éves vagy idősebb betegek ugyanolyan adagban szedhetik, mint más felnőttek. Előfordulhat, hogy az idős betegek több mellékhatást (főként hasmenést) észlelnek, mint a fiatalabb betegek. Náluk a kezelőorvosnak gondosabban kell ellenőriznie azon mellékhatásokat, melyek az adagolás módosítását tehetik szükségessé.

Gyermekek és serdülők (2 és 17 éves között)

A Deferasirox Accordot szedhetik rendszeresen vérátömlesztést kapó, 2 éves vagy idősebb gyermekek és serdülők, valamint rendszeresen vérátömlesztést nem kapó, 10 éves vagy idősebb gyermekek és serdülők. A kezelőorvos a beteg növekedésével párhuzamosan módosítja az adagot.

A Deferasirox Accord 2 éves kor alatti gyermekeknek nem ajánlott.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

A Deferasirox Accord alkalmazása nem javasolt terhesség idején, kivéve, ha egyértelműen szükséges.

Ha Ön a terhesség megelőzésére hormonális fogamzásgátlót alkalmaz, akkor Önnek egy kiegészítő vagy eltérő típusú fogamzásgátlást (pl. óvszert) kell alkalmaznia, mivel a Deferasirox Accord csökkentheti a hormonális fogamzásgátlók hatásosságát.

A Deferasirox Accord-kezelés idején nem javasolt szoptatni.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ha a Deferasirox Accord bevétele után szédül, ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket, amíg a szédülés meg nem szűnik.

A Deferasirox Accord laktózt tartalmaz (amely egyfajta cukor)

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

A Deferasirox Accord nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

A Deferasirox Accord ricinusolajat tartalmaz

A készítmény gyomorpanaszokat és hasmenést okozhat.

3. Hogyan kell szedni a Deferasirox Accordot?

A Deferasirox Accord-kezelést olyan orvos fogja ellenőrizni, aki jártas a vérátömlesztések okozta vastúlterhelés kezelésében.

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyi Deferasirox Accordot kell bevenni

A Deferasirox Accord adagja minden esetben a beteg testsúlyától függ. Kezelőorvosa kiszámolja az Ön számára szükséges adagot és közli Önnel, hogy hány tablettát kell bevennie naponta.

- A rendszeresen vérátömlesztést kapó betegeknél a kezelés megkezdésekor a Deferasirox Accord filmtabletta szokásos adagja 14 mg testtömegkilogrammonként. Az Ön egyedi kezelési igényeitől függően kezelőorvosa ennél magasabb vagy alacsonyabb kezdőadagot is javasolhat.
- A rendszeresen vérátömlesztést nem kapó betegeknél a kezelés megkezdésekor a Deferasirox Accord filmtabletta szokásos napi adagja 7 mg testtömegkilogrammonként.
- Attól függően, hogy az Ön szervezete miként reagál a kezelésre, kezelőorvosa a későbbiekben növelheti vagy csökkentheti a Deferasirox Accord adagját.
- A Deferasirox Accord filmtabletta legmagasabb ajánlott napi adagja
 - a rendszeresen vérátömlesztést kapó betegeknél 28 mg testtömegkilogrammonként,
 - a rendszeresen vérátömlesztést nem kapó felnőtt betegeknél 14 mg testtömegkilogrammonként,
 - a rendszeresen vérátömlesztést nem kapó gyermekeknél és serdülőknél 7 mg testtömegkilogrammonként.

A deferasirox „diszpergálódó” tablettá formájában is létezik. Ha Önt diszpergálódó tablettáról ilyen filmtablettára állítják át, módosítani kell Önnél az adagot.

Mikor kell bevenni a Deferasirox Accordot

- A Deferasirox Accordot naponta egyszer, kevés vízzel vegye be, minden nap körülbelül azonos időpontban.
- A Deferasirox Accord filmtablettát vagy éhgyomorral vagy egy könnyű étkezés közben vegye be.

Ha a Deferasirox Accordot minden nap azonos időpontban veszi be, az is könnyebben eszébe jut, hogy mikor kell bevennie a tablettákat.

Azoknak a betegeknél, akik nem képesek egészben lenyelni a tablettákat, a Deferasirox Accord filmtabletta összetörhető, és beadható a teljes adag lágy ételre, pl. joghurtra vagy almaszósra (almapürére) rászórva. Az ételt azonnal, és teljes egészében el kell fogyasztani. Ne tárolja későbbi

felhasználásra.

Mennyi ideig kell szedni a Deferasirox Accordot

Addig szedje minden nap a Deferasirox Accordot, amíg kezelőorvosa azt mondja Önnek. Ez egy hosszú távú gyógykezelés, amely hónapokig vagy évekig is eltarthat. Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja az Ön állapotát és felméri, hogy a kezelés eléri-e a kívánt hatást (lásd még a 2. pontot: „A Deferasirox Accord-kezelés nyomonkövetése”).

Ha a Deferasirox Accord-kezelés időtartamára vonatkozó kérdései vannak, forduljon kezelőorvosához.

Ha az előírtnál több Deferasirox Accordot vett be

Ha túl sok Deferasirox Accordot vett be, vagy ha valaki más veszi be véletlenül a tablettákat, haladéktalanul forduljon kezelőorvosához vagy egy kórházhoz tanácsért. Mutassa meg az orvosnak a gyógyszer dobozát. Előfordulhat, hogy sürgős gyógyszeres kezelésre lehet szüksége. Olyan mellékhatásokat észlelhet, mint például a hasi fájdalom, a hasmenés, hányinger és hányás, valamint a vese- vagy májbetegségek, amelyek súlyosak is lehetnek.

Ha elfelejtette bevenni a Deferasirox Accordot

Ha elfelejt bevenni egy adagot, még aznap vegye be, amint eszébe jut. A következő adagot az eredeti rend szerint vegye be. A következő napon ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tablettá pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Deferasirox Accord szedését

Csak akkor hagyja abba a Deferasirox Accord szedését, ha kezelőorvosa ezt tanácsolja Önnek. Ha megszakítja a gyógyszer szedését, a felesleges vas nem távozik a szervezetéből (lásd még a „Mennyi ideig kell szedni a Deferasirox Accordot” című bekezdést fentebb).

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A legtöbb mellékhatás enyhe vagy közép súlyos, és általában néhány nappal vagy héttel a kezelés után megszűnik.

Egyes mellékhatások súlyosak lehetnek és azonnali orvosi ellátást igényelhetnek.

Ezek a mellékhatások nem gyakoriak (100 beteg közül legfeljebb 1 betegnél jelentkezhet) vagy ritkák (1000 beteg közül legfeljebb 1 betegnél jelentkezhet).

- Ha súlyos kiütés vagy légzési nehézség és szédülés, illetve elsősorban az arcot és torkot érintő duzzanat jelentkezik (súlyos allergiás reakció tünetei),
- Ha az alábbi tünetek bármelyikének kombinációját észleli: bőrkiütés, bőrpír, az ajkak, a szem vagy a szájüreg felhályagosodása, a bőr hámlása, magas láz, influenzaszerű tünetek, megnagyobbodott nyirokcsomók (súlyos bőrreakciók tünetei),
- Ha azt észleli, hogy jelentős mértékben csökken a vizeletürítése (a vesék rendellenességére utaló tünet),
- Ha egyidejűleg álmoságot, jobb felhasi fájdalmat, bőre vagy szemei besárgulását vagy mélyülő sárgaságot és sötét színű vizeletet észlel (májbetegség jelei),
- Ha nehézségeket tapasztal a gondolkodás, az információk felidézése, illetve a problémák megoldása terén, vagy kevésbé ébernek, illetve tudatosnak érzi magát, esetleg álmos és alacsony az energiaszintje (ezek a tünetek a vér magas ammóniaszintjére utalnak, ami máj- vagy veseproblémák miatt alakulhat ki, és az agyi funkció megváltozásához vezet),
- Ha vért hány és/vagy fekete a széklete,
- Ha gyakran fáj a hasa, különösen evés vagy a Deferasirox Accord beszedése után,
- Ha gyakran ég a gyomra,
- Ha részleges látásvesztést észlel,
- Ha erős gyomortáji fájdalmat észlel (hasnyálmirigy-gyulladás),

Hagyja abba a gyógyszer szedését, és haladéktalanul értesítse kezelőorvosát.

Egyes mellékhatások súlyossá válhatnak.

Ezek a mellékhatások nem gyakoriak.

- Ha a látása homályossá válik,
- Ha csökken a hallása,

a lehető leghamarabb értesítse a kezelőorvosát.

Egyéb mellékhatások.

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 betegnél jelentkezhet)

- A vese működését ellenőrző laboratóriumi vizsgálatok eredményeinek eltérései.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 betegnél jelentkezhetnek)

- Emésztőrendszeri zavarok, például émelygés, hányás, hasmenés, hasfájás, haspuffadás, székrekedés, emésztési zavarok
- Kiütés
- Fejfájás
- Májműködési zavar
- Viszketés
- Kóros vizeletvizsgálati eredmény (fehérje a vizeletben)

Ha ezek bármelyike súlyos formában jelentkezik, értesítse kezelőorvosát.

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 betegnél jelentkezhet)

- Szédülés
- Láz
- Torokfájás
- A kezek vagy a lábak duzzadása
- A bőr színének megváltozása
- Szorongás
- Alvászavar
- Fáradtság

Ha ezek bármelyike súlyos formában jelentkezik, értesítse kezelőorvosát.

A gyakoriság nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

- A véralvadásban résztvevő sejtek számának csökkenése (trombocitopénia), a vörösvértestek számának csökkenése (súlyosbodó anémia), a fehérvérsejtek számának csökkenése (neutropénia) vagy az összes vérsejt-típus számának a csökkenése (páncitopénia).
- Hajhullás.
- Vesekövek.
- Csökkent vizeletmennyiség.
- A gyomor- vagy bélfal átfúródása, amely fájdalmas lehet, és hányingert okozhat.
- Erős felhasi fájdalom (hasnyálmirigy-gyulladás).
- Kóros savszint a vérben.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Deferasirox Accordot tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (Felhasználható: EXP) után ne

- szedje ezt a gyógyszert. A lejáratási idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Ne vegyen be a gyógyszerből, ha a csomagolás sérült vagy azt felnyitották.
 - Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Deferasirox Accord

A készítmény hatóanyaga a deferazirox.

Minden Deferasirox Accord filmtabletta 90 mg deferaziroxot tartalmaz.

Minden Deferasirox Accord filmtabletta 180 mg deferaziroxot tartalmaz.

Minden Deferasirox Accord filmtabletta 360 mg deferaziroxot tartalmaz.

Egyéb összetevők:

Tablettamag: mikrokristályos cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium, alacsony szubsztituált hidroxipropilcellulóz, povidon, poloxamer, laktóz-monohidrát, vízmentes koloid szilikagél, nátrium sztearil fumarát, hidrogénezett ricinusolaj (lásd 2. pont).

Tablettabevonó: hipromellóz (E464), propilén-glikol (E1520), talkum (E553b), sárga vasoxid (E172), titán-dioxid (E171).

Milyen a Deferasirox Accord külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Deferasirox Accord 90 mg filmtabletta sárga színű, ovális, mindkét oldalán domború, metszett élű, egyik oldalán „90”, a másik oldalán „D” bevéséssel.

A Deferasirox Accord 180 mg filmtabletta sárga színű, ovális, mindkét oldalán domború, metszett élű, egyik oldalán „180”, a másik oldalán „D” bevéséssel.

A Deferasirox Accord 360 mg filmtabletta sárga színű, ovális, mindkét oldalán domború, metszett élű, egyik oldalán „360”, a másik oldalán „D” bevéséssel.

A Deferasirox Accord 90 mg filmtabletta és a Deferasirox Accord 180 mg filmtabletta 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1 vagy 90 x 1 filmtablettát tartalmazó egységadagos PVC/PE/PVdC-alumínium buboréksomagolásban kerül forgalomba.

A Deferasirox Accord 360 mg filmtabletta 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 90 x 1 vagy 300 x 1 filmtablettát tartalmazó egységadagos PVC/PE/PVdC-alumínium buboréksomagolásban kerül forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: <{ÉÉÉÉ. hónap}>

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.