

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Deferasirox Accord 90 mg apvalkotās tabletes  
Deferasirox Accord 180 mg apvalkotās tabletes  
Deferasirox Accord 360 mg apvalkotās tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

### Deferasirox Accord 90 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 90 mg deferaziroksa (*Deferasiroxum*).

#### Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra 90 mg tablete satur arī 27 mg laktozes (monohidrāta veidā) un 2,95 mg rīcineļļas.

### Deferasirox Accord 180 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 180 mg deferaziroksa (*Deferasiroxum*).

#### Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra 180 mg tablete satur arī 54 mg laktozes (monohidrāta veidā) un 5,9 mg rīcineļļas.

### Deferasirox Accord 360 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 360 mg deferaziroksa (*Deferasiroxum*).

#### Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra 360 mg tablete satur arī 108 mg laktozes (monohidrāta veidā) un 11,8 mg rīcineļļas.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete

### Deferasirox Accord 90 mg apvalkotās tabletes

Dzeltenas, apvalkotas, ovālas formas, abpusēji izliektas tabletes ar nošķeltām malām, ar iespiestu „D” vienā pusē un „90” otrā pusē. Aptuvenais tabletes izmērs ir 11,0 mm x 4,20 mm.

### Deferasirox Accord 180 mg apvalkotās tabletes

Dzeltenas, apvalkotas, ovālas formas, abpusēji izliektas tabletes ar nošķeltām malām, ar iespiestu „D” vienā pusē un „180” otrā pusē. Aptuvenais tabletes izmērs ir 14,0 mm x 5,50 mm.

### Deferasirox Accord 360 mg apvalkotās tabletes

Dzeltenas, apvalkotas, ovālas formas, abpusēji izliektas tabletes ar nošķeltām malām, ar iespiestu „D” vienā pusē un „360” otrā pusē. Aptuvenais tabletes izmērs ir 17,0 mm x 6,80 mm.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Deferasirox Accord ir indicēts biežas asins pārliešanas izraisītas hroniskas dzelzs pārslodzes ( $\geq 7$  ml/kg eritrocītu masas mēnesī) ārstēšanai pacientiem ar bēta talasēmiju vecākiem par 6 gadiem.

Deferasirox Accord ir indicēts arī asins pārliešanas izraisītas hroniskas dzelzs pārslodzes ārstēšanai gadījumos, kad deferoksamīna terapija ir kontrindicēta vai nepiemērota sekojošām pacientu grupām:

- pediatriem pacientiem ar bēta talasēmiju un pārsvarā ar biežas asins pārliešanas izraisītu dzelzs pārslodzi ( $\geq 7$  ml/kg eritrocītu masas mēnesī) vecumā no 2 līdz 5 gadiem,
- pieaugušajiem un pediatriem pacientiem ar bēta talasēmiju un pārsvarā ar neregulāru asins pārliešanas izraisītu dzelzs pārslodzi ( $< 7$  ml/kg eritrocītu masas mēnesī) vecākiem par 2 gadiem,
- pieaugušajiem un pediatriem pacientiem ar cita veida anēmiju vecākiem par 2 gadiem.

Deferasirox Accord ir indicēts arī hroniskas dzelzs pārslodzes ārstēšanai gadījumos, kad helātus veidojoša terapija ar deferoksamīnu ir kontrindicēta vai nepiemērota par 10 gadiem vecākiem pacientiem ar asins pārliešanu nesaisītiem talasēmijas sindromiem.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar deferaziroksu jāsāk un jāturpina ārstam, kuram ir pieredze hroniskas dzelzs pārslodzes ārstēšanā.

Deferasirox Accord ir pieejams tikai apvalkoto tablešu veidā.

Visas atsauces uz disperģējamo tablešu zāļu formu zāļu aprakstā attiecas uz atsauces zāļu disperģejamām tabletēm.

#### Devas

##### Asins pārliešanas izraisīta dzelzs pārslodze

Ārstēšanu ieteicams sākt pēc aptuveni 20 vienību (aptuveni 100 ml/kg) eritrocītu masas (PRBC – *packed red blood cells*) pārliešanas vai tad, kad klīniskās uzraudzības laikā parādās hroniskas dzelzs pārslodzes pazīmes (piemēram, seruma feritīns  $> 1000$   $\mu\text{g/l}$ ). Deva (mg/kg) jāaprēķina un jānoapaļo līdz tuvākajai veselas tabletes devai.

Dzelzs helātus veidojošas terapijas mērķis ir izvadīt ar pārliešanu ievadīto dzelzs daudzumu un atbilstoši nepieciešamībai samazināt esošo dzelzs pārslodzi.

Lai mazinātu pārmērīgu helātu veidošanās risku, visiem pacientiem helātus veidojošas terapijas laikā jāievēro piesardzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Deferaziroksa apvalkotās tabletes uzrāda lielāku biopieejamību, salīdzinot ar deferaziroksa disperģējamo zāļu formu (skatīt 5.2. apakšpunktu). Gadījumā, ja vēlas pāriet no disperģējamo tablešu lietošanas uz apvalkoto tablešu lietošanu, apvalkoto tablešu devai ir jābūt par 30% mazākai nekā disperģējamo tablešu devai. Apvalkoto tablešu deva jānoapaļo līdz tuvākajai veselas apvalkotās tabletes devai.

1. tabula. Ieteicamās devas asins pārliešanas izraisītas dzelzs pārslodzei.

	Apvalkotās tabletes	Pārliešanas	Feritīna līmenis serumā
Sākuma deva	14 mg/kg/dienā	Pēc 20 PRBS vienībām (apmēram 100 ml/kg)	vai $> 1000$ $\mu\text{g/l}$

<b>Alternatīvās sākuma devas</b>	21 mg/kg/dienā	>14 ml/kg/mēnesī PRBC (apmēram >4 PRBC vienības/mēnesī pieaugušajam)	
	7 mg/kg/dienā	<7 ml/kg/mēnesī PRBC (apmēram <2 vienības/mēnesī pieaugušajam)	
Pacientiem, kuri veiksmīgi ārstēti ar deferoksamīnu	Viena trešdaļa no deferoksamīna devas		
<b>Uzraudzība</b>			<b>Reizi mēnesī</b>
<b>Mērķa diapazons</b>			<b>500-1000 µg/l</b>
<b>Devas pielāgošanas solis (ik pēc 3-6 mēnešiem)</b>	<b>Palielināšana</b>		<b>&gt;2500 µg/l</b>
	3,5 - 7 mg/kg/dienā Līdz 28 mg/kg/dienā		
	<b>Samazināšana</b>		<b>&lt;2500 µg/l</b>
	3,5 - 7 mg/kg/dienā Pacientiem, kuri ārstēti ar >21 mg/kg/dienā devām - Kad mērķis ir sasniegts		
			<b>500-1000 µg/l</b>
<b>Maksimālā deva</b>	<b>28 mg/kg/dienā</b>		
<b>Jāapsver pārtraukšana</b>			<b>&lt;500 µg/l</b>

#### *Sākuma deva*

Ieteicamā deferaziroksa apvalkoto tablešu dienas sākuma deva ir 14 mg/kg ķermeņa masas.

Pacientiem, kuriem nepieciešama dzelzs pārslodzes samazināšana, un tiem, kuri saņem vairāk nekā 14 ml/kg eritrocītu masas mēnesī (aptuveni >4 vienības/mēnesī pieaugušajam), var apsvērt sākuma devas 21 mg/kg dienā lietošanu.

Pacientiem, kuriem nav nepieciešams samazināt dzelzs līmeni organismā un kuri saņem mazāk nekā 7 ml/kg eritrocītu masas mēnesī (aptuveni <2 vienības/mēnesī pieaugušajam), var apsvērt sākuma devas 7 mg/kg dienā lietošanu. Jāuzrauga pacienta atbildes reakcija un, ja netiek sasniegta pietiekama efektivitāte, devu nepieciešams paaugstināt (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem ārstēšana ar deferoksamīnu jau bijusi veiksmīga, var apsvērt deferaziroksa apvalkoto tablešu sākuma devu, kas skaitliski ir viena trešā daļa no deferoksamīna devas (piemēram, pacientam, kurš saņem 40 mg/kg deferoksamīna dienā 5 dienas nedēļā (vai ekvivalentu) var sākt lietot dienas sākuma devu 14 mg/kg deferaziroksa apvalkotās tabletes). Kad sasniegtā dienas deva kļūst mazāka par 14 mg/kg ķermeņa masas, jāveic pacienta atbildes reakcijas uzraudzība un, ja netiek sasniegta pietiekama efektivitāte, devu nepieciešams paaugstināt (skatīt 5.1. apakšpunktu).

#### *Devas pielāgošana*

Seruma feritīnu ieteicams kontrolēt katru mēnesi un pielāgot deferaziroksa devu, ja nepieciešams, ik pēc 3-6 mēnešiem, ņemot vērā seruma feritīna pārmaiņas. Devas pielāgošanu var veikt pakāpeniski pa 3,5-7 mg/kg atbilstoši katra pacienta atbildes reakcijai un ārstēšanas mērķiem (uzturēšana vai dzelzs slodzes samazināšana). Pacientiem, kuru stāvoklis netiek pietiekami labi kontrolēts ar devu 21 mg/kg (piemēram, seruma feritīna līmenis pastāvīgi pārsniedz 2500 µg/l un laika gaitā nav novērojamas tā pazemināšanās pazīmes), var apsvērt iespēju veikt devas palielināšanu līdz 28 mg/kg. Pieejamie dati no klīniskajiem pētījumiem par deferaziroksa disperģējamo tablešu 30 mg/kg devas ilgstošas

lietošanas efektivitāti un drošumu patreiz ir ierobežoti (pēc devas palielināšanas 264 pacienti ārstēšanu turpināja aptuveni 1 gadu). Ja lietojot devu 21 mg/kg hemosiderozes kontrole ir ļoti vāja, turpmāka devas palielināšana (līdz maksimālajai devai 28 mg/kg) var nedot pietiekamu stāvokļa kontroli, un jāapsver alternatīvas ārstēšanas iespējas. Ja, lietojot devas lielākas par 21 mg/kg, netiek sasniegta apmierinoša stāvokļa kontrole, ārstēšana ar šīm devām jāpārtrauc un, ja iespējams, jāapsver alternatīvas ārstēšanas iespējas. Par 28 mg/kg lielākas devas nav ieteicamas, jo ir maz pieredzes par tādu devu lietošanu, kas pārsniedz šo līmeni (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri lieto devas lielākas par 21 mg/kg, jāapsver iespēja veikt pakāpenisku devas samazināšanu no 3,5 līdz 7 mg/kg, kad panākta līmeņa kontrole (piemēram, seruma feritīna līmenis pastāvīgi nepārsniedz 2500 µg/l un laika gaitā novērojamas tā pazemināšanās pazīmes). Pacientiem, kuriem sasniegts seruma feritīna mērķa līmenis (parasti no 500 līdz 1000 µg/l), jāapsver iespēja veikt pakāpenisku devas samazināšanu no 3,5 līdz 7 mg/kg, lai nodrošinātu seruma feritīna līmeni mērķkoncentrācijas robežās un mazinātu pārmērīgu helātu veidošanās risku. Ja seruma feritīns pastāvīgi pazeminās zem 500 µg/l, jāapsver ārstēšanas pārtraukšanas nepieciešamība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Ar asins pārliešanu nesaistīti talasēmijas sindromi

Helātus veidojošu terapiju vajadzētu uzsākt vienīgi tad, kad ir pierādījumi par dzelzs pārslodzi (dzelzs koncentrācija aknās [LIC]  $\geq 5$  mg Fe/g biopsijas sausās masas [dw] vai seruma feritīns stabili  $>800$  µg/l). LIC ir ieteicamā metode dzelzs pārslodzes noteikšanai, un tā jāizmanto visos gadījumos, kad tas ir iespējams. Lai mazinātu pārmērīgu helātu veidošanās risku, visiem pacientiem helātus veidojošas terapijas laikā jāievēro piesardzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Deferaziroksa apvalkotās tabletes uzrāda lielāku biopieejamību, salīdzinot ar deferaziroksa disperģējamo zāļu formu (skatīt 5.2. apakšpunktu). Gadījumā, ja vēlas pāriet no disperģējamo tablešu lietošanas uz apvalkoto tablešu lietošanu, apvalkoto tablešu devai ir jābūt par 30% mazākai nekā disperģējamo tablešu devai. Apvalkoto tablešu deva jānoapaļo līdz tuvākajai veselās apvalkotās tabletes devai.

#### 2. tabula. Ieteicamās devas ar asins pārliešanu nesaistītiem talasēmijas sindromiem.

	Apvalkotās tabletes	Dzelzs koncentrācija aknās (LIC)*	Feritīna līmenis serumā
Sākuma deva	7 mg/kg/dienā	$\geq 5$ mg Fe/g dw	vai $>800$ µg/l
Uzraudzība			Reizi mēnesī
Devas pielāgošanas solis (ik pēc 3-6 mēnešiem)	<b>Palielināšana</b> 3,5 - 7 mg/kg/dienā	$\geq 7$ mg Fe/g dw	$>2000$ µg/l
	<b>Samazināšana</b> 3,5 - 7 mg/kg/dienā	$<7$ mg Fe/g dw	$\leq 2000$ µg/l
Maksimālā deva	14 mg/kg/dienā		
	7 mg/kg/dienā		
	Pieaugušajiem Pediatriem pacientiem	Nav vērtēta	un $\leq 2000$ µg/l
Ārstēšanas pārtraukšana		$<3$ mg Fe/g dw	vai $<300$ µg/l
Ārstēšanas atsākšana		Nav ieteicama	

\*LIC ir ieteicamā metode dzelzs pārslodzes noteikšanai.

\*\*Sausās masas (Dw - Dry Weight)

### *Sākuma deva*

Pacientiem ar asins pārliešanu nesaistītiem talasēmijas sindromiem ieteicamā dienas deferaziroksa apvalkoto tablešu sākuma deva ir 7 mg/kg ķermeņa masas.

### *Devas pielāgošana*

Seruma feritīnu ieteicams kontrolēt katru mēnesi, lai izvērtētu pacienta atbildes reakciju uz terapiju un mazinātu pārmērīgu helātu veidošanās risku (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ik pēc 3 līdz 6 ārstēšanas mēnešiem pacientiem, kuriem LIC ir  $\geq 7$  mg Fe/g dw vai seruma feritīna līmenis pastāvīgi  $>2000$   $\mu\text{g/l}$  un laika gaitā nav novērojamas tā pazemināšanās pazīmes, kā arī ir laba zāļu panesamība, jāapsver iespēja pakāpeniski veikt devas pielāgošanu pa 3,5 līdz 7 mg/kg. Par 14 mg/kg lielākas devas nav ieteicamas, jo ir maz pieredzes par tādu devu lietošanu pacientiem ar asins pārliešanu nesaistītiem talasēmijas sindromiem.

Pacientiem, kuriem LIC nav noteikts, un seruma feritīna līmenis  $\leq 2000$   $\mu\text{g/l}$ , devai nevajadzētu pārsniegt 7 mg/kg.

Pacientiem, kuriem deva tika palielināta līdz  $>7$  mg/kg, ja LIC ir  $<7$  mg Fe/g dw vai seruma feritīna līmenis ir  $\leq 2000$   $\mu\text{g/l}$ , devu ieteicams samazināt līdz 7 mg/kg vai mazāk.

### *Ārstēšanas atcelšana*

Sasniedzot apmierinošu dzelzs koncentrāciju organismā (LIC  $<3$  mg Fe/g dw vai seruma feritīna līmenis  $<300$   $\mu\text{g/l}$ ), ārstēšanu vajadzētu apturēt. Nav pieejami dati par atkārtotu ārstēšanu pacientiem ar atkārtotu dzelzs pārslodzi pēc apmierinošas dzelzs koncentrācijas organismā sasniegšanas, un tādēļ atkārtota ārstēšana nav ieteicama.

### *Īpašas pacientu grupas*

#### *Gados vecāki pacienti ( $\geq 65$ gadus veci)*

Ieteikumi par devām gados vecākiem pacientiem ir tādi paši, kā aprakstīts iepriekš. Klīnisko pētījumu laikā gados vecākiem pacientiem nevēlamās blakusparādības (it īpaši caureja) attīstījās biežāk nekā gados jauniem pacientiem, tāpēc šīs grupas pacienti rūpīgi jākontrolē, lai konstatētu blakusparādības, kuru gadījumā nepieciešams veikt devas korekciju.

#### *Nieru darbības traucējumi*

Deferazirokss nav pētīts pacientiem ar nieru darbības traucējumiem un tāpēc tas ir kontrindicēts pacientiem, kuriem seruma kreatinīna līmenis ir zemāks par  $<60$  ml/min (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

#### *Aknu darbības traucējumi*

Deferaziroksu nav ieteicams lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh*). Pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B klase pēc *Child-Pugh*) deva ir krietni jāsamazina, pēc tam progresējoši paaugstinot līdz pat 50% (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu), un tāpēc šādiem pacientiem deferazirokss jālieto uzmanīgi. Visiem pacientiem pirms terapijas uzsākšanas, katru 2. nedēļu pirmā mēneša laikā un vēlāk katru mēnesi jāpārbauda aknu darbība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### *Pediātriskā populācija*

Asins pārliešanas izraisīta dzelzs pārslodze

Ieteikumi par devām bērniem (2-17 gadus veciem) ar asins pārliešanas izraisītu dzelzs pārslodzi ir tādi paši, kā pieaugušajiem pacientiem (skatīt 4.2. apakšpunktu). Seruma feritīnu ieteicams kontrolēt katru mēnesi, lai izvērtētu pacienta atbildes reakciju uz terapiju un mazinātu pārmērīgu helātu veidošanās risku (skatīt 4.4. apakšpunktu). Aprēķinot devu, jāņem vērā bērnu ķermeņa masas pārmaiņa laika gaitā.

Bērniem ar asins pārliešanas izraisītu dzelzs pārslodzi vecumā no 2 līdz 5 gadiem iedarbība ir vājāka nekā pieaugušajiem (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tādēļ šai vecuma grupai nepieciešams lietot lielākas devas nekā pieaugušajiem. Tomēr sākuma devai jābūt tādai pašai kā pieaugušajiem, ko vēlāk turpina

ar individuālu titrēšanu.

Ar asins pārliešanu nesaistīti talasēmijas sindromi  
Pediatrijas pacientiem ar asins pārliešanu nesaistītiem talasēmijas sindromiem devai nevajadzētu pārsniegt 7 mg/kg. Šiem pacientiem, lai mazinātu pārmērīgu helātu veidošanās risku, rūpīgi jākontrolē LIC un seruma feritīna līmenis (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja seruma feritīna līmenis ir  $\leq 800$   $\mu\text{g/l}$ , papildus seruma feritīna līmeņa ikmēneša kontrolei ik pēc trim mēnešiem jānosaka LIC.

Bērni no dzimšanas līdz 23 mēnešu vecumam  
Deferaziroksa drošums un efektivitāte, lietojot bērniem no dzimšanas līdz 23 mēnešu vecumam, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

#### Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Apvalkotās tabletes jānorij veselas kopā ar nelielu daudzumu ūdens. Pacienti, kuri nevar norīt veselu tableti, apvalkoto tableti var sasmalcināt un uzbērt visu devu uz mīksta ēdiena, piemēram, jogurta vai ābolu biezeņa (sasmalcināta ābola). Deva jālieto nekavējoties un pilnībā, to nedrīkst uzglabāt lietošanai vēlāk.

Apvalkotās tabletes jālieto vienu reizi dienā, vēlams katru dienu vienā un tai pašā laikā, tās var lietot tukšā dūšā vai kopā ar nelielu maltīti (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Lietošana kombinācijā ar citiem dzelzs helātus veidojošiem terapijas līdzekļiem, jo šādas kombinācijas drošums nav noskaidrots (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem aprēķinātais kreatinīna klīrenss ir mazāks par  $<60$  ml/min.

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Nieru funkcijas

Deferazirokss ir pētīts tikai pacientiem, kuriem sākuma stāvoklī seruma kreatinīns ir vecumam atbilstošās normas robežās.

Klīnisko pētījumu laikā 36% pacientu konstatēja seruma kreatinīna līmeņa paaugstināšanos vairāk kā par 33%  $\geq 2$  secīgās vizītēs, reizēm pārsniedzot normas augšējo robežu. Tā bija devas atkarīga. Aptuveni divām trešdaļām pacientu seruma kreatinīna līmenis pazeminājās zem 33% paaugstināta līmeņa bez devas korekcijas. Atlikušajai trešdaļai pacientu ar seruma kreatinīna līmeņa paaugstināšanos ne vienmēr novēroja atbildes reakciju, veicot devas korekciju vai atcelšanu. Dažos gadījumos pēc devas samazināšanas novēroja tikai seruma kreatinīna līmeņa nostabilizēšanos. Pēcregistrācijas periodā saņemti ziņojumi par akūtiem nieru mazspējas gadījumiem pēc deferaziroksa lietošanas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pēcregistrācijas periodā dažos gadījumos nieru funkciju pasliktināšanās izraisīja nieru mazspēju, kuras ārstēšanai bija nepieciešama pagaidu vai pastāvīga dialīze.

Seruma kreatinīna līmeņa paaugstināšanās iemesli vēl nav izskaidroti. Tādēļ īpaša uzmanība jāpievērš seruma kreatinīna līmeņa kontrolei pacientiem, kuri vienlaikus lieto zāles, kas nomāc nieru funkciju, un pacientiem, kuri saņem lielas deferaziroksa devas un/vai nelielus transfūzijas daudzumus ( $<7$  ml/kg eritrocītu masas mēnesī vai  $<2$  vienības/mēnesī pieaugušajiem). Lai gan klīniskajos pētījumos, lietojot deferaziroksa disperģējamo tablešu devas lielākas par 30 mg/kg, nenovēroja ar nierēm saistīto

nevēlamo blakusparādību skaita pieaugumu, tomēr, lietojot apvalkoto tablešu devas, kas pārsniedz 21 mg/kg, nevar izslēgt ar nierēm saistīto blakusparādību skaita pieauguma iespējamību.

Ieteicams pirms ārstēšanas sākšanas seruma kreatinīnu pārbaudīt divas reizes. **Seruma kreatinīna līmenis, kreatinīna klīrenss** (pieaugušajiem aprēķinot pēc *Cockcroft-Gault* vai MDRD formulas un bērniem aprēķinot pēc *Schwartz* formulas) un/vai cistatīna C līmenis plazmā **jākontrolē pirms ārstēšanas uzsākšanas, katru nedēļu pirmā mēneša laikā pēc deferaziroksa terapijas uzsākšanas vai terapijas izmaiņām (tostarp zāļu formas maiņas) un pēc tam katru mēnesi.** Lielāks komplikāciju risks iespējams pacientiem ar diagnosticētiem nieru darbības traucējumiem un pacientiem, kuri lieto zāles, kas nomāc nieru funkcijas. Pacientiem, kuriem attīstās caureja vai vemšana, jānodrošina atbilstoša hidratācija.

Pēcreģistrācijas periodā ir saņemti ziņojumi par metabolās acidozes gadījumiem ārstēšanas ar deferaziroksu laikā. Vairumam šo pacientu tika novēroti nieru darbības traucējumi, nieru tubulopātija (*Fanconi* sindroms) vai caureja, vai stāvokļi, kad kā zināma komplikācija attīstās skābju-sārmu līdzsvara traucējumi. Šajās populācijās, ja klīniski indicēts, jākontrolē skābju-sārmu līdzsvars. Pacientiem, kuriem attīstās metabolā acidoze, jāapsver deferaziroksa terapijas pārtraukšana.

Pacientiem, kurus ārstēja ar deferaziroksu, galvenokārt bērniem, pēcreģistrācijas periodā ziņoja par smagiem nieru tubulopātijas (kā *Fankoni* sindroms) un nieru mazspējas gadījumiem, kas saistīti ar izmainītu apziņas līmeni hiperamonēmiskas encefalopātijas dēļ. Pacientiem, kuriem deferaziroksa terapijas laikā attīstās neizskaidrojamas psihiskā stāvokļa izmaiņas, ieteicams apsvērt hiperamonēmiskas encefalopātijas iespēju un jānosaka amonija līmenis.

### 3. tabula. Devas pielāgošana un ārstēšanas pārtraukšana nieru funkcijas uzraudzībai

	<b>Kreatinīna līmenis serumā</b>		<b>Kreatinīna klīrenss</b>
<b>Pirms ārstēšanas uzsākšanas</b>	Divas reizes (2x)	un	Vienu reizi (1x)
<b>Kontrindicēts</b>			<b>&lt;60 ml/min</b>
<b>Uzraudzība</b>			
- Pirmajā mēnesī pēc ārstēšanas uzsākšanas vai devas pielāgošanas (tostarp zāļu formas maiņas)	Reizi nedēļā	un	Reizi nedēļā
- Turpmāk	Reizi mēnesī	un	Reizi mēnesī
<b>Dienas devas samazināšana par 7 mg/kg/dienā</b> (apvalkoto tablešu formai), ja sekojošie nieru funkcijas rādītāji novēroti <b>divās</b> secīgās vizītēs un tos nevar saistīt ar citiem iemesliem.			
Pieaugušie pacienti	>33% virs vidējā pirms-ārstēšanas līmeņa	un	Samazinās <ZNR* (<90 ml/min)
Pediatriskie pacienti	> vecumam atbilstošo ANR**	un/vai	Samazinās <ZNR* (<90 ml/min)
<b>Pēc devas pielāgošanas ārstēšana jāpārtrauc, ja</b>			
Pieaugušajiem un pediatrikiem pacientiem	Saglabājas >33% virs vidējā pirms-ārstēšanas līmeņa	un/vai	Samazinās <ZNR* (<90 ml/min)
*ZNR: zemākā normas robeža **ANR: augšējā normas robeža			

Ārstēšanu var atsākt balstoties uz individuāliem klīniskiem apsvērumiem.

Devas samazināšanu vai pārtraukšanu var apsvērt arī, ja rodas novirzes nieru kanāliņu funkcijas marķieru līmeņos un/vai klīnisku indikāciju gadījumā:

- proteīnūrija (tests jāveic pirms terapijas uzsākšanas un turpmāk reizi mēnesī;
- glikozūrija pacientiem, kuriem nav diabēts un pazemināts kālija, fosfāta, magnija vai urātu līmenis, fosfatūrija, aminoacidoūrija (nepieciešama uzraudzība).

Par nieru tubulopātiju galvenokārt ziņots bērniem un pusaudžiem ar beta-talasēmiju, kuri ārstēti ar deferaziroksu.

Pacienti jānosūta pie nieru speciālista, un var apsvērt turpmāku specializētu izmeklēšanu (piemēram, nieru biopsiju), ja, neraugoties uz devas samazināšanu vai pārtraukšanu, rodas sekojošais:

- kreatinīna līmenis serumā paliek nozīmīgi paaugstināts un
- ir pastāvīgas novirzes citos nieru funkcijas marķieru rādītājos (piem., proteīnūrija, Fankoni sindroms).

#### Aknu funkcijas

Pacientiem, kuri lietoja deferaziroksu, veicot aknu funkciju pārbaudes, novēroja rādītāju palielināšanos. Pēcreģistrācijas periodā ziņoja par aknu mazspējas gadījumiem, daži no tiem bija ar letālu iznākumu. Pacientiem, kurus ārstē ar deferaziroksu, galvenokārt bērniem, var attīstīties smagas aknu mazspējas formas, kas saistītas ar izmainītu apziņas līmeni hiperamonēmiskas encefalopātijas dēļ. Pacientiem, kuriem deferaziroksa terapijas laikā attīstās neizskaidrojamas psihiskā stāvokļa izmaiņas, ieteicams apsvērt hiperamonēmiskas encefalopātijas iespēju un jānosaka amonija līmenis. Jāuzrauga, lai pacientiem, kuriem ir šķidruma zudums (kā caureja vai vemšana), galvenokārt bērniem ar akūtu slimību, tiktu nodrošināta pietiekoša šķidruma uzņemšana. Lielākajai daļai pacientu, kuriem attīstījās aknu mazspēja, tika konstatētas vairākas smagas blakusslimības, tai skaitā aknu ciroze. Tomēr nevar izslēgt deferaziroksu kā slimību veicinošu vai pasliktinošu faktora lomu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Seruma transamināžu, bilirubīna un sārmainās fosfatāzes pārbaudes ieteicams veikt pirms ārstēšanas uzsākšanas, katru 2. nedēļu pirmā mēneša laikā pēc terapijas uzsākšanas un pēc tam reizi mēnesī. Ja novēro persistējošu un progresējošu seruma transamināžu līmeņa paaugstināšanos, ko nevar attiecināt uz citiem cēloņiem, deferaziroksa lietošana ir jāpārtrauc. Kad noskaidrots aknu funkcionālo testu noviržu cēlonis vai, kad šo rādītāju līmenis ir normalizējies, uzmanīgi var apsvērt ārstēšanas atsākšanu ar mazāku devu, ko pēc tam devu var pakāpeniski palielināt.

Deferaziroksu nav ieteicams lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh*) (skatīt 5.2. apakšpunktu).

#### 4. tabula Kopsavilkums par ieteikumiem drošuma kontrolei

<b>Pārbaude</b>	<b>Biežums</b>
Kreatinīna līmenis serumā	Pirms ārstēšanas sākšanas divas reizes. Katru nedēļu pirmā mēneša laikā pēc terapijas uzsākšanas vai pēc devas izmaiņām (tostarp zāļu formas maiņas). Pēc tam katru mēnesi.
Kreatinīna klīrenss un/vai cistatīna C līmenis plazmā	Pirms ārstēšanas uzsākšanas. Katru nedēļu pirmā mēneša laikā pēc terapijas uzsākšanas vai pēc devas izmaiņām (tostarp zāļu formas maiņas). Pēc tam katru mēnesi.
Proteīnūrija	Pirms ārstēšanas uzsākšanas. Turpmāk katru mēnesi.
Citi nieru tubulārās funkcijas marķieri (piemēram, glikozūrija pacientiem, kuriem nav cukura diabēta, un zems	Nepieciešamības gadījumā.

kālija, fosfātu, magnija vai urātu līmenis serumā, fosfatūrija, aminoacidūrija)	
Seruma transamināžu, bilirubīna un sārmainās fosfatāzes līmenis	Pirms ārstēšanas sākšanas. Katru 2. nedēļu pirmā mēneša laikā. Pēc tam katru mēnesi.
Dzirdes un redzes pārbaude	Pirms ārstēšanas sākšanas. Pēc tam katru gadu.
Ķermeņa masa, augums un seksuālā attīstība	Pirms ārstēšanas uzsākšanas. Katru gadu pediatriiskajiem pacientiem.

Pacienti ar īsu sagaidāmo dzīvildzi (piemēram, ar paaugstinātu mielodisplastiskā sindroma risku), un it īpaši ar blakusslimībām, kas palielina nevēlamo blakusparādību risku, ieguvums no deferaziroksa lietošanas var būt ierobežots un var nepārsniegt iespējamo risku. Tādēļ šiem pacientiem ārstēšana ar deferaziroksu nav ieteicama.

Piesardzība jāievēro gados vecākiem pacientiem saistībā ar palielinātu nevēlamo blakusparādību (it īpaši caurejas) attīstības risku.

Dati par bērniem ar asins pārliešanu nesaistītu talasēmiju ir ļoti ierobežoti (skatīt 5.1. apakšpunktu). Tādēļ pediatrijas pacienti ārstēšanas laikā ar deferaziroksu rūpīgi jākontrolē, vai neattīstās nevēlamās blakusparādības un jākontrolē dzelzs slodze. Turklāt, pirms ārstēšanas ar deferaziroksu uzsākšanas bērniem ar izteiktu dzelzs pārslodzi un asins pārliešanu nesaistītu talasēmiju, ārstam jābūt informētam, ka ilgstošas ārstēšanas ietekme šiem pacientiem šobrīd nav zināma.

#### Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Saņemti ziņojumi par čūlu veidošanos un asiņošanu kuņģa-zarnu trakta augšējā daļā pacientiem, tai skaitā bērniem un pusaudžiem, kuri tika ārstēti ar deferaziroksu. Dažiem pacientiem tika konstatētas vairākas čūlas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ir saņemti ziņojumi par kuņģa čūlas komplikācijām ar perforāciju kuņģa-zarnu traktā. Ziņots arī par nāves gadījumiem, ko izraisījusi asiņošana kuņģa-zarnu traktā, it īpaši gados vecākiem pacientiem ar hematoloģiskiem ļaundabīgiem audzējiem un/vai zemu trombocītu skaitu asinīs. Ārstēšanas laikā ar deferaziroksu ārstiem un pacientiem jāseko līdzi, vai neattīstās pazīmes un simptomi, kas liecinātu par čūlu veidošanos un asiņošanu kuņģa-zarnu traktā, un gadījumā, ja attīstās smagas kuņģa-zarnu trakta blakusparādības, nekavējoties jāveic izmeklēšana un jāuzsāk papildus ārstēšana. Piesardzība jāievēro pacientiem, kuri lieto deferaziroksu kopā ar vielām, kam ir zināma čūlu izraisīta iedarbība, piemēram NPL (nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem), kortikosteroīdiem vai perorālajiem bisfosfonātiem, pacientiem, kuri lieto deferaziroksu kopā ar antikoagulantiem un pacientiem, kuriem trombocītu skaits ir mazāks par 50000/mm<sup>3</sup> (50 x 10<sup>9</sup>/l) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

#### Ādas bojājumi

Ārstēšanas laikā ar deferaziroksu var parādīties ādas izsitumi. Vairumā gadījumu izsitumi izzūd spontāni. Gadījumos, kad var būt nepieciešama ārstēšanas pārtraukšana, ārstēšanu var atsākt pēc izsitumu izzušanas ar mazāku devu, pēc tam to pakāpeniski palielinot. Smagos gadījumos terapiju drīkst atsākt kombinācijā ar īslaicīgu perorālo steroīdu lietošanu. Ziņots par smagām nevēlamām ādas reakcijām (SCARs – severe cutaneous adverse reactions), tostarp Stīvensa-Džonsona sindromu (*Stevens-Johnson syndrome* -SJS), toksisku epidermas nekrolīzi (*toxic epidermal necrolysis* - TEN) un zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS - *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*), kas var būt dzīvību apdraudoša vai letāla. Ja ir aizdomas par SCAR, deferaziroksa lietošana nekavējoties jāpārtrauc un to nedrīkst atsākt. Izrakstot zāles, pacienti jāinformē par smagu ādas reakciju pazīmēm un simptomiem, un rūpīgi jāuzrauga.

#### Paaugstinātas jutības reakcijas

Saņemti ziņojumi par smagām paaugstinātas jutības reakcijām (piemēram, anafilaksi un angioedēmu) pacientiem, kuri lietoja deferaziroksu. Vairumā gadījumu reakcijas attīstījās pirmā mēneša laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja attīstās šādas reakcijas, deferaziroksa lietošana jāpārtrauc un jāveic atbilstoša medicīniska iejaukšanās. Pacienti, kuriem ir bijusi paaugstinātas jutības

reakcija, deferaziroksu nedrīkst atsākt lietot anafilaktiskā šoka riska dēļ (skatīt 4.3. apakšpunktu).

#### Redzes un dzirdes traucējumi

Ziņots par dzirdes (dzirdes pavājināšanās) un redzes (lēcas apduļķošanās) traucējumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pirms ārstēšanas sākšanas un pēc tam ar regulāriem starplaikiem (ik pēc 12 mēnešiem) ieteicams veikt dzirdes un redzes pārbaudi (tostarp fundoskopiju). Ja terapijas laikā tiek atklāti traucējumi, var apsvērt devas samazināšanu vai zāļu lietošanas pārtraukšanu.

#### Izmaiņas asinsainā

Pēcregistrācijas periodā saņemti ziņojumi par leikopēnijas, trombocitopēnijas vai pancitopēnijas gadījumiem (vai šo citopēniju paasinājuma gadījumiem) un anēmijas paasinājuma gadījumiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar deferaziroksu. Lielākajai daļai šo pacientu bija iepriekš diagnosticētas hematoloģiskas slimības, kas bieži tika saistītas ar kaulu smadzeņu mazspēju. Tomēr nevar izslēgt zāļu ietekmi kā pacienta stāvokli pasliktinošu vai slimību veicinošu faktoru. Pacientiem, kuriem attīstās neizskaidrojama citopēnija, jāapsver iespēja pārtraukt zāļu lietošanu.

#### Citi ieteikumi

Seruma feritīnu ieteicams pārbaudīt katru mēnesi, lai novērtētu pacienta atbildes reakciju uz terapiju un izvairītos no pārmērīgas helātu veidošanās (skatīt 4.2. apakšpunktu). Terapijas laikā, kad pacients saņem lielas deferaziroksa devas un kad seruma feritīna līmenis ir tuvu mērķa robežai, ieteicama devas samazināšana vai nieru un aknu funkcijas un seruma feritīna līmeņa ciešāka uzraudzība. Ja seruma feritīna līmenis pastāvīgi ir zemāks nekā 500 µg/l (ar asins pārliešanu saistīta dzelzs pārslodze) vai zemāks nekā 300 µg/l (ar asins pārliešanu nesaistīti talasēmijas sindromi), jāapsver ārstēšanas pārtraukšana.

Jāreģistrē katras seruma kreatinīna, seruma feritīna un seruma transamināžu pārbaudes rezultāti un regulāri jāveic izmaiņu analīze.

Divos klīniskajos pētījumos, kuros bērni tika ārstēti ar deferaziroksu laika periodā līdz 5 gadiem, augšanas un seksuālās attīstības traucējumi netika novēroti (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tomēr vispārējās piesardzības nolūkos bērniem ar asins pārliešanas izraisītu hronisku dzelzs pārslodzi pirms ārstēšanas uzsākšanas un ar regulāriem starplaikiem (ik pēc 12 mēnešiem) jāpārbauda ķermeņa masa, augums un dzimumattīstība.

Smagas dzelzs pārslodzes izraisīta komplikācija ir sirdsdarbības traucējumi. Pacientiem ar smagu dzelzs pārslodzi, kuri ilgstoši tiek ārstēti ar deferaziroksu, nepieciešams veikt sirds funkciju kontroli.

#### Palīgvielas

Deferasirox Accord satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Deferasirox Accord satur rīcinellu. Šīs zāles var izraisīt kuņģa darbības traucējumus un caureju.

### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Deferaziroksa lietošanas drošums kombinācijā ar citiem dzelzs helātiem nav noskaidrota. Tādēļ to nedrīkst kombinēt ar citiem dzelzs helātus veidojošiem līdzekļiem (skatīt 4.3. apakšpunktu).

#### Mijiedarbība ar uzturu

Deferaziroksa apvalkoto tablešu  $C_{max}$ , lietojot to kopā ar taukvielām bagātu maltīti, palielinās (par 29%). Deferaziroksa apvalkotās tabletes jālieto vai nu tukšā dūšā, vai kopā ar vieglu maltīti, vēlams katru dienu vienā un tajā pašā laikā (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

### Vielas, kas var samazināt deferaziroksa sistēmisko iedarbību

Deferaziroksa metabolismā piedalās uridīndifosfātglikuroniltransferāzes (UGT) enzīmi. Pētījumā ar veselīgiem brīvprātīgajiem deferaziroksa (viena deva pa 30 mg/kg, disperģējamo tablešu formā) lietošana kopā ar spēcīgu UGT inducētāju rifampicīnu (atkārtotas devas pa 600 mg/dienā) samazināja deferaziroksa iedarbību par 44% (90% TI: 37% - 51%). Tādēļ deferaziroksa lietošana kopā ar spēcīgiem UGT inducētājiem (piemēram, rifampicīnu, karbamazepīnu, fenitoīnu, fenobarbitālu, ritonavīru) var samazināt deferaziroksa efektivitāti. Pirms un pēc kombinācijas lietošanas pacientam nepieciešams veikt seruma feritīna līmeņa kontroli, un nepieciešamības gadījumā jāpielāgo deferaziroksa devas.

Mehāniskā pētījumā, kurā tika noteikta enterohepatiskās reciklēšanās pakāpe, holestiramīns ievērojami samazināja deferaziroksa iedarbību (skatīt 5.2. apakšpunktu).

### Mijiedarbība ar midazolāmu un citām vielām, ko metabolizē CYP3A4

Pētījumā ar veselīgiem brīvprātīgajiem deferaziroksa disperģējamo tablešu lietošana kopā ar midazolāmu (CYP3A4 substrātu) samazināja midazolāma iedarbību par 17% (90% TI: 8% - 26%). Klīniskajā praksē šī mijiedarbība varētu būt izteiktāka. Tādēļ, saistībā ar iespējamo iedarbības pavājināšanos, lietojot deferoksamīnu kopā ar vielām, ko metabolizē CYP3A4 (piemēram, ciklosporīnu, simvastatīnu, hormonālajiem kontracepcijas līdzekļiem, bepridīlu, ergotamīnu) jāievēro piesardzība.

### Mijiedarbība ar repaglinīdu un citām vielām, ko metabolizē CYP2C8

Pētījumā ar veselīgiem brīvprātīgajiem, lietojot deferaziroksu, kas ir vidēji spēcīgs CYP2C8 inhibitors, (30 mg/kg/dienā, disperģējamo tablešu formā) kopā ar CYP2C8 substrātu repaglinīdu (vienā devā pa 0,5 mg), repaglinīda AUC palielinājās 2,3 reizes (90% TI [2,03-2,63]) un  $C_{max}$  palielinājās attiecīgi 1,6 reizes (90% TI [1,42-1,84]). Tā kā nav veikti mijiedarbības pētījumi ar repaglinīda devām augstākām par 0,5 mg, jāizvairās no deferaziroksa lietošanas kopā ar repaglinīdu. Ja šīs zāles jālieto kopā, nepieciešams veikt rūpīgu glikozes līmeņa kontroli (skatīt 4.4. apakšpunktu). Nevar izslēgt mijiedarbību starp deferaziroksu un citiem CYP2C8 substrātiem, kā paklitaksels.

### Mijiedarbība ar teofilīnu un citām vielām, ko metabolizē CYP1A2

Pētījumā ar veselīgiem brīvprātīgajiem, lietojot deferaziroksu kā CYP1A2 inhibitoru (atkārtotas devas pa 30 mg/kg/dienā, disperģējamo tablešu formā) kopā ar CYP1A2 substrātu teofilīnu (viena deva pa 120 mg), teofilīna AUC palielinājās par 84% (90% TI: 73% līdz 95%). Vienas devas  $C_{max}$  netika ietekmēta, tomēr devas lietojot ilgstoši, sagaidāma teofilīna  $C_{max}$  palielināšanās. Tādēļ deferaziroksa lietošana kopā ar teofilīnu nav ieteicama. Ja deferazirokss tiek lietots kopā ar teofilīnu, jāapsver iespēja kontrolēt teofilīna koncentrāciju asinīs un samazināt teofilīna devu. Nevar izslēgt mijiedarbību starp deferaziroksu un citiem CYP1A2 substrātiem. Lietojot vielas, kuras galvenokārt metabolizē CYP1A2 un kurām ir šaurs terapeitiskās darbības platums (piemēram, klozapīnu, tizanidīnu), jāpiemēro tādi paši nosacījumi kā lietojot teofilīnu.

### Cita informācija

Deferaziroksa lietošana vienlaicīgi ar alumīniju saturošiem antacīdiem līdzekļiem nav formāli pētīta. Lai gan deferaziroksa afinitāte pret alumīniju ir zemāka nekā pret dzelzi, deferaziroksa tabletes nav ieteicams lietot kopā ar alumīniju saturošiem antacīdiem līdzekļiem.

Lietojot deferaziroksu kopā ar vielām, kam ir zināma čūlu izraisīta iedarbība, piemēram NPL (tai skaitā acetilsalicilskābi lielās devās), kortikosteroīdiem vai perorālajiem bisfosfonātiem, palielinās kuņģa-zarnu trakta toksicitātes risks (skatīt 4.4. apakšpunktu). Deferaziroksa lietošana kopā ar antikoagulantiem palielina arī kuņģa-zarnu trakta asiņošanas risku. Lietojot deferaziroksu kombinācijā ar šīm vielām, nepieciešams veikt rūpīgu klīnisku novērošanu.

Vienlaicīga deferaziroksa un busulfāna lietošana izraisīja busulfāna iedarbības palielināšanos (AUC), bet mijiedarbības mehānisms joprojām nav skaidrs. Ja iespējams, pirms devas pielāgošanas jāveic farmakokinētikas (AUC, klīrensa) izvērtēšana ar busulfāna testa devu.

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Grūtniecība

Klīniskie dati par deferaziroksa lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda daļēju reproduktīvo toksicitāti mātei toksiskās devās (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkiem nav zināms.

Piesardzības dēļ ieteicams nelietot Deferasirox Accord grūtniecības laikā, ja vien tas nav noteikti nepieciešams.

Deferasirox Accord var samazināt hormonālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāti (skatīt 4.5. apakšpunktu). Sievietēm reproduktīvā vecumā Deferasirox Accord lietošanas laikā ieteicams izmantot papildus vai alternatīvu nehormonālu kontracepcijas metodi.

##### Barošana ar krūti

Pētījumos ar dzīvniekiem atklāts, ka deferazirokss ātri un ekstensīvi izdalās mātes pienā. Ietekme uz pēcnācējiem netika novērota. Nav zināms, vai deferazirokss izdalās mātes pienā cilvēkam. Deferasirox Accord lietošanas laikā bērna barošana ar krūti nav ieteicama.

##### Fertilitāte

Auglības dati cilvēkam nav pieejami. Dzīvniekiem netika novērota nelabvēlīga ietekme uz tēviņu un mātišu auglību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Deferasirox Accord maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacientiem, kuri izjūt retāk sastopamo blakusparādību reiboni, jāievēro piesardzība, vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus (skatīt 4.8. apakšpunktu).

#### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

##### Drošuma profila kopsavilkums

Klīniskajos pētījumos ilgstošas ārstēšanas ar deferaziroksa disperģējamajām tabletēm laikā pieaugušajiem un bērniem biežāk novērotās blakusparādības ir kuņģa-zarnu trakta traucējumi (pārsvarā slikta dūša, vemšana, caureja un sāpes vēderā) un ādas izsitumi. Ziņojumi par caureju biežāk saņemti no bērniem vecumā no 2 līdz 5 gadiem un no gados vecākiem cilvēkiem. Šīs reakcijas ir atkarīgas no devas, parasti ir vieglas vai vidēji smagas, pārejošas un vairumā gadījumu izzūd, pat ja ārstēšana tiek turpināta.

Klīnisko pētījumu laikā 36% pacientu konstatēja no devas atkarīgu seruma kreatinīna līmeņa paaugstināšanos, kas vairumā gadījumu palika normas robežās. Pirmā ārstēšanās gada laikā gan pediatriem, gan pieaugušajiem pacientiem ar bēta-talasēmiju un dzelzs pārslodzi novēroja vidējā kreatinīna klīrensa samazināšanos, bet ir pierādījumi, ka sekojošajos ārstēšanās gados tas vairāk nesamazinās. Ir ziņots par aknu transamināžu līmeņa palielināšanos. Ieteicams drošuma uzraudzības plāns nieru un aknu rādītājiem. Dzirdes (pavājināta dzirde) un redzes (lēcas apduļķošanās) traucējumi ir retāk sastopami, un ir ieteicamas ikgadējas pārbaudes (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņots par smagām nevēlamām ādas reakcijām (SCARs), tostarp Stīvensa-Džonsona sindromu (SJS), toksisku epidermas nekrolīzi (TEN) un zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS) saistībā ar deferaziroksa lietošanu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

## Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Tālāk blakusparādības sakārtotas, izmantojot šādu iedalījumu: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ); bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ); retāk ( $\geq 1/1\ 000$  līdz  $< 1/100$ ); reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1\ 000$ ); ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

### 5. tabula. Nevēlamās blakusparādības

<b>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</b>	
Nav zināmi:	Pancitopēnija <sup>1</sup> , trombocitopēnija <sup>1</sup> , anēmijas paasinājums <sup>1</sup> , neitropēnija <sup>1</sup>
<b>Imūnās sistēmas traucējumi</b>	
Nav zināmi:	Paaugstinātas jutības reakcijas (tai skaitā anafilaktiskas reakcijas un angioedēma) <sup>1</sup>
<b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b>	
Nav zināmi:	Metabolā acidoze <sup>1</sup>
<b>Psihiskie traucējumi</b>	
Retāk:	Trauksme, miega traucējumi
<b>Nervu sistēmas traucējumi</b>	
Bieži:	Galvassāpes
Retāk:	Reibonis
<b>Acu bojājumi</b>	
Retāk:	Katarakta, makulopātija
Reti:	Redzes nerva iekaisums
<b>Ausu un labirinta bojājumi</b>	
Retāk:	Kurlums
<b>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</b>	
Retāk:	Laringeālas sāpes
<b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>	
Bieži:	Caureja, aizcietējums, vemšana, slikta dūša, sāpes vēderā, vēdera pūšanās, dispepsija
Retāk:	Asiņošana kuņģa-zarnu traktā, kuņģa čūla (tai skaitā vairākas čūlas), divpadsmitpirkstu zarnas čūla, gastrīts
Reti:	Ezofagīts
Nav zināmi:	Kuņģa-zarnu trakta perforācija <sup>1</sup> , akūts pankreatīts <sup>1</sup>
<b>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</b>	
Bieži:	Paaugstināts transamināžu līmenis
Retāk:	Hepatīts, holelitiāze
Nav zināmi:	Aknu mazspēja <sup>1,2</sup>
<b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>	
Bieži:	Izsitumi, nieze
Retāk:	Pigmentācijas traucējumi
Reti:	Zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS)
Nav zināmi:	Stīvensa-Džonsona sindroms <sup>1</sup> , hipersensitivitātes vaskulīts <sup>1</sup> , nātrene <sup>1</sup> , <i>erythema multiforme</i> <sup>1</sup> , alopēcija <sup>1</sup> , toksiska epidermas nekrolīze (TEN) <sup>1</sup>
<b>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</b>	
Ļoti bieži:	Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs
Bieži:	Proteīnūrija
Retāk:	Nieru kanāliņu darbības traucējumi <sup>2</sup> (iegūts <i>Fanconi</i> sindroms), glikozūrija
Nav zināmi:	Akūta nieru mazspēja <sup>1,2</sup> , tubulointersticiāls nefrīts <sup>1</sup> , nefrolitiāze <sup>1</sup> , nieru kanāliņu nekroze <sup>1</sup>
<b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</b>	
Retāk:	Pireksija, tūska, nogurums

- <sup>1</sup> Ziņojumi par blakusparādībām saņemti pēcreģistrācijas periodā. Šie ziņojumi ir balstīti uz spontānajiem ziņojumiem, kuriem ne vienmēr ir iespējams precīzi noteikt blakusparādību biežumu vai cēloņsakarību saistībā ar lietotajām zālēm.
- <sup>2</sup> Ziņots par smagiem gadījumiem, kas saistīti ar izmainītu apziņas līmeni hiperamonēmiskas encefalopātijas dēļ.

#### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Aptuveni 2% pacientu novēroja žultsakmeņu veidošanos un ar tiem saistītus aknu darbības traucējumus. Aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanos kā zāļu blakusparādību novēroja aptuveni 2% pacientu. Transamināžu līmeņa paaugstināšanās vairāk nekā 10 reizu virs normas augšējās robežas, kas liecināja par hepatītu, tika novērota retāk (0,3%). Pēcreģistrācijas periodā saņemti ziņojumi par aknu mazspējas gadījumiem, dažos gadījumos ar letālu iznākumu, saistībā ar deferaziroksa disperģējamo tablešu formu lietošanu, it īpaši pacientiem ar iepriekš diagnosticētu aknu cirozi (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pēcreģistrācijas periodā ir saņemti ziņojumi par metabolās acidozes gadījumiem. Vairumam šo pacientu tika novēroti nieru darbības traucējumi, nieru tubulopātija (*Fanconi* sindroms) vai caureja, vai stāvokļi, kad kā zināma komplikācija attīstās skābju-sārmu līdzsvara traucējumi (skatīt 4.4. apakšpunktu). Bija novēroti smaga, akūta pankreatīta gadījumi bez dokumentētiem žultsceļu darbības traucējumiem. Tāpat kā lietojot citus dzelzs helātus veidojošus līdzekļus, ar deferaziroksu ārstētiem pacientiem retāk novērota dzirdes pavājināšanās un lēcas apduļķošanās (agrīna katarakta) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Kreatinīna klīrenss asins pārliešanas izraisītas dzelzs pārslodzes gadījumā

Retrospektīvā metaanalīzē par 2102 pieaugušajiem un pediatriem pacientiem ar bēta-talasēmiju un asins pārliešanas izraisītu dzelzs pārslodzi, kurus ārstēja ar deferaziroksa disperģejamajām tabletēm divos randomizētos un četros atvērta tipa pētījumos līdz pieciem gadiem ilgi, pirmā ārstēšanās gada laikā novēroja vidējā kreatinīna klīrensa samazināšanos par 13,2% pieaugušajiem pacientiem (95% TI: -14,4% līdz -12,1%; n=935) un 9,9% (95% TI: -11,1% līdz -8,6%; n=1 142) pediatriem pacientiem. 250 pacientiem, kurus novēroja līdz piecus gadus ilgi, nekonstatēja turpmāku vidējā kreatinīna klīrensa līmeņa samazināšanos.

#### Klīniskais pētījums pacientiem ar asins pārliešanu nesaistītiem talasēmijas sindromiem

1 gada pētījumā pacientiem ar asins pārliešanu nesaistītiem talasēmijas sindromiem un dzelzs pārslodzi (deferaziroksa disperģejamās tabletes 10 mg/kg/dienā), visbiežāk novērotās, ar pētāmo zāļu lietošanu saistītās nevēlamās blakusparādības bija caureja (9,1%), izsitumi (9,1%) un slikta dūša (7,3%). Attiecīgi 5,5% un 1,8% pacientu ziņots par izmaiņām seruma kreatinīna un kreatinīna klīrensa vērtībās. 1,8% pacientu ziņots par aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanos vairāk nekā 2 reizes, salīdzinot ar sākumstāvokli, un 5 reizes pārsniedzot augšējo normas robežu.

#### Pediatrikā populācija

Divos klīniskajos pētījumos, kuros bērni tika ārstēti ar deferaziroksu laika periodā līdz 5 gadiem, augšanas un dzimumattīstības traucējumi netika novēroti (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Bērniem vecumā no 2 līdz 5 gadiem biežāk nekā gados vecākiem pacientiem ziņots par caureju.

Par nieru tubulopātiju galvenokārt ziņots bērniem un pusaudžiem ar bēta talasēmiju, kurus ārstēja ar deferaziroksu. Pēcreģistrācijas periodā ziņots par metabolās acidozes rašanos proporcionāli lielā skaitā gadījumu bērniem saistībā ar *Fanconi* sindromu.

Ziņots par akūtu pankreatītu, galvenokārt bērniem un pusaudžiem.

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## 4.9. Pārdozēšana

Akūtas pārdozēšanas agrīnas pazīmes ir gremošanas sistēmas darbības traucējumi, piemēram, sāpes vēderā, caureja, slikta dūša un vemšana. Ziņots par aknu un nieru darbības traucējumiem, tajā skaitā paaugstinātu aknu enzīmu līmeni un paaugstinātu kreatinīna līmeni, kas bija atgriezeniski pēc terapijas pārtraukšanas. Kļūdaini lietota vienreizēja 90 mg/kg deva izraisīja Fankoni sindromu, kas pēc terapijas beigām tika izārstēts.

Deferaziroksam nav specifiska antidota. Var lietot gan standarta pārdozēšanas ārstēšanas procedūras, gan simptomātisku ārstēšanu, atbilstoši medicīniskajām vajadzībām.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: dzelzs helātus veidojošas zāļu vielas, ATK kods: V03AC03.

#### Darbības mehānisms

Deferazirokss ir perorāli lietojams aktīvs dzelzs helātus veidojošs līdzeklis, kam piemīt izteikta selektivitāte pret dzelzi (III). Tas ir trīsvērtīgs ligands ar lielu afinitāti pret dzelzi, ar ko saistās attiecībā 2:1. Deferazirokss veicina dzelzs izvadīšanu, galvenokārt ar izkārnījumiem. Deferaziroksam ir zema afinitāte pret cinku un varu, un tas neizraisa pastāvīgi zemu šo metālu līmeni serumā.

#### Farmakodinamiskā iedarbība

Dzelzs līdzsvara metabolisma pētījumā pieaugušiem talasēmijas slimniekiem ar pārmērīgu dzelzs daudzumu deferaziroksa 10, 20 un 40 mg/kg dienas devas (disperģējamo tablešu formā) izraisīja ekskreciju vidēji tīrā veidā attiecīgi 0,119, 0,329 un 0,445 mg Fe/kg ķermeņa masas dienā.

#### Klīniskā efektivitāte un drošums

Klīniskie efektivitātes pētījumi ir veikti ar deferaziroksa disperģējamajām tabletēm.

Deferazirokss pētīts 411 pieaugušajiem (vecumā  $\geq 16$  g.) un 292 bērniem (vecumā no 2 līdz  $< 16$  g.) ar hronisku dzelzs pārslogoti asins pārliešanas dēļ. No bērniem 52 bija vecumā no 2 līdz 5 gadiem. Pamatslimības, kuru dēļ bija nepieciešama pārliešana, bija bēta talasēmija, sirpjveida šūnu anēmija un citas iedzimtas un iegūtas anēmijas (mielodisplastiski sindromi, *Diamond-Blackfan* sindroms, aplastiskā anēmija un citas ļoti reti sastopamas anēmijas).

Ikdienas ārstēšana ar 20 un 30 mg/kg deferaziroksa disperģējamo tablešu devām vienu gadu pieaugušajiem un bērniem ar bēta talasēmiju, kuriem bieži tika veikta asins pārliešana, izraisīja kopīgā organisma dzelzs indikatoru līmeņa pazemināšanos; dzelzs koncentrācija aknās samazinājās attiecīgi vidēji par aptuveni -0,4 un -8,9 mg Fe/g aknu (biopsijas sausā masa (dw)), un seruma feritīns samazinājās vidēji attiecīgi par aptuveni -36 un -926  $\mu\text{g/l}$ . Lietojot tādas pašas devas, dzelzs izvadīšanas attiecība pret dzelzs uzņemšanu bija attiecīgi 1,02 (norāda tīro dzelzs līdzsvaru) un 1,67 (norāda tīro dzelzs izvadīšanu). Deferazirokss izraisīja līdzīgu atbildes reakciju pacientiem ar palielinātu dzelzs daudzumu un citām anēmijām. 10 mg/kg dienas deva (disperģējamo tablešu formā) vienu gadu varēja uzturēt dzelzs līmeni aknās un seruma feritīna līmeni un izraisīt tīrā dzelzs līdzsvaru pacientiem, kuri saņēma biežas asins pārliešanas vai apmaiņas transfūzijas. Seruma feritīns, kas tika novērtēts ikmēneša pārbaudēs, parādīja aknu dzelzs koncentrācijas pārmaiņas, liecinot, ka seruma feritīna pārmaiņu virzienu var izmantot, lai kontrolētu atbildes reakciju uz ārstēšanu. Neliels klīnisko datu apjoms (29 pacienti ar sākotnēji normālu sirds funkciju), kas iegūts ar kodolmagnētisko rezonansi (KMR), liecina, ka ārstēšana ar deferaziroksu pa 10-30 mg/kg/dienā (disperģējamo tablešu formā) 1 gadu var samazināt arī dzelzs līmeni sirdī (vidēji KMR T2\* palielinājās no 18,3 līdz 23,0 milisekundēm).

Pivotālā salīdzinošā pētījumā, kurā piedalījās 586 pacienti ar bēta talasēmiju un asins transfūziju izraisītu dzelzs pārslodzi, kopējās pacientu grupas analīze neapstiprināja aizdomas, ka deferaziroksa disperģējamās tablete būtu mazāk efektīvas nekā deferoksamīns. Veicot šī pētījuma *post-hoc* analīzi tika noskaidrots, ka pacientu apakšgrupā ar dzelzs jonu koncentrāciju aknās  $\geq 7$  mg Fe/g sausā svara, kuri tika ārstēti ar deferaziroksa disperģējamajām tabletēm (20 un 30 mg/kg) vai deferoksamīnu (35 līdz  $\geq 50$  mg/kg), tika sasniegta pietiekama efektivitāte. Tomēr pacientu apakšgrupā ar dzelzs jonu koncentrāciju aknās  $< 7$  mg Fe/g sausā svara, kuri tika ārstēti ar deferaziroksa disperģējamajām tabletēm (5 un 10 mg/kg) vai deferoksamīnu (20 līdz 35 mg/kg), pietiekama efektivitāte netika sasniegta sakarā ar divu helātu dozēšanas disbalansu. Šis disbalanss radās, jo pacientiem, kuri tika ārstēti ar deferoksamīnu tika atļauts turpināt lietot to devu, ko viņi lietoja pirms klīniskā pētījuma, pat ja tā pārsniedza protokolā atzīmēto devu. No 56 pacientiem, jaunākiem par 6 gadiem, kuri piedalījās pivotālajā pētījumā, 28 pacienti saņēma deferaziroksa disperģējamās tabletes.

Preklīniskajos un klīniskajos pētījumos tika pierādīts, ka deferaziroksa disperģējamās tabletes ir tikpat aktīvas kā deferoksamīns, lietojot devu attiecībā 2:1 (piemēram, deferaziroksa disperģējamo tablešu devu, kas skaitliski atbilst pusei deferoksamīna devas). Deferaziroksa apvalkotajām tabletēm var apsvērt devu attiecību 3:1 (piemēram, deferaziroksa apvalkoto tablešu devu, kas skaitliski atbilst vienai trešajai daļai deferoksamīna devas). Tomēr šis dozēšanas ieteikums klīniskajos pētījumos netika prospektīvi novērtēts.

Bez tam, pacientiem ar dzelzs jonu koncentrāciju aknās  $\geq 7$  mg Fe/g sausā svara un vairākām reti sastopamām anēmijām vai sirpjveida anēmiju, deferaziroksa disperģējamās tabletes devās līdz pat 20 un 30 mg/kg izraisīja dzelzs koncentrācijas aknās un seruma feritīna līmeņa pazemināšanos, kas bija salīdzināms ar rezultātiem bēta talasēmijas pacientiem.

Pediatriem pacientiem vecumā no 2 līdz  $< 6$  gadiem, salīdzinot ar kopējo pieaugušo un vecāku pediatriko populāciju, 5 gadus ilgā novērošanas pētījumā, kurā 267 bērni ar asins pārliešanas izraisītu dzelzs pārslodzi vecumā no 2 līdz  $< 6$  gadiem (iekļaušanas brīdī) saņēma deferaziroksu, nebija klīniski nozīmīgas atšķirības deferaziroksa drošuma un panesamības profilā, ieskaitot kreatinīna līmeņa serumā paaugstināšanos par  $> 33\%$  un virs normas augšējās robežas  $\geq 2$  secīgās vizītēs (3,1%), kā arī alanīnaminotransferāzes (ALAT) līmeņa paaugstināšanos vairāk kā 5 reizes virs augšējās normas robežas (4,3%). No 145 pacientiem, kuri pabeidza pētījumu, par atsevišķiem ALAT un aspartātaminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās gadījumiem ziņoja attiecīgi 20,0% un 8,3%.

Lai izvērtētu deferaziroksa apvalkoto tablešu un disperģējamo tablešu drošumu, 173 pieaugušos un pediatrikos pacientus ar asins pārliešanu izraisītu dzelzs pārslodzi vai mielodisplastisko sindromu pētījumā ārstēja 24 nedēļas. Apvalkotajām tabletēm un disperģējamajām tabletēm novēroja salīdzināmu drošuma profilu.

Pacientiem ar asins pārliešanu nesaistītiem talasēmijas sindromiem un dzelzs pārslodzi ārstēšana ar deferaziroksa disperģējamajām tabletēm tika izvērtēta 1 gadu ilgā, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā. Pētījumā tika salīdzināta divu grupu (sākumdevas 5 un 10 mg/kg/dienā, 55 pacienti katrā grupā) ārstēšanas ar deferaziroksa disperģējamajām tabletēm efektivitāte, salīdzinot ar placebo (56 pacienti). Pētījumā tika iekļauti 145 pieaugušie un 21 pediatrijas pacienti. Primārais efektivitātes parametrs bija dzelzs koncentrācijas aknās (LIC) izmaiņas, salīdzinot ar sākumstāvokli pēc 12 mēnešu ārstēšanas. Viens no sekundārajiem efektivitātes parametriem bija seruma feritīna līmeņa izmaiņas laika posmā no sākumstāvokļa līdz ceturtajam ceturksnim. Ar sākumdevu 10 mg/kg/dienā deferaziroksa disperģējamās tabletes izraisīja kopējā dzelzs daudzuma organismā indikatoru samazināšanos. Vidēji dzelzs koncentrācija aknās samazinājās par 3,80 mg Fe/g dw pacientiem, kuri tika ārstēti ar deferaziroksa disperģējamajām tabletēm (sākumdeva 10 mg/kg/dienā), un palielinājās par 0,38 mg Fe/g dw pacientiem, kuri tika ārstēti ar placebo ( $p < 0,001$ ). Vidēji seruma feritīna līmenis pazeminājās par 222,0  $\mu\text{g/l}$  pacientiem, kuri tika ārstēti ar deferaziroksa disperģējamajām tabletēm (sākumdeva 10 mg/kg/dienā), un paaugstinājās par 115  $\mu\text{g/l}$  pacientiem, kuri tika ārstēti ar placebo ( $p < 0,001$ ).

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Deferaziroksa apvalkotās tabletes uzrāda lielāku biopieejamību, salīdzinot ar deferaziroksa disperģējamo zāļu formu. Pēc zāļu stipruma pielāgošanas tukšā dūšā apvalkoto tablešu zāļu formas (360 mg) vidējais laukums zem plazmas koncentrācijas laika līknes (AUC) bija ekvivalents deferaziroksa disperģējamajām tabletēm (500 mg).  $C_{max}$  palielinājās par 30% (90% TI: 20,3% - 40,0%), tomēr klīniskās iedarbības/atbildes reakcijas analīze neuzrādīja šī palielinājuma klīniski nozīmīgus efektus.

### Uzsūkšanās

Deferazirokss (disperģējamo tablešu formā) pēc iekšķīgas lietošanas maksimālo koncentrāciju plazmā sasniedz aptuveni 1,5-4 stundu laikā ( $t_{max}$ ) (laika mediāna). Deferaziroksa (disperģējamo tablešu formā) absolūtā biopieejamība (AUC) ir aptuveni 70%, salīdzinot ar intravenozo devu. Apvalkoto tablešu absolūtā biopieejamība nav noteikta. Deferaziroksa apvalkoto tablešu biopieejamība bija par 36% lielāka nekā disperģējamajām tabletēm.

Rezultāti no pētījuma par uztura ietekmi, veseliem indivīdiem lietojot apvalkotās tabletes tukšā dūšā un ar taukvielām trūcīgu (tauku saturs <10% no kalorijām) vai taukvielām bagātu (tauku saturs >50% no kalorijām) maltīti, liecināja, ka AUC un  $C_{max}$  bija nedaudz pazemināts pēc taukvielām trūcīgas maltītes (attiecīgi 11% un 16%). Pēc taukvielām bagātīgas maltītes AUC un  $C_{max}$  bija palielināti (attiecīgi 18% un 29%).  $C_{max}$  palielināšanās zāļu formas maiņas dēļ un taukvielām bagātīgas maltītes dēļ var kombinēties, tādēļ ieteicams apvalkotās tabletes lietot tukšā dūšā vai ar vieglu maltīti.

### Izkliede

Deferazirokss izteikti (99%) saistās ar plazmas olbaltumiem, gandrīz tikai ar seruma albumīniem, un tam ir neliels izkļedes tilpums – aptuveni 14 litri pieaugušajiem.

### Biotransformācija

Glikuronizācija ir galvenais deferaziroksa metabolisma ceļš, pēc tam notiek izdalīšanās ar žulti. Domājams, ka notiek glikuronīdu dekonjugācija zarnās ar sekojošu reabsorbciju (enterohepatiska reciklēšanās): pētījumā ar veseliem brīvprātīgajiem holestiramīna ievadīšana pēc vienas deferaziroksa devas lietošanas izraisīja deferaziroksa iedarbības (AUC) samazināšanos par 45%.

Deferaziroksu glikuronizē galvenokārt UGT1A1, mazākā mērā UGT1A3. Deferaziroksa CYP450-katalizētais (oksidatīvais) metabolisms cilvēkam ir nenozīmīgs (aptuveni 8%). *In vitro* netika novērota deferaziroksa metabolisma inhibīcija ar hidroksiuurīnvielu.

### Eliminācija

Deferazirokss un tā metabolīti galvenokārt tiek izvadīti ar izkārnījumiem (84% no devas). Deferaziroksa un tā metabolītu izvadīšana caur nierēm ir minimāla (8% no devas). Vidējais eliminācijas pusperiods ( $t_{1/2}$ ) ir no 8 līdz 16 stundām. Deferaziroksa izvadi ar žulti nodrošina *MRP2* un *MXR (BCRP)*.

### Linearitāte/nelinearitāte

Deferaziroksa  $C_{max}$  un  $AUC_{0-24h}$  pastāvīgas koncentrācijas apstākļos palielinās aptuveni lineāri līdz ar devu. Lietojot vairākkārtējas devas, kopējā iedarbība palielinās ar kumulācijas faktoru 1,3-2,3.

### Raksturojums atsevišķām pacientu grupām

#### *Gados vecāki pacienti*

Deferaziroksa farmakokinētika gados vecākiem pacientiem (65 gadus veciem vai vecākiem) nav pētīta.

### *Nieru vai aknu darbības traucējumi*

Deferaziroksa farmakokinētika pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav pētīta. Deferaziroksa farmakokinētiku neietekmēja aknu transamināžu līmenis, kas līdz 5 reizēm pārsniedza normas augšējo robežu.

Klīniskajos pētījumos, lietojot vienreizējas deferaziroksa disperģējamo tablešu 20 mg/kg devas, pacientiem ar viegliem (A klase pēc *Child-Pugh*) un vidēji smagiem (B klase pēc *Child-Pugh*) aknu darbības traucējumiem zāļu vidējā iedarbība palielinājās attiecīgi par 16% un 76%, salīdzinot ar pacientiem ar normālu aknu funkciju. Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem deferaziroksa vidējais C<sub>max</sub> palielinājās par 22%. Vienam pacientam ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh*) iedarbība palielinājās 2,8 reizes (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

### *Dzimums*

Sievietēm ir nedaudz mazāks deferaziroksa šķietamais klīrenss (par 17,5%) nekā vīriešiem. Devas tiek individuāli pielāgotas atbilstoši atbildes reakcijai, tāpēc nav paredzamas klīniskas sekas.

### *Pediātriskā populācija*

Pēc atsevišķu un daudzkārtēju devu lietošanas kopējā deferaziroksa iedarbība pusaudžiem (12 - ≤17 g.v.) un bērniem (2 - <12 g.v.) bija mazāka nekā pieaugušajiem pacientiem. Par 6 gadiem jaunākiem bērniem kopējā iedarbība bija aptuveni par 50% mazāka nekā pieaugušajiem. Devas tiek individuāli pielāgotas atbilstoši atbildes reakcijai, tāpēc nav paredzamas klīniskas sekas.

## **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti vai iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkiem. Galvenās atrades bija toksiska ietekme uz nierēm un lēcas apduļķošanās (katarakta). Līdzīgas atrades tika novērotas jaundzimušajiem un jauniem dzīvniekiem. Toksisko ietekmi uz nierēm uzskata galvenokārt par dzelzs trūkuma sekām dzīvniekiem, kuriem iepriekš nebija dzelzs pārslodzes.

Genotoksicitātes testi *in vitro* bija negatīvi (*Ames* tests, hromosomu aberācijas tests), bet deferazirokss letālās devās ar dzelzi nepiesātinātām žurkām izraisīja mikrokodoliņu veidošanos *in vivo* kaulu smadzenēs, bet ne aknās. Šādu iedarbību nenovēroja iepriekš ar dzelzi piesātinātām žurkām. Deferazirokss nebija kancerogēns, lietojot to žurkām 2 gadu pētījumā, un transģeniskām p53+/- heterozigotām pelēm 6 mēnešu pētījumā.

Toksiskās ietekmes potenciālu uz vairošanos vērtēja žurkām un trušiem. Deferazirokss nebija teratogēns, bet izraisīja skeleta variāciju un nedzīvi dzimušu mazuļu sastopamības palielināšanos žurkām, lietojot lielas devas, kas bija stipri toksiskas ar dzelzi nepiesātinātai mātei. Deferazirokss neizraisīja citu ietekmi uz auglību vai vairošanos.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

#### Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze  
Kroskarmelozes nātrija sāls  
Mazaizvietota hidroksipropilceluloze  
Povidons  
Poloksamērs  
Laktozes monohidrāts  
Bezūdens koloidālais silīcija dioksīds

Nātrijs stearilfumarāts  
Hidrogenēta rīcineļļa

#### Tabletes apvalks

Hipromeloze (E464)  
Propilēnglikols (E1520)  
Talks (E553b)  
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)  
Titāna dioksīds (E171)

#### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama

#### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi

#### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

#### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

PVH/PE//PVdH/Alumīnija blisteri.

Deferasirox 90 mg apvalkotās tabletes un Deferasirox Accord 180 mg apvalkotās tabletes  
Vienas kastītes iepakojumā 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1 vai 90 x 1 apvalkotā tablete.

Deferasirox 369 mg apvalkotās tabletes  
Vienas kastītes iepakojumā 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 90 x 1 vai 300 x 1 apvalkotā tablete.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

#### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Nav īpašu prasību.

### **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

### **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

Deferasirox Accord 90 mg apvalkotās tabletes

EU/1/19/1412/001  
EU/1/19/1412/002

EU/1/19/1412/003  
EU/1/19/1412/004

Deferasirox Accord 180 mg apvalkotās tabletes

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

Deferasirox Accord 360 mg apvalkotās tabletes

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

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2020. gada 9. janvāris

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REGISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

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

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

### **• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

### **• Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

### **• Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāinformē Eiropas Zāļu aģentūra un CHMP par novērošanas programmas rezultātiem katrā dalībvalstī.

Tāpat kā tiesību aktos noteiktās prasības, turpmāk informācija par sekojošām nopietnām nevēlamām blakusparādībām ir jānosūta attiecīgajai kompetentajai iestādei, kā arī jāapkopo periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums:

- Aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās >10xANR
- Ievērojama kreatinīna līmeņa paaugstināšanās
- Nieru biopsijas rezultāti, ja pieejami
- Katarakta
- Dzirdes zudums
- Žultsakmeņi

Katrā dalībvalstī pirms Deferasirox Accord laišanas tirgū reģistrācijas apliecības īpašniekam ar nacionālo kompetento iestādi jānosaka izglītojošās programmas gala saturs, formāts un izplatīšanas veids, tāja skaitā komunikācijas plāns, izplatīšanas veids un jebkādi citi programmas aspekti.

Izglītojošās programmas mērķis ir informēt veselības aprūpes speciālistus un pacientus par sekojošu risku mazināšanu:

- Neatbilstošu lietošanu un bioloģisku uzraudzību
- Ārstēšanas kļūdām, kas saistītas ar citu reģistrācijas apliecības īpašnieku zāļu formu maiņu (disperģējamās tabletes un apvalkotās tabletes/granulas), kas pieejamas tirgū.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jānodrošina, ka tirgū laišanas brīdī katrā dalībvalstī, kur Deferasirox Accord tirgo, visiem veselības aprūpes speciālistiem un pacientiem, kuriem plāno izrakstīt, izplatīt un lietot Deferasirox Accord, ir izsniegta sekojoša izglītojošā materiāla pakete visām pieejamajām zāļu formām (t.i., disperģējamām tabletēm, apvalkotajām tabletēm un granulām) un visām indikācijām:

- Izglītojošais materiāls ārstam
- Informācijas pakete pacientam.

Pēc zāļu laišanas tirgū jāveic papildus periodiska materiālu izplatīšana, īpaši pēc būtiskiem drošuma informācijas grozījumiem produkta informācijā, kas pamato izglītojošo materiālu atjaunināšanu.

**Izglītošam materiālam ārstam jāsaturs:**

- Zāļu apraksts
- Vadlīnijas veselības aprūpes speciālistam.

**Vadlīnijām veselības aprūpes speciālistam jāsaturs sekojoši pamatelementi:**

- pieejamo deferaziroksa zāļu formu tirgū (t.i., disperģējamo tablešu, apvalkoto tablešu un granulu) apraksts:
  - Atšķirīgās dozēšanas shēmas
  - Atšķirīgie lietošanas veidi
  - Devu pārveidošanas tabula, pārejot no vienas zāļu formas lietošanas uz citu
- Ieteicamās devas un nosacījumi, uzsākot ārstēšanu.
- Nepieciešamība katru mēnesi kontrolēt feritīna līmeni serumā.
- Tā kā dažiem pacientiem deferazirokss izraisa seruma kreatinīna līmeņa paaugstināšanos:
  - Nepieciešams kontrolēt seruma kreatinīna līmeni:
    - Divas reizes atkārtoti pirms terapijas uzsākšanas
    - Ik nedēļu pirmā mēneša laikā pēc terapijas uzsākšanas vai terapijas izmaiņām
    - Pēc tam katru mēnesi.
  - Nepieciešams samazināt devu par 10 mg/kg, ja seruma kreatinīna līmenis paaugstinās:
    - Pieaugušajiem: vairāk kā par 33% virs sākuma stāvokļa un kreatinīna klīrenss < zemākās normas robežas (ZNR) (90 ml/min).
    - Bērniem: vai nu > augšējās normas robežas (ANR), vai kreatinīna klīrenss pazeminās līdz < ZNR divu sekojošu vizīšu laikā.

- Nepieciešams pārtraukt terapiju pēc devas samazināšanas, ja paaugstinās seruma kreatinīna līmenis:
  - Pieaugušajiem un bērniem: saglabājas vairāk kā par 33% virs sākuma stāvokļa vai kreatinīna klīrenss <ZNR (90 ml/min).
- Nepieciešams apsvērt iespēju veikt nieru biopsiju:
  - Seruma kreatinīna līmenis ir paaugstināts un tiek novērotas arī citas anomālijas (piemēram, proteīnūrija, *Fanconi* sindroma simptomi).
- Kreatinīna klīrensa noteikšanas nozīme.
- Īss pārskats par kreatinīna klīrensa noteikšanas metodēm.
- Tā kā pacientiem Deferasirox Accord terapijas laikā var novērot seruma transamināžu līmeņa paaugstināšanos:
  - Nepieciešams veikt aknu funkciju pārbaudi pirms zāļu izrakstīšanas, vēlāk turpinot kontroli ar mēneša intervālu vai biežāk, ja klīniski indicēts.
  - Zāles nedrīkst izrakstīt pacientiem ar iepriekš esošiem smagiem aknu darbības traucējumiem.
  - Nepieciešams pārtraukt terapiju, ja novēro persistējošu vai progresējošu aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanos.
- Nepieciešamība veikt ikgadēju dzirdes un oftalmoloģisko izmeklēšanu.
- Nepieciešams izveidot uzskaites tabulu, kurā tiktu atzīmēti seruma kreatinīna, kreatinīna klīrensa, proteīnūrijas, aknu enzīmu un feritīna līmeņa rādītāji pirms terapijas uzsākšanas, piemēram:

Pirms terapijas uzsākšanas	
Seruma kreatinīna līmenis Diena - X	1. vērtība
Seruma kreatinīna līmenis Diena - Y	2. vērtība

X un Y ir dienas (nav noteiktas), kad tiek veiktas pārbaudes pirms terapijas uzsākšanas.

- Brīdinājums par pārmērīgu helātu veidošanās risku un nepieciešamību rūpīgi kontrolēt seruma feritīna līmeni un nieru un aknu darbības funkciju.
- Nosacījumi ārstēšanas devu pielāgošanai un pārtraukšanai, sasniedzot mērķa feritīna līmeni serumā +/- dzelzs koncentrāciju aknās.
- Ārstēšanas ieteikumi ar asins pārlišanu nesaistītas talasēmijas (*Non-transfusion-dependent thalassaemia* – NTD) sindromam:
  - Informācija, ka pacientiem ar NTD ir paredzēts tikai viens ārstēšanas kurss
  - Brīdinājums par nepieciešamību pediatrijas pacientiem rūpīgi kontrolēt dzelzs koncentrāciju aknās un feritīna līmeni serumā
  - Brīdinājums, ka ilgstošas ārstēšanas ietekme pediatrijas pacientiem šobrīd nav zināma

#### Informācijas paketei pacientam jāsaturs:

- Lietošanas instrukcija
- Vadlīnijas pacientam.

#### Vadlīnijām pacientam jāsaturs sekojoši pamatelementi:

- Informācija par regulāras seruma kreatinīna, kreatinīna klīrensa, proteīnūrijas, aknu enzīmu un feritīna līmeņa pārbaudes nepieciešamību.
- Informācija, ka gadījumā, ja tiek novēroti nopietni nieru darbības traucējumi, var tikt apsvērta iespēja veikt nieru biopsiju.
- Dažādu iekšķīgi lietojamu zāļu formu (t.i., disperģējamo tablešu, apvalkoto tablešu un granulū) pieejamība un šo formu galvenās atšķirības (piem., atšķirīgas dozēšanas shēmas, atšķirīgi lietošanas nosacījumi, īpaši saistībā ar ēdienu)

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **Ārējais iepakojums**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Deferasirox Accord 90 mg apvalkotās tabletes  
*deferasiroxum*

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra apvalkotā tablete satur 90 mg deferaziroksa.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur arī laktozi un rīcinelīšu.  
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotās tabletes

28 x 1 apvalkotā tablete  
30 x 1 apvalkotā tablete  
56 x 1 apvalkotā tablete  
90 x 1 apvalkotā tablete

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI****10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Deferasirox Accord 90 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**Blistera marķējums**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Deferasirox Accord 90 mg apvalkotās tabletes  
*deferasiroxum*

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Accord

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

### Ārējais iepakojums

#### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Deferasirox Accord 180 mg apvalkotās tabletes  
*deferasiroxum*

#### 2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 180 mg deferaziroksa.

#### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī laktozi un rīcineļļu.  
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes

28 x 1 apvalkotā tablete  
30 x 1 apvalkotā tablete  
56 x 1 apvalkotā tablete  
90 x 1 apvalkotā tablete

#### 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai.

#### 6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### 7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

#### 8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI****10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Deferasirox Accord 180 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**Blistera marķējums**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Deferasirox Accord 180 mg apvalkotās tabletes  
*deferasioxum*

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Accord

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

### Ārējais iepakojums

#### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Deferasirox Accord 360 mg apvalkotās tabletes  
*deferasiroxum*

#### 2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 360 mg deferaziroksa.

#### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī laktozi un rīcineļļu.  
Īkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes

28 x 1 apvalkotā tablete  
30 x 1 apvalkotā tablete  
56 x 1 apvalkotā tablete  
90 x 1 apvalkotā tablete  
300x1 apvalkotā tablete

#### 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai.

#### 6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### 7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

#### 8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-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. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Deferasirox Accord 360 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**Blistera marķējums**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Deferasirox Accord 360 mg apvalkotās tabletes  
*deferasiroxum*

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Accord

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

### Deferasirox Accord 90 mg apvalkotās tabletes Deferasirox Accord 180 mg apvalkotās tabletes Deferasirox Accord 360 mg apvalkotās tabletes *deferasiroxum*

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Deferasirox Accord un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Deferasirox Accord lietošanas
3. Kā lietot Deferasirox Accord
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Deferasirox Accord
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Deferasirox Accord un kādam nolūkam tās lieto**

##### **Kas ir Deferasirox Accord**

Deferasirox Accord sastāvā ir aktīvā viela, ko sauc par deferaziroksu. Tas ir dzelzs helātus veidojošs līdzeklis – zāles, ko lieto pārmērīga dzelzs daudzuma izvadīšanai no organisma (ko sauc arī par dzelzs pārslodzi). Tas saista un izvada lieko dzelzi, kas tad tiek izvadīts pārsvarā ar izkārnījumiem.

##### **Kādam nolūkam lieto Deferasirox Accord**

Pacientiem, kuri slimo ar dažāda veida anēmijām (piemēram, talasēmiju, sirpjveida šūnu anēmiju vai mielodisplastiskiem sindromiem (MDS)), var būt nepieciešamas atkārtotas asins pārliešanas. Taču atkārtota asins pārliešana var izraisīt pārmērīga dzelzs daudzuma uzkrāšanos. Tas notiek tāpēc, ka asins sastāvā ir dzelzs un Jūsu organisms dabiskā veidā neizvada lieko dzelzi, ko esat saņēmuši ar pārlietajām asinīm. Pacientiem ar asins pārliešanu nesaistītiem talasēmijas sindromiem, galvenokārt pastiprinātas dzelzs uzsūkšanās no pārtikas dēļ, kas ir atbildes reakcija samazinātajam asins šūnu skaitam, ar laiku var rasties dzelzs pārslodze. Ar laiku liekais dzelzs daudzums var bojāt dzīvībai svarīgus orgānus, piemēram, aknas un sirdi. Lai izvadītu lieko dzelzi un mazinātu orgānu bojājuma risku, lieto zāles, ko sauc par dzelzs helātus veidojošiem līdzekļiem.

Deferasirox Accord lieto, lai ārstētu biežas asins pārliešanas izraisītu hronisku dzelzs pārslodzi pacientiem ar bēta talasēmiju no 6 gadu vecuma un vecākiem.

Deferasirox Accord lieto arī asins pārliešanas izraisītas hroniskas dzelzs pārslodzes ārstēšanai gadījumos, kad deferoksamīna terapija ir kontrindicēta vai nav piemērota pacientiem ar bēta talasēmiju un pārsvarā ar neregulāru asins pārliešanas izraisītu dzelzs pārslodzi, pacientiem ar cita veida anēmijām un bērniem vecumā no 2 līdz 5 gadiem.

Deferasirox Accord lieto arī dzelzs pārslodzes gadījumā, kas saistīta ar talasēmijas sindromiem, bet nav saistīta ar asins pārliešanu, kad deferoksamīna terapija ir kontrindicēta vai nepiemērota pacientiem no 10 gadu vecuma un vecākiem.

## 2. Kas Jums jāzina pirms Deferasirox Accord lietošanas

### Nelietojiet Deferasirox Accord šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret deferaziroksu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu. Ja tas attiecas uz Jums, **izstāstiet to savam ārstam pirms Deferasirox Accord lietošanas**. Ja domājat, ka Jums varētu būt alerģija, lūdziet padomu ārstam;
- ja Jums ir vidēji smaga vai smaga nieru slimība;
- ja Jūs šobrīd lietojat jebkādas citas dzelzs saturošas zāles.

### Deferasirox Accord nav ieteicams lietot

- ja Jums ir progresējošs mielodisplastiskais sindroms (MDS; samazināta asins šūnu veidošanās kaulu smadzenēs) vai progresējošs ļaundabīgs audzējs.

### Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Deferasirox Accord lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja Jums ir nieru vai aknu darbības traucējumi;
- ja Jums ir sirdsdarbības traucējumi, kas saistīti ar dzelzs pārslodzi;
- ja Jūs pamanāt būtisku izdalītā urīna daudzuma samazināšanos (nieru darbības traucējumu pazīme);
- ja Jums attīstās smagi izsitumi vai apgrūtināta elpošana un reibonis, vai sejas vai rīkles tūska (smagu alerģisku reakciju pazīmes, skatīt arī 4. punktu „Iespējamās blakusparādības”);
- ja Jums ir jebkuru sekojošo simptomu kombinācija: izsitumi, ādas apsārtums, pūšļi uz lūpām, acīm vai mutē, ādas lobīšanās, smags drudzis, gripai līdzīgi simptomi, palielināti limfmezgli (smagu ādas reakciju pazīmes, skatīt arī 4. punktu „Iespējamās blakusparādības”);
- ja Jums vienlaicīgi attīstās miegainība, sāpes vēdera augšējā daļā, attīstās vai pastiprinās ādas vai acu dzelte un tumšas krāsas urīns (aknu darbības traucējumu pazīmes);
- ja Jums ir apgrūtināta domāšana, informācijas atcerēšanās vai sarežģītumu risināšana, esat mazāk uzmanīgs vai Jums ir samazinājusies saprašanas spēja, vai jūtaties ļoti miegains un bez enerģijas (augsta amonija līmeņa asinīs pazīme, kas var būt saistīta ar aknu vai nieru darbības traucējumiem; skatīt arī 4. punktu “Iespējamās blakusparādības”);
- ja Jums ir asins vemšana un/vai melni izkārnījumi;
- ja Jums bieži ir sāpes vēderā, īpaši pēc ēšanas vai pēc Deferasirox Accord lietošanas;
- ja Jums bieži ir grēmas;
- ja asins analizēs Jums konstatēts zems trombocītu vai balto asins šūnu skaits;
- ja Jums ir redzes miglošanās;
- ja Jums ir caureja vai vemšana.

Ja kaut kas no iepriekšminētā attiecas uz Jums, nekavējoties pastāstiet to savam ārstam.

### Deferasirox Accord terapijas uzraudzība

Ārstēšanas laikā Jums regulāri tiks veiktas asins un urīna analīzes. Tajās tiks pārbaudīts dzelzs daudzums Jūsu organismā (*ferrīna* līmenis asinīs), lai redzētu, cik labi Deferasirox Accord iedarbojas. Ar analīzēm tiks pārbaudīta arī Jūsu nieru darbība (kreatinīna līmenis asinīs, proteīnu klātbūtne urīnā) un aknu darbība (transamināžu līmenis asinīs). Jūsu ārsts var Jums ieteikt veikt nieru biopsiju, ja viņam/viņai radīsies aizdomas par nopietniem nieru bojājumiem. Jums var arī veikt MRI (magnētiskās rezonanses izmeklējumus), lai noteiktu dzelzs daudzumu Jūsu aknās. Jūsu ārsts ņems vērā šo analīžu rezultātus, kad lems par Jums piemērotāko Deferasirox Accord devu un izmantos šo analīžu rezultātus, lai pieņemtu lēmumu, kad Jums būtu jāpārtrauc Deferasirox Accord lietošana.

Katru gadu ārstēšanas laikā piesardzības dēļ Jums tiks pārbaudīta redze un dzirde.

### Citas zāles un Deferasirox Accord

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Īpaši pievērsiet uzmanību sekojošām zālēm:

- citi dzelzs helāti, ko nedrīkst lietot vienlaicīgi ar Deferasirox Accord,
- antacīdi (zāles grēmu/dedzināšanas ārstēšanai), kuru sastāvā ir alumīnijs, ko nedrīkst lietot tajā pašā dienas laikā, kad Deferasirox Accord,
- ciklosporīns (lieto, lai novērstu pārstādītā orgāna atgrūšanu vai citu slimību gadījumā,

- piemēram, reimatoīdais artrīts vai atopiskais dermatīts),
- simvastatīns (lieto, lai pazeminātu holesterīna līmeni asinīs),
- daži pretsāpju un pretiekaisuma līdzekļi (piemēram, aspirīns, ibuprofēns, kortikosteroīdi),
- perorālie bifosfonāti (lieto, lai ārstētu osteoporozi),
- antikoagulantī (lieto, lai novērstu vai ārstētu asins trombu veidošanos),
- hormonālie kontracepcijas līdzekļi (pretapaugļošanās līdzekļi),
- bepridils, ergotamīns (lieto sirds problēmām un migrēnai),
- repaglinīds (lieto, lai ārstētu diabētu),
- rifampicīns (lieto, lai ārstētu tuberkulozi),
- fenitoīns, fenobarbitāls, karbamazepīns (lieto, lai ārstētu epilepsiju),
- ritonavīrs (lieto, lai ārstētu HIV infekciju),
- paklitaksels (lieto, lai ārstētu vēzi),
- teofilīns (lieto, lai ārstētu elpošanas slimības, piemēram, astmu),
- klozapīns (lieto, lai ārstētu psihiskos traucējumus, piemēram, šizofrēniju),
- tizanidīns (lieto, lai atslābinātu muskuļus),
- holestiramīns (lieto, lai pazeminātu holesterīna līmeni asinīs),
- busulfāns (lieto pirms transplantācijas, lai sagrautu kaulu smadzenes pirms transplantāta),
- midazolāms (lieto, lai mazinātu trauksmi un/vai miega traucējumus).

Var būt nepieciešams veikt papildus izmeklējumus, lai kontrolētu dažu zāļu koncentrāciju asinīs.

### **Gados vecāki cilvēki (65 gadus veci un vecāki)**

65 gadus veci un vecāki cilvēki Deferasirox Accord drīkst lietot tādā pašā devā kā citi pieaugušie. Gados vecākiem pacientiem blakusparādības (it īpaši caureja) var attīstīties biežāk nekā gados jauniem pacientiem. Ārstam šie pacienti rūpīgi jākontrolē, lai konstatētu blakusparādības, kuru gadījumā var būt nepieciešams veikt devas korekciju.

### **Bērni un pusaudži**

Bērni un pusaudži no 2 gadu vecuma, kuriem tiek regulāri veikta asins pārliešana, un bērni un pusaudži vecāki par 10 gadiem, kuriem netiek veikta regulāra asins pārliešana, drīkst lietot Deferasirox Accord. Pacientam augot, ārsts pielāgos devu.

Deferasirox Accord nav ieteicams lietot bērniem, kuri ir jaunāki par 2 gadiem.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Deferasirox Accord nav ieteicams grūtniecības laikā, ja vien nav noteikti nepieciešams.

Ja Jūs šobrīd izmantojat hormonālu kontracepcijas līdzekli, lai izvairītos no grūtniecības iestāšanās, Jums vajadzētu lietot papildus vai cita veida kontracepcijas līdzekli (piem., prezervatīvu), jo Deferasirox Accord var samazināt hormonālu kontracepcijas līdzekļu efektivitāti.

Ārstēšanas laikā ar Deferasirox Accord bērnu barošana ar krūti nav ieteicama.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Ja pēc Deferasirox Accord lietošanas jūtat reiboni, nevadiet transportlīdzekli un nedarbiniet nekādas iekārtas vai mehānismus, līdz nejutaties atkal labi.

### **Deferasirox Accord satur laktozi (cukura veids)**

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

### **Deferasirox Accord satur nātriju**

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

### **Deferasirox Accord satur rīcinellu**

Šīs zāles var izraisīt kuņģa darbības traucējumus un caureju.

### 3. Kā lietot Deferasirox Accord

Ārstēšanu ar Deferasirox Accord kontrolēs ārsts, kuram ir pieredze asins pārliešanas izraisītas dzelzs pārslodzes ārstēšanā.

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

#### Cik daudz Deferasirox Accord lietot

Deferasirox Accord deva visiem pacientiem ir atkarīga no ķermeņa masas. Ārsts aprēķinās Jums nepieciešamo devu un pateiks, cik daudz tablešu katru dienu lietot.

- Pacientiem, kuriem veic regulāru asins pārliešanu, parastā Deferasirox Accord apvalkoto tablešu dienas deva ārstēšanas sākumā ir 14 mg uz kilogramu ķermeņa masas. Ņemot vērā Jūsu individuālās ārstēšanas vajadzības, ārsts var ieteikt lielāku vai mazāku sākuma devu.
- Pacientiem, kuriem neveic regulāru asins pārliešanu, parastā Deferasirox Accord apvalkoto tablešu dienas deva ārstēšanas sākumā ir 7 mg uz kilogramu ķermeņa masas.
- Atkarībā no tā, kāda ir Jūsu atbildes reakcija uz ārstēšanu, Jūsu ārsts vēlāk var pielāgot ārstēšanu, palielinot vai samazinot devu.
- Maksimālā ieteicamā Deferasirox Accord apvalkoto tablešu dienas deva ir:
  - 28 mg uz kilogramu ķermeņa masas pacientiem, kuriem veic regulāru asins pārliešanu,
  - 14 mg uz kilogramu ķermeņa masas pieaugušajiem pacientiem, kuriem neveic regulāru asins pārliešanu,
  - 7 mg uz kilogramu ķermeņa masas bērniem un pusaudžiem, kuriem neveic regulāru asins pārliešanu.

Deferasirox ir pieejams arī kā „disperģējamās tabletes”. Ja Jūs pārejat no disperģējamu tablešu lietošanas uz apvalkotām tabletēm, Jums būs nepieciešama devas pielāgošana.

#### Kad lietot Deferasirox Accord

- Lietojiet Deferasirox Accord ar nelielu daudzumu ūdens vienu reizi dienā, katru dienu aptuveni vienā un tai pašā laikā.
- Lietojiet Deferasirox Accord apvalkotās tabletes vai nu tukšā dūšā, vai kopā ar vieglu maltīti. Deferasirox Accord lietošana katru dienu vienā un tai pašā laikā arī palīdzēs atcerēties, ka jālieto tabletes.

Pacienti, kuri nevar norīt veselu tableti, Deferasirox Accord apvalkoto tableti var sasmalcināt un uzbērt visu devu uz mīksta ēdiena, piemēram, jogurta vai ābolu biezeņa (sasmalcināta ābola). Deva jālieto nekavējoties un pilnībā. To nedrīkst uzglabāt, lietošanai vēlāk.

#### Cik ilgi jālieto Deferasirox Accord

Turpiniet Deferasirox Accord lietošanu katru dienu tik ilgi, cik ārsts Jums teicis. Šī ir ilgstoša ārstēšana, kas var ilgt mēnešiem vai gadiem. Ārsts regulāri pārbaudīs Jūsu veselības stāvokli, lai pārlicinātos, vai ārstēšanai ir vēlamais rezultāts (skatīt arī 2. punktu “Deferasirox Accord terapijas uzraudzība”).

Ja Jums ir jautājumi par to, cik ilgi lietot Deferasirox Accord, vaicājiet savam ārstam.

#### Ja esat lietojis Deferasirox Accord vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis pārāk daudz Deferasirox Accord vai kāds cits nejauši lietojis Jūsu tabletes, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu vai slimnīcu un lūdziet padomu. Parādiet ārstam tablešu iepakojumu. Var būt nepieciešama neatliekama medicīniska ārstēšana. Jums var būt tādas pazīmes kā sāpes vēderā, caureja, slikta dūša un vemšana, un nieru vai aknu problēmas, kas var būt nopietnas.

### **Ja esat aizmirsis lietot Deferasirox Accord**

Ja esat aizmirsis devu, lietojiet to, līdzko atceraties, tai pašā dienā. Nākamo devu lietojiet atbilstoši plānam. Nelietojiet dubultu devu nākamajā dienā, lai aizvietotu aizmirsto tableti(es).

### **Ja pārtraucat lietot Deferasirox Accord**

Nepārtrauciet Deferasirox Accord lietošanu, ja vien ārsts Jums to neiesaka. Ja pārtrauksiet lietošanu, liekais dzelzs vairs netiks izvadīts no Jūsu organisma (skatīt arī punktu "Cik ilgi jālieto Deferasirox Accord" iepriekš).

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Vairums blakusparādību ir vieglas vai vidēji smagi izteiktas un parasti izzūd pēc dažu dienu vai nedēļu ārstēšanas.

### **Dažas blakusparādības var būt nopietnas, var būt nepieciešama neatliekama medicīniska palīdzība.**

*Šīs blakusparādības rodas retāk (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 100 cilvēkiem) vai reti (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 1 000 cilvēkiem).*

- Ja Jums rodas smagi izsitumi, vai ir apgrūtināta elpošana un reibonis vai tūska, galvenokārt sejas vai rīkles (smagu alerģisku reakciju pazīmes),
- Ja Jums ir jebkuru sekojošo simptomu kombinācija: izsitumi, ādas apsārtums, pūšļi uz lūpām, acīm vai mutē, ādas lobīšanās, smags drudzis, gripai līdzīgi simptomi, palielināti limfmezgli (smagu ādas reakciju pazīmes),
- Ja Jūs pamanāt būtisku izdalītā urīna daudzuma samazināšanos (nieru darbības traucējumu pazīme),
- Ja Jums vienlaicīgi attīstās miegainība, sāpes vēdera augšējā daļā, attīstās vai pastiprinās ādas vai acu dzelte un tumšas krāsas urīns (aknu darbības traucējumu pazīmes),
- Ja Jums ir apgrūtināta domāšana, informācijas atcerēšanās vai sarežģītumu risināšana, esat mazāk uzmanīgs vai Jums ir samazinājusies saprašanas spēja, vai jūtaties ļoti miegains un bez enerģijas (augsta amonija līmeņa asinīs pazīme, kas var būt saistīta ar aknu vai nieru darbības traucējumiem un var izraisīt smadzeņu darbības traucējumus),
- Ja Jums ir asins vemšana un/vai melni izkārnījumi,
- Ja Jums bieži ir sāpes vēderā, īpaši pēc ēšanas vai pēc Deferasirox Accord lietošanas,
- Ja Jums bieži ir grēmas,
- Ja Jums ir daļējs redzes zudums,
- Ja Jums ir stipras sāpes vēdera augšdaļā (pankreatīts),

**pārtrauciet šo zāļu lietošanu un uzreiz pastāstiet to ārstam.**

### **Dažas blakusparādības var kļūt nopietnas.**

*Šīs blakusparādības rodas retāk.*

- Ja Jums kļūst miglaina redze,
- ja Jums pavājinās dzirde,

**pēc iespējas ātrāk pastāstiet to savam ārstam.**

### **Citas blakusparādības**

*Ļoti bieži (var attīstīties vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 10 cilvēkiem).*

- Izmainīti nieru funkciju rādītāji.

*Bieži (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 10 cilvēkiem).*

- Kuņģa-zarnu trakta traucējumi, piemēram, slikta dūša, vemšana, caureja, sāpes vēderā, vēdera pūšanās, aizcietējums, gremošanas traucējumi
- Izsitumi
- Galvassāpes
- Izmainīti aknu funkciju rādītāji
- Nieze
- Izmaiņas urīna analīzēs (olbaltums urīnā)

Ja kāda no šīm blakusparādībām Jums izpaužas smagi, pasakiet to savam ārstam.

*Retāk (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 100 cilvēkiem).*

- Reibonis
- Drudzis
- Kakla iekaisums
- Roku vai kāju pietūkums
- Ādas krāsas izmaiņas
- Trauksme
- Miega traucējumi
- Nogurums

Ja kāda no šīm blakusparādībām Jums izpaužas smagi, pasakiet to savam ārstam.

**Biežums nav zināms** (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

- Samazināts asins šūnu, kas saistītas ar asins recēšanu, skaits (trombocitopēnija), samazināts sarkano asins šūnu skaits (anēmijas pastiprināšanās), samazināts balto asins šūnu skaits (neitropēnija) vai samazināts visu veidu asins šūnu skaits (pancitopēnija)
- Matu izkrišana
- Nierakmeņi
- Samazināts urīna daudzums
- Kuņģa vai zarnas sienas plīsums, kas var būt sāpīgs un izraisīt sliktu dūšu
- Stipras sāpes vēdera augšdaļā (pankreatīts)
- Skābju līmeņa izmaiņas asinīs

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Deferasirox Accord**

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera un kastītes pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Nelietojiet tādu iepakojumu, kas ir bojāts, vai ir redzams, ka tas bijis atvērts.
- Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāriet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Deferasirox Accord satur

Aktīvā viela ir deferazirokss.

Katra apvalkotā tablete satur 90 mg deferaziroksa.

Katra apvalkotā tablete satur 180 mg deferaziroksa.

Katra apvalkotā tablete satur 360 mg deferaziroksa.

### Citas sastāvdaļas ir:

Tabletes kodols: mikrokristāliskā celuloze, kroskarmelozes nātrija sāls, mazaizvietota hidroksipropilceluloze, povidons, poloksamērs, laktozes monohidrāts, koloidālais bezūdens silīcijs, nātrija stearilfumarāts, hidroģenēta rīcineļļa (skatīt 2. punktu).

Tabletes apvalks:hipromeloze (E464), propilēnglikols (E1520), talks (E553b), dzeltenais dzelzs oksīds (E172), titāna dioksīds.

### Deferasirox Accord ārējais izskats un iepakojums

Deferasirox Accord 90 mg ir dzeltenas, apvalkotas, ovālas formas, abpusēji izliektas tabletes ar nošķeltām malām, ar iespiestu „D”vienā pusē un „90” otrā pusē.

Deferasirox Accord 180 mg ir dzeltenas, apvalkotas, ovālas formas, abpusēji izliektas tabletes ar nošķeltām malām, ar iespiestu „D”vienā pusē un „180” otrā pusē.

Deferasirox Accord 360 mg ir dzeltenas, apvalkotas, ovālas formas, abpusēji izliektas tabletes ar nošķeltām malām, ar iespiestu „D”vienā pusē un „360” otrā pusē

Deferasirox Accord 90 mg apvalkotās tabletes un Deferasirox Accord 180 mg apvalkotās tabletes ir pieejamas PVH/PE/PVdH/alumīnija blisteros, vienu kastīšu iepakojumos pa 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1 vai 90 x 1 apvalkotā tablete.

Deferasirox Accord 360 mg apvalkotās tabletes ir pieejamas PVH/PE/PVdH/alumīnija blisteros, vienu kastīšu iepakojumos pa 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 90 x 1 vai 300 x 1 apvalkotā tablete.

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,

Edifici Est, 6ª Planta,

Barcelona, 08039

Spānija

### Ražotājs

Accord Healthcare Polska Sp.z.o.o.

Ul. Lutomiarska 50,

96-200, Pabianice, Polija

Pharmadox Healthcare Limited

KW20A Kordin Industrial Park,

Paola PLA 3000, Malta

LABORATORI FUNDACIÓ DAU

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

Barcelona, 08040 Barcelona, Spānija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta <{MM/GGGG}>

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu>