

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Deferasirox Accord 90 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Deferasirox Accord 180 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Deferasirox Accord 360 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Deferasirox Accord 90 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 90 mg deferasiroksia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi 90 mg:n tabletti sisältää myös laktoosimonohydraattia määrän, joka vastaa 27 mg:aa laktoosia, sekä 2,95 mg risiiniöljyä.

Deferasirox Accord 180 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 180 mg deferasiroksia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi 180 mg:n tabletti sisältää myös laktoosimonohydraattia määrän, joka vastaa 54 mg:aa laktoosia, sekä 5,9 mg risiiniöljyä.

Deferasirox Accord 360 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 360 mg deferasiroksia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi 360 mg:n tabletti sisältää myös laktoosimonohydraattia määrän, joka vastaa 108 mg:aa laktoosia, sekä 11,8 mg risiiniöljyä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti)

Deferasirox Accord 90 mg kalvopäällysteiset tabletit

Väritään keltaiset, kalvopäällysteiset, soikeat, kaksoiskuperat ja viistoreunaiset tabletit, joiden toisella puolella on kaiverrus ”D” ja toisella puolella ”90”. Tabletin koko on noin 11,0 mm x 4,20 mm.

Deferasirox Accord 180 mg kalvopäällysteiset tabletit

Väritään keltaiset, kalvopäällysteiset, soikeat, kaksoiskuperat ja viistoreunaiset tabletit, joiden toisella puolella on kaiverrus ”D” ja toisella puolella ”180”. Tabletin koko on noin 14,0 mm x 5,50 mm.

Deferasirox Accord 360 mg kalvopäällysteiset tabletit

Väritään keltaiset, kalvopäällysteiset, soikeat, kaksoiskuperat ja viistoreunaiset tabletit, joiden toisella puolella on kaiverrus ”D” ja toisella puolella ”360”. Tabletin koko on noin 17,0 mm x 6,80 mm.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Deferasirox Accord on tarkoitettu käytettäväksi tiheistä verensiirroista johtuvan raudan liikavarastoitumisen ( $\geq 7$  ml/kg punasoluja kuukaudessa) hoitoon 6-vuotiaille tai sitä vanhemmille potilaille, joilla on beeta-talassemia major.

Deferasirox Accord on tarkoitettu käytettäväksi verensiirroista johtuvan raudan liikavarastoitumisen hoitoon myös silloin kun deferoksamiinihoito on kontraindikoitu tai riittämätön seuraavissa potilasryhmissä:

- 2–5-vuotiaat pediatriiset potilaat, joilla on beeta-talassemia major ja usein annettavista verensiirroista johtuvaa raudan liikavarastoitumista ( $\geq 7$  ml/kg punasoluja kuukaudessa),
- yli 2-vuotiaat pediatriiset ja aikuiset potilaat, joilla on beeta-talassemia major ja harvoin annettavista verensiirroista johtuvaa raudan liikavarastoitumista ( $< 7$  ml/kg punasoluja kuukaudessa),
- yli 2-vuotiaat pediatriiset ja aikuiset potilaat, joilla on jokin muu anemia.

Deferasirox Accord on tarkoitettu käytettäväksi myös kelaatiohoitoa vaativan raudan liikavarastoitumisen hoitoon 10-vuotiaille ja sitä vanhemmille potilaille, joilla on verensiirroista riippumaton talassemia (non-transfusion-dependent thalassaemia), kun deferoksamiinihoito on vasta-aiheinen tai riittämätön.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Deferasiroksihoiton tulee aloittaa ja sitä jatkaa lääkäri, joka on perehtynyt raudan liikavarastoitumisen hoitoon.

Deferasirox Accord -valmistetta on saatavana ainoastaan kalvopäällysteisinä tabletteina. Kaikki valmisteyhteenvedon viittaukset dispergoituviiin tabletteihin viittaavat viitelääkevalmisteen dispergoituviiin tabletteihin.

#### Annostus

##### Verensiirroista johtuva raudan liikavarastoituminen

Hoito on suositeltavaa aloittaa, kun potilas on saanut noin 20 yksikköä (noin 100 ml/kg) punasoluja (PRBC) tai kun todetaan kliinisiä merkkejä kroonisesta raudankertymätilasta (esim. seerumin ferritiini  $> 1\ 000$  mikrog/l). Annokset (mg/kg) lasketaan ja pyöristetään lähimpään kokonaiseen tablettikokoon.

Raudan kelaatiohoidolla pyritään poistamaan verensiirtojen yhteydessä saatu rautamäärä ja tarvittaessa vähentämään jo kehittynyttä raudan liikavarastoitumista.

Kelaatiohoidon aikana tulee noudattaa varovaisuutta liiallisen kelaation riskin minimoimiseksi kaikilla potilailla (ks. kohta 4.4).

Kalvopäällysteisillä deferasiroksitableteilla on suurempi hyötyosuus kuin dispergoituvilla deferasiroksitableteilla (ks. kohta 5.2). Jos potilaan hoito vaihdetaan dispergoituvista tableteista kalvopäällysteisiin tabletteihin, tulee hänen annoksensa olla kalvopäällysteisillä tableteilla 30 % pienempi kuin dispergoituvilla tableteilla (pyöristettynä lähimpään määrään kokonaisia tabletteja).

Taulukko 1 Suositusannokset verensiirroista johtuvan raudan liikavarastoitumisen hoidossa

	<b>Kalvopäällysteiset tabletit</b>	<b>Verensiirrot</b>	<b>Seerumin ferritiinipitoisuus</b>
--	------------------------------------	---------------------	-------------------------------------

<b>Aloitusannos</b>	14 mg/kg/vrk	20 PRBC-yksikön (noin 100 ml/kg) jälkeen	tai >1 000 µg/l
<b>Vaihtoehtoi-set aloitusannokset</b>	21 mg/kg/vrk	PRBC-annokset > 14 ml/kg/kk (aikuisella noin > 4 yksikköä/kk)	
	7 mg/kg/vrk	PRBC-annokset < 7 ml/kg/kk (aikuisella noin <2 yksikköä/kk)	
Potilaat, joiden tila pysyy hyvin hallinnassa deferoksamiinilla	Kolmasosa deferoksamiiniannoksesta		
<b>Seuranta</b>			<b>Kuukausittain</b>
<b>Tavoitepitoisuus</b>			<b>500-1 000 µg/l</b>
<b>Annoksen muuttaminen</b> (3-6 kuukauden välein)	<b>Suurentaminen</b>		> 2 500 µg/l
	3,5-7 mg/kg/vrk Enintään 28 mg/kg/vrk		
	<b>Pienentäminen</b>		≤ 2 500 µg/l
	3,5-7 mg/kg/vrk Potilaat, joiden annos on > 21 mg/kg/vrk - Kun tavoite on saavutettu		
<b>Enimmäisannos</b>	<b>28 mg/kg/vrk</b>		<b>500-1 000 µg/l</b>
<b>Hoidon keskeyttämistä harkittava</b>			<b>&lt; 500 µg/l</b>

#### *Aloitusannos*

Kalvopäällysteisten deferasioksitablettien suositeltu aloitusannos on 14 mg/kg/vrk.

Kalvopäällysteisten deferasioksitablettien aloitusannosta 21 mg/kg/vrk voidaan harkita potilaille, joiden elimistön suurentuneita rautavarastoja on pienennettävä ja jotka saavat myös yli 14 ml/kg punasoluja kuukaudessa (aikuiset noin > 4 yksikköä kuukaudessa).

Kalvopäällysteisten deferasioksitablettien aloitusannosta 7 mg/kg/vrk voidaan harkita potilaille, joiden elimistön rautavarastoja ei tarvitse pienentää ja jotka saavat myös alle 7 ml/kg punasoluja kuukaudessa (aikuiset noin < 2 yksikköä kuukaudessa). Potilaan vastetta on seurattava ja annoksen suurentamista on harkittava, jos riittävää tehoa ei saavuteta (ks. kohta 5.1).

Potilaille, joiden tila pysyy jo hyvin hallinnassa deferoksamiinihoidolla, voidaan harkita kalvopäällysteisten deferasioksitablettien aloitusannosta, jonka suuruus on numeerisesti kolmasosa deferoksamiiniannoksesta (esim. potilas, joka saa 40 mg/kg/vrk deferoksamiinia 5 päivänä viikossa (tai vastaavan määrän), voidaan siirtää saamaan aloitusannoksena 14 mg/kg/vrk kalvopäällysteisiä deferasioksitabletteja). Jos vuorokausiannokseksi tulee tällöin alle 14 mg/painokilo, potilaan vastetta on seurattava ja annoksen suurentamista on harkittava, jos riittävää tehoa ei saavuteta (ks. kohta 5.1).

#### *Annoksen muuttaminen*

Seerumin ferritiinipitoisuutta on aiheellista seurata kerran kuukaudessa, ja kalvopäällysteisten deferasioksitablettien annosta tulee muuttaa tarvittaessa 3-6 kuukauden välein seerumin ferritiinipitoisuuksien perusteella. Annosta voidaan muuttaa 3,5-7 mg/kg kerrallaan, ja

annosmuutokset tulee sovittaa potilaan vasteeseen ja hoitotavoitteisiin (elimistön rautavarastojen ylläpito tai pienentäminen). Jos potilaan tila ei ole riittävästi hallinnassa annoksella 21 mg/kg (esim. seerumin ferritiinipitoisuus on jatkuvasti yli 2 500 µg/l eikä sen alenemisesta ole ajan mittaan viitteitä), voidaan harkita enintään annoksen 28 mg/kg antamista. Dispergoituvilla deferasioksitableteilla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista saatua tietoa pitkän aikavälin tehosta ja turvallisuudesta annoksella yli 30 mg/kg on tällä hetkellä vähän (264 potilaan tilaa on seurattu keskimäärin 1 vuoden ajan annosnoston jälkeen). Jos hemosideroosi on enintään annoksilla 21 mg/kg annetulla hoidolla vain hyvin heikosti hallinnassa, tilaa ei välttämättä saada tyydyttävästi hallintaan suurentamalla annosta edelleen (enintään annokseen 28 mg/kg), vaan saattaa olla syytä harkita muita hoitovaihtoehtoja. Jos tilaa ei saada tyydyttävästi hallintaan annoksilla yli 21 mg/kg, hoitoa tällaisilla annoksilla ei saa jatkaa, vaan on harkittava mahdollisuuksien mukaan muita hoitovaihtoehtoja. Yli 28 mg/kg annoksia ei suositella, sillä tätä suuremmista annoksista on vain rajallisesti kokemusta (ks. kohta 5.1).

Kun potilas saa hoitoa annosta 21 mg/kg suuremmilla annoksilla, annoksen pienentämistä 3,5-7 mg/kg kerrallaan on harkittava sen jälkeen, kun potilaan tila on saatu hallintaan (esim. seerumin ferritiinipitoisuus on jatkuvasti  $\leq 2\ 500\ \mu\text{g/l}$  ja pienenee ajan mittaan). Jos potilaan seerumin ferritiinipitoisuus on saatu tavoitepitoisuuteen (tavallisesti 500-1 000 µg/l), annoksen pienentämistä 3,5-7 mg/kg kerrallaan on harkittava, jotta ferritiinipitoisuus pysyy tavoitteeksi asetetussa pitoisuusvälissä ja liiallisen kelaation riski voidaan minimoida. Jos seerumin ferritiinipitoisuus laskee toistuvasti alle tason 500 mikrog/l, on harkittava hoidon keskeyttämistä (ks. kohta 4.4).

#### Verensiirroista riippumaton talassemia

Kelaatiohoito tulee aloittaa ainoastaan, kun on näyttöä raudan liikavarastoitumisesta (maksan rautapitoisuus [LIC]  $\geq 5\ \text{mg Fe kuivapainogrammaa [dw]}$  kohti tai seerumin ferritiini jatkuvasti  $> 800\ \text{mikrog/l}$ ). LIC on suositeltavin testi raudan liikavarastoitumisen toteamiseen ja sitä tulee käyttää aina kun mahdollista. Kelaatiohoidon aikana tulee noudattaa varovaisuutta liiallisen kelaation riskin minimoimiseksi kaikilla potilailla (ks. kohta 4.4).

Kalvopäällysteisillä deferasioksitableteilla on suurempi hyötyosuus kuin dispergoituvilla deferasioksitableteilla (ks. kohta 5.2). Jos potilaan hoito vaihdetaan dispergoituvista tableteista kalvopäällysteisiin tabletteihin, tulee hänen annoksensa olla kalvopäällysteisillä tableteilla 30 % pienempi kuin dispergoituvilla tableteilla (pyöristettynä lähimpään määrään kokonaisia tabletteja).

Taulukko 2 Suositusannokset verensiirroista riippumattoman talassemian hoidossa

	Kalvopäällysteiset tabletit	Maksan rautapitoisuus (LIC)*		Seerumin ferritiinipitoisuus
<b>Aloitusannos</b>	<b>7 mg/kg/vrk</b>	$\geq 5\ \text{mg Fe/g dw}$	tai	$> 800\ \mu\text{g/l}$
<b>Seuranta</b>				<b>Kuukausittain</b>
<b>Annoksen muuttaminen</b> (3-6 kuukauden välein)	<b>Suurentaminen</b> 3,5–7 mg/kg/vrk	$\geq 7\ \text{mg Fe/g dw}$	tai	$> 2\ 000\ \mu\text{g/l}$
	<b>Pienentäminen</b> 3,5–7 mg/kg/vrk	$< 7\ \text{mg Fe/g dw}$	tai	$\leq 2\ 000\ \mu\text{g/l}$
<b>Enimmäisannos</b>	<b>14 mg/kg/vrk</b> Aikuiset			
	<b>7 mg/kg/vrk</b> Pediatriiset potilaat			
	<b>7 mg/kg/vrk</b> Aikuiset Pediatriiset potilaat	ei arvioitu	ja	$ja \leq 2\ 000\ \mu\text{g/l}$
<b>Hoidon keskeytys</b>		$< 3\ \text{mg Fe/g dw}$	<b>tai</b>	$< 300\ \mu\text{g/l}$

<b>Hoidon uusiminen</b>			<b>Ei suositella</b>
-------------------------	--	--	----------------------

\*LIC on suositeltu menetelmä raudan liikavarastoitumisen toteamiseen.

#### *Aloitusannos*

Kalvopäällysteisten deferasioksitablettien suositeltu aloitusannos on 7 mg/kg/vrk potilaille, joilla on verensiirroista riippumaton talasemia.

#### *Annoksen muuttaminen*

Seerumin ferritiinipitoisuutta on aiheellista seurata kerran kuukaudessa potilaan hoitovasteen arvioimiseksi ja liiallisen kelaation riskin minimoimiseksi (ks. kohta 4.4). Annoksen nostoa 3,5-7 mg/kg kerrallaan tulee harkita 3-6 kuukauden välein, jos potilas sietää hoitoa hyvin ja maksan rautapitoisuus on  $\geq 7$  mg Fe kuivapainogrammaa kohti tai seerumin ferritiini pysyvästi  $> 2000$  mikrog/l, eikä osoita laskevaa trendiä. Yli 14 mg/kg deferasioksi kalvopäällysteisten tablettien annoksia ei suositella, koska tätä suuremmista annoksista ei ole kokemusta verensiirroista riippumatonta talasemiaa sairastavilla potilailla.

Potilailla, joiden maksan rautapitoisuutta ei ole mitattu ja seerumin ferritiini on  $\leq 2000$  mikrog/l, kalvopäällysteisten deferasioksitablettien annos ei saa olla yli 7 mg/kg.

Potilaille, joiden annos on nostettu  $> 7$  mg/kg, suositellaan annoksen laskemista tasolle 7 mg/kg tai alle, kun maksan rautapitoisuus on  $< 7$  mg Fe kuivapainogrammaa kohti tai seerumin ferritiini on  $\leq 2000$  mikrog/l.

#### *Hoidon lopettaminen*

Kun hyväksyttävä elimistön rautataso (maksan rautapitoisuus  $< 3$  mg Fe kuivapainogrammaa kohti tai seerumin ferritiini  $< 300$  mikrog/l) on saavutettu, hoito tulee lopettaa. Tietoja uusintahoidosta niillä potilailla, joiden elimistöön kertyy uudelleen rautaa hyväksyttävän rautatason saavuttamisen jälkeen, ei ole saatavilla. Tämän vuoksi uusintahoitoa ei voida suositella.

#### *Erityisryhmät*

##### *Iäkkäät (65-vuotiaat ja sitä vanhemmat)*

Iäkkäiden potilaiden suositusannokset ovat samat kuin edellä. Iäkkäillä potilailla esiintyi kliinisissä tutkimuksissa enemmän haittavaikutuksia kuin nuoremmilla potilailla (erityisesti ripulia), joten heillä on seurattava tarkoin annosmuutosta mahdollisesti edellyttävien haittavaikutusten ilmaantumista.

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

Deferasiroksia ei ole tutkittu potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Sen käyttö on kontraindikoitu, jos potilaan arvioitu seerumin kreatiniinin puhdistuma on  $< 60$  ml/min (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

##### *Maksan vajaatoiminta*

Deferasiroksia ei suositella vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (Child–Pugh-luokka C). Kohtalaista maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh-luokka B) sairastavien potilaiden annoksen tulee olla huomattavasti pienempi, ja sitä tulee asteittain nostaa 50 %:n tasolle saakka niiden potilaiden suositusannoksesta, joiden maksan toiminta on normaalia (ks. kohdat 4.4 ja 5.2), ja deferasioksia tulee antaa varoen näille potilaille. Kaikkien potilaiden maksan toimintaa tulisi seurata ennen hoitoa, kahden viikon välein ensimmäisen kuukauden aikana ja siitä lähtien kuukausittain (ks. kohta 4.4)

##### *Pediatriset potilaat*

##### *Verensiirroista johtuva raudan liikavarastoituminen:*

2-17-vuotiaiden verensiirroista johtuvaa raudan liikavarastoitumista sairastavien lapsipotilaiden suositusannokset ovat samat kuin aikuisten (ks. kohta 4.2). Seerumin ferritiinipitoisuuden seuranta kerran kuukaudessa suositellaan potilaan hoitovasteen arvioimiseksi ja liiallisen kelaation riskin minimoimiseksi (ks. kohta 4.4). Lapsipotilaiden painon muuttuminen ajan myötä on otettava

huomioon annosta laskettaessa.

2-5-vuotiailla verensiirroista johtuvaa raudan liikavarastoitumista sairastavilla lapsilla altistus on pienempi kuin aikuisilla (ks. kohta 5.2). Tässä ikäryhmässä saatetaan siis tarvita suurempia annoksia kuin aikuisilla. Aloitusannoksen tulee kuitenkin olla sama kuin aikuisilla, minkä jälkeen annos titrataan yksilöllisesti.

#### *Verensiirroista riippumaton talassemia:*

Verensiirroista riippumatonta talasemiaa sairastavien lapsipotilaiden kalvopäällysteisten deferasirokein tablettien annos ei saa olla yli 7 mg/kg. Näillä potilailla maksan rautapitoisuuden ja seerumin ferritiinin tarkempi seuranta on välttämätöntä liiallisen kelaation välttämiseksi (ks. kohta 4.4). Kuukausittaisen seerumin ferritiinin seurannan lisäksi maksan rautapitoisuus tulee mitata kolmen kuukauden välein, kun seerumin ferritiini on  $\leq 800$  mikrog/l.

#### *0–23 kuukauden ikäiset lapset:*

Deferasiroksin turvallisuutta ja tehoa 0-23 kuukauden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

### Antotapa

Suun kautta.

Kalvopäällysteiset tabletit niellään kokonaisina pienen vesimäärän kera. Jos potilas ei kykene nielemään tabletteja kokonaisina, kalvopäällysteiset tabletit voi myös murskata ja annostella jauheen muodossa pehmeän ruoan (esim. jogurtin tai omenasoseen) päälle siroteltuna. Annos on otettava välittömästi ja kokonaan. Sitä ei saa säästää tulevia antokertoja varten.

Kalvopäällysteiset tabletit otetaan kerran päivässä, mieluiten samaan aikaan joka päivä. Tabletit voi ottaa joko tyhjään mahaan tai kevyen aterian yhteydessä (ks. kohdat 4.5 ja 5.2).

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Muiden raudan kelaatiohoitojen käyttö, koska tällaisten yhdistelmien turvallisuutta ei ole vahvistettu (ks. kohta 4.5).

Potilaat, joilla on arvioitu seerumin kreatiniinin puhdistuma alle  $< 60$  ml/min.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Munuaistoiminta

Deferasiroksia on tutkittu vain potilailla, joiden seerumin kreatiniini on lähtötilanteessa iän mukaisella normaalialueella.

Kliinisissä tutkimuksissa tavattiin noin 36 prosentilla potilaista seerumin kreatiniinin nousua ( $> 33$  %) ainakin kahdessa peräkkäisessä mittauksessa. Kreatiniini kohosi joskus normaalialueen yläpuolelle. Tämä oli annoksesta riippuvaista. Noin kahdella kolmanneksella potilaista, joiden seerumin kreatiniinipitoisuus kohosi, pitoisuus laski uudelleen alle 33 % lähtötasoa korkeamman tason ilman annoksen muuttamista. Viimeisellä kolmanneksella seerumin kreatiniinipitoisuuden nousu ei aina vastannut annoksen pienentämiseen tai annon keskeyttämiseen. Joissakin tapauksissa annoksen pienentämisen jälkeen nähtiin vain seerumin kreatiniinipitoisuuden stabiloituminen. Deferasiroksin markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu akuutteja munuaisten vajaatoimintatapauksia (ks. kohta 4.8). Markkinoille tulon jälkeen joissakin tapauksissa munuaistoiminnan huononeminen on johtanut munuaisten vajaatoimintaan vaatiessaan tilapäisen tai jatkuvan dialyysin.

Seerumin kreatiniinin kohoamisen syytä ei ole toistaiseksi määritelty. Siksi erityistä huomiota tulee kiinnittää seerumin kreatiniinin seurantaan potilailla, jotka saavat samanaikaisesti munuaisten toimintaa heikentäviä lääkevalmisteita ja potilailla, jotka saavat suuria deferasiroksiannoksia ja/tai harvakseltaan verensiirtoja (< 7 ml/kg punasoluja kuukaudessa tai < 2 yksikköä kuukaudessa aikuisille). Vaikka munuaisiin kohdistuvien haittavaikutusten ei havaittu lisääntyneen, kun dispergoituvien deferasiroksitablettien annos suurennettiin kliinisissä tutkimuksissa annosta 30 mg/kg suuremmaksi, munuaisiin kohdistuvien haittavaikutusten riskin suurenemista ei voida sulkea pois kalvopäällysteisten tablettien yli 21 mg/kg annosten käytön yhteydessä.

Seerumin kreatiniinin määrittäminen suositellaan tehtäväksi kahdesti ennen hoidon aloittamista. **Seerumin kreatiniinia, kreatiniinipuhdistumaa** (arvioituna Cockcroft-Gaultin tai MDRD-kaavan avulla aikuisilla ja Schwartzin kaavan avulla lapsilla) ja/tai plasman kystatiini C pitoisuuksia **tulee seurata ennen hoidon aloittamista, viikoittain ensimmäisen kuukauden aikana deferasiroksihoitoa aloittamisen tai annoksen muuttamisen jälkeen (mukaan lukien lääkemuodon vaihtaminen) ja sen jälkeen kerran kuukaudessa.** Komplikaatioiden riski voi olla tavallista suurempi, jos potilaalla on entuudestaan munuaissairauksia tai hän saa munuaistoimintaa lamaavia lääkkeitä. Riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava, jos potilaalle kehittyy ripulia tai oksentelua.

Lääkkeen markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu tapauksia, joissa deferasiroksihoitoa yhteydessä on ilmennyt metabolista asidoosia. Suurimmassa osassa näistä tapauksista potilaalla oli munuaisten vajaatoiminta, munuaistubulusten sairaus (Fanconin oireyhtymä), ripuli tai jokin tila, jonka tunnettuna komplikaationa esiintyy happo-emästasapainon häiriöitä. Happo-emästasapainoa on seurattava näissä potilasryhmissä kliinisen tilanteen vaatimalla tavalla. Deferasiroksihoitoa keskeyttämistä on harkittava potilailla, joille kehittyy metabolinen asidoosi.

Markkinoille tulon jälkeen deferasiroksihoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu vaikeita munuaistubulustautitapauksia (kuten Fanconin oireyhtymää) ja munuaisten vajaatoimintaa, joihin on liittynyt tajunnan muutoksia hyperammonemiaan liittyvän enkefalopatian yhteydessä. Tapauksia on ilmoitettu enimmäkseen lapsilla. On suositeltavaa ottaa huomioon hyperammonemiaan liittyvä enkefalopatia ja mitata ammoniakkipitoisuudet, jos potilaalle kehittyy selittämättömiä psyykkisen tilan muutoksia deferasiroksihoitoa aikana.



**Taulukko 3** Annoksen säätäminen ja hoidon keskeytys munuaistoiminnan muutosten vuoksi

	<b>Seerumin kreatiniini</b>		<b>Kreatiniinipuhdistuma</b>
<b>Ennen hoidon aloitusta</b>	Kahdesti (2 x)	ja	Kerran (1 x)
<b>Hoito vasta-aiheinen</b>			<b>&lt; 60 ml/min</b>
<b>Seuranta</b>			
- Ensimmäinen kuukausi hoidon aloittamisesta tai annoksen muuttamisesta (mukaan lukien lääkemuodon vaihtaminen)	Viikoittain	ja	Viikoittain
- Tämän jälkeen	Kuukausittain	ja	Kuukausittain
<b>Vuorokausiannosta on pienennettävä 7 mg/kg/vrk</b> (kalvopäällysteiset tabletit), <i>jos seuraavat munuaisparametrit todetaan kahden peräkkäisen käynnin yhteydessä, eikä arvojen taustalla ole muita syitä</i>			
Aikuiset potilaat	> 33 % korkeampi kuin ennen hoidon aloittamista todettu keskiarvo	ja	Laskee < LLN-arvon* (< 90 ml/min)
Pediatriiset potilaat	> potilaan iänmukaisen ULN-arvon**	ja/tai	Laskee < LLN-arvon* (< 90 ml/min)
<b>Annoksen pienentämisen jälkeen hoito on keskeytettävä, jos</b>			
Aikuiset ja pediatriiset potilaat	Pysyy > 33 % korkeampana kuin ennen hoidon aloittamista todetun keskiarvon	ja/tai	Laskee < LLN-arvon* (< 90 ml/min)
*LLN: viitealueen alaraja **ULN: viitealueen yläraja			

Hoito voidaan aloittaa uudestaan riippuen potilaan yksilöllisestä kliinisestä tilanteesta.

Annoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä voidaan harkita myös, jos todetaan muutoksia munuaistubulusten toimintaa kuvaavien merkkiaineiden pitoisuuksissa ja/tai jos annoksen pienentäminen tai hoidon keskeyttäminen on kliinisesti perusteltua:

- Proteinuria (koe suoritettava ennen hoidon aloittamista ja sen jälkeen kuukausittain)
- Glukosuria ei-diabeetikoilla ja alhainen seerumin kalium-, fosfaatti-, magnesium- tai uraattitaso sekä fosfaatin ja aminohappojen erittyminen virtsaan (seurataan tarpeen mukaan).

Munuaisten tubulopatiaa on raportoitu pääasiassa beetalassemiaa sairastavilla, deferasiroksihoitoa saavilla lapsilla ja nuorilla.

Potilaat on ohjattava nefrologin vastaanotolle, ja tarkempien lisätutkimusten (kuten munuaisbiopsian) suorittamista voidaan harkita, jos potilaalla annoksen pienentämisestä tai hoidon keskeyttämisestä huolimatta ilmenee:

- seerumin kreatiniinin pysymistä merkitsevästi koholla ja
- jatkuva poikkeavuus jonkin toisen munuaismarkkerin osalta (esim. proteinuria, Fanconin oireyhtymä).

#### Maksan toiminta

Deferasiroksihoitoa saaneilla potilailla on havaittu maksa-arvojen nousua. Valmisteen markkinoille

tulon jälkeen on ilmoitettu maksan vajaatoimintaa, joka on joissakin tapauksissa johtanut kuolemaan. Vaikeita tapauksia, joihin liittyy tajunnan muutoksia hyperammonemiaan liittyvän enkefalopatian yhteydessä, saattaa esiintyä deferasiroksihoitoa saavilla potilailla, etenkin lapsilla. On suositeltavaa ottaa huomioon hyperammonemiaan liittyvä enkefalopatia ja mitata ammoniakkipitoisuudet, jos potilaalle kehittyä selittämättömiä psyykkisen tilan muutoksia deferasiroksihoidon aikana. Riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava, jos potilaalla ilmenee volyymivajetta aiheuttavia tapahtumia (kuten ripulia tai oksentelua). Tämä koskee etenkin lapsia, joiden tila on akuutti. Useimmissa maksan vajaatoiminta tapauksissa näillä potilailla oli huomattavia samanaikaisia sairauksia, krooniset maksasairaudet (mukaan lukien maksakirroosi ja C-hepatiitti) sekä monielinvaurio mukaan lukien. Mahdollisuutta, että deferasiroksi on vaikuttanut tilanteeseen tai pahentanut sitä, ei voida sulkea pois (ks. kohta 4.8).

On suositeltavaa, että seerumin transaminaasi-, bilirubiini- ja alkaliset fosfataasi-arvot tarkistetaan ennen hoidon aloittamista, 2 viikon välein ensimmäisen hoitokuukauden aikana ja kerran kuukaudessa tämän jälkeen. Jos seerumin transaminaasipitoisuudet kohoavat jatkuvasti ja progressiivisesti eikä tälle löydy muuta syytä, deferasiroksihoito tulee keskeyttää. Kun maksan toimintakokeissa havaittujen poikkeavuuksien syy on selvitetty tai arvot ovat palautuneet normaaleiksi, voidaan harkita hoidon varovaista aloittamista uudelleen pienemmillä annoksilla, minkä jälkeen annosta suurennetaan vähitellen.

Deferasiroksia ei suositella potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka C) (ks. kohta 5.2).

#### Taulukko 4 Turvallisuusseurantasuosittelusten yhteenveto

<b>Tutkimus</b>	<b>Tiheys</b>
Seerumin kreatiniini	Kahdesti ennen hoitoa. Viikoittain ensimmäisen kuukauden aikana hoidon aloittamisen tai annosmuutoksen (mukaan lukien lääkemudon vaihtaminen) jälkeen. Tämän jälkeen kerran kuukaudessa.
Kreatiniinipuhdistuma ja/tai plasman kystatiini C	Ennen hoitoa. Viikoittain ensimmäisen kuukauden aikana hoidon aloittamisen tai annosmuutoksen (mukaan lukien lääkemudon vaihtaminen) jälkeen. Tämän jälkeen kerran kuukaudessa.
Proteinuria	Ennen hoitoa. Tämän jälkeen kerran kuukaudessa
Munuaistubulustoiminnan muut merkkiaineet (kuten glukosuria diabetesta sairastamattomilla ja alhaiset seerumin kalium-, fosfaatti-, magnesium- tai uraattitasot, fosfaturia, aminoaciduria)	Tarvittaessa.
Seerumin transaminaasit, bilirubiini, alkalinen fosfataasi	Ennen hoitoa. Joka toinen viikko ensimmäisen hoitokuukauden ajan. Tämän jälkeen kerran kuukaudessa.
Kuulo- ja silmätutkimukset	Ennen hoitoa. Tämän jälkeen vuosittain.
Paino, pituus ja sukupuolinen kehitys	Ennen hoitoa. Lapsipotilaiden kohdalla vuosittain.

Deferasiroksihoidon hyöty voi olla rajallinen ja riskejä pienempi potilailla, joiden elinajanodote on lyhyt (esim. korkean riskin myelodysplastiset syndroomat), erityisesti kun liittämissairaudet voivat lisätä haittavaikutusten riskiä. Tämän vuoksi deferasiroksihoitoa ei suositella näille potilaille.

Läkkäiden potilaiden hoidossa on oltava varovainen, koska heillä haittavaikutusten (erityisesti ripulin) ilmaantuvuus on suurempi.

Tiedot verensiirroista riippumatonta talassemiaa sairastavista lapsipotilaista ovat hyvin rajalliset (ks. kohta 5.1). Tästä johtuen deferasiroksihoitoa tulee seurata tarkoin haittavaikutusten havaitsemiseksi ja rautakuorman seuraamiseksi lapsipotilailla. Lisäksi ennen deferasiroksihoiton aloittamista lapsilla, joilla on verensiirroista riippumaton talassemia ja joiden rautakuorma on erityisen suuri, tulee ottaa huomioon että pitkäaikaisen altistuksen seurauksia näillä potilailla ei tällä hetkellä tunneta.

### Ruoansulatuskanavaan liittyvät häiriöt

Deferasiroksihoitoa saaneilla potilailla, myös lapsilla ja nuorilla, on ilmoitettu yläruoansulatuskanavan haavaumia ja verenvuotoja. Joillakin potilailla on havaittu useita haavaumia (ks. kohta 4.8). Myös tapauksia, joissa haavaumiin on komplikaationa liittynyt ruoansulatuskanavan perforaatio, on raportoitu. Lisäksi etenkin iäkkäillä potilailla, joilla on ollut pahanlaatuinen verisairaus ja/tai alhainen trombosyyttimäärä, on raportoitu kuolemaan johtaneita ruoansulatuskanavan verenvuotoja. Lääkäreiden ja potilaiden tulee pitää ruoansulatuskanavan haavaumien ja verenvuotojen mahdollisuus mielessä deferasiroksihoiton aikana ja seurata tilannetta niiden oireiden ja löydösten varalta. Jos potilaalle kehittyy ruoansulatuskanavan haavauma tai verenvuoto, deferasiroksihoito tulee keskeyttää ja hänelle tulee järjestää nopeasti lisäarviointeja ja hoitoa. Varovaisuutta tulee noudattaa potilailla, jotka käyttävät deferasiroksia samanaikaisesti valmisteiden kanssa, joiden tiedetään mahdollisesti aiheuttavan haavaumia, kuten NSAID-lääkkeet, kortikosteroidit, tai peroraaliset bisfosfonaatit, antikoagulanttihoitoa saavilla potilailla sekä potilailla, joiden trombosyyttimäärä on alle  $50\,000/\text{mm}^3$  ( $50 \times 10^9/l$ ) (ks. kohta 4.5).

### Iho-oireet

Deferasiroksihoiton aikana voi esiintyä ihottumaa. Ihottumat häviävät useimmiten itsestään. Jos hoidon keskeyttäminen on tarpeen, hoito voidaan aloittaa ihottuman hävittyä uudelleen pienemmillä annoksilla, minkä jälkeen annosta vähitellen suurennetaan. Vaikeissa tapauksissa potilaalle voidaan antaa hoidon uudelleenaloittamisen yhteydessä lyhyen aikaa steroideja suun kautta. Vaikeita ihohaittoja, mukaan lukien Stevens–Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysiä ja lääkereaktioita, joihin liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita (DRESS), on ilmoitettu. Nämä ihohaitat voivat olla henkeä uhkaavia tai johtaa kuolemaan. Jos jotakin vaikeaa ihohaittaa epäillään, deferasiroksihoito on lopetettava heti eikä sitä saa aloittaa uudelleen. Lääkettä määrättäessä potilaille on kerrottava vaikeiden ihohaittojen oireista ja löydöksistä, ja heitä on seurattava tarkoin.

### Yliherkkyysoireet

Deferasiroksihoitoa saavilla potilailla on ilmoitettu vakavia yliherkkyysoireita (kuten anafylaksiaa ja angioedeemaa), ja reaktio on valtaosassa tapauksista alkanut ensimmäisen hoitokuukauden aikana (ks. kohta 4.8). Jos potilaalle kehittyy vaikea yliherkkyysoire, deferasiroksihoito tulee lopettaa ja aloittaa asianmukaiset lääketieteelliset hoitotoimet. Anafylaktisen sokin riskin vuoksi deferasiroksihoitoa ei pidä aloittaa uudestaan potilaille, joille on kehittynyt yliherkkyysoire (ks. kohta 4.3).

### Näkö ja kuulo

Kuulohäiriöitä (kuulon heikkenemistä) ja näköhäiriöitä (mykiönsamentumat) on raportoitu (ks. kohta 4.8). Potilaan kuulon ja näön tutkimusta (myös silmänpohjan tähyystys) suositellaan ennen hoidon aloittamista ja säännöllisin väliajoin tämän jälkeen (12 kuukauden välein). Jos häiriöitä havaitaan hoidon aikana, voidaan harkita annoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä.

## Veren häiriöt

Deferasiroksihoitoa saavilla potilailla on markkinoille tulon jälkeen raportoitu leukopenia-, trombosytopenia- tai pansytopenia-tapauksia (tai näiden sytopenioiden pahenemista) ja anemian pahenemista. Useimmilla potilailla oli aikaisempia hematologisia sairauksia, jotka usein liittyvät luuytimen vajaatoimintaan. Myötävaikuttavaa tai pahentavaa osaa ei kuitenkaan voida sulkea pois. Hoidon keskeyttämistä tulee harkita potilaille, joille kehittyy selittämätön sytopenia.

## Muuta huomioitavaa

Seerumin ferritiinipitoisuuden seuranta kerran kuukaudessa suositellaan potilaan hoitovasteen arvioimiseksi ja liiallisen kelaation välttämiseksi (ks. kohta 4.2). Annoksen pienentäminen tai munuais- ja maksatoiminnan sekä seerumin ferritiinipitoisuuksien tarkempi seuranta on suositeltavaa, kun hoidossa käytetään suuria annoksia ja kun seerumin ferritiinipitoisuudet ovat lähes tavoitealueella. Jos seerumin ferritiinipitoisuus laskee toistuvasti alle arvon 500 mikrog/l (verensiirroista johtuvassa raudan liikavarastoitumisessa) tai alle 300 mikrog/l (verensiirroista riippumattomassa talassemiaassa), on harkittava hoidon keskeyttämistä.

Seerumin kreatiiniinipitoisuus, seerumin ferritiinipitoisuus ja seerumin transaminaasiarvot tulee kirjata ja arvioida säännöllisin väliajoin muutossuuntauksien havaitsemiseksi.

Enintään viiden vuoden ajan annettu deferasiroksihoito ei vaikuttanut lapsipotilaiden kasvuun eikä sukupuoliseen kehitykseen kahdessa kliinisessä tutkimuksessa (ks. kohta 4.8). Hoidettaessa lapsipotilaita, joilla on verensiirroista johtuvaa raudan liikavarastoitumista, tulee potilaiden painoa, pituutta ja sukupuolista kehitystä kuitenkin seurata yleisluontoisena varotoimena ennen hoidon aloittamista sekä säännöllisin väliajoin (12 kuukauden välein).

Vaikean raudan liikavarastoitumisen tiedetään voivan aiheuttaa sydämen toimintahäiriöitä. Pitkäaikaisen deferasiroksihoiton aikana sydämen toimintaa tulee seurata potilailla, joilla raudan liikavarastoituminen on vaikea.

## Apuaineet

Deferasirox Accord sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Deferasirox Accord sisältää risiiniöljyä. Tämä lääkevalmiste saattaa aiheuttaa vatsavaivoja ja ripulia.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Deferasiroksihoiton ja muiden raudan kelaatiohoitojen yhteiskäytön turvallisuutta ei ole osoitettu. Siksi sitä ei saa yhdistää muihin raudan kelaatiohoitoihin (ks. kohta 4.3).

### Yhteisvaikutukset ruoan kanssa

Deferasiroksin kalvopäällysteisten tablettien  $C_{max}$  suurenee (29 %), kun valmiste otetaan runsasrasvaisen aterian yhteydessä. Kalvopäällysteiset deferasiroksitabletit tulee ottaa joko tyhjän mahaan tai kevyen aterian yhteydessä, mieluiten samaan aikaan joka päivä (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

### Aineet, jotka saattavat vähentää systeemistä altistusta deferasiroksille

Deferasiroksin metabolia on riippuvainen UGT (UDP-glukuronyylitransferaasi) -entsyyimeistä. Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa deferasiroksin (30 mg/kg kerta-annoksena

dispergoituvien tablettien muodossa) ja voimakkaasti UGT-entsyymejä indusoivan lääkeaineen rifampisiin (600 mg/päivässä toistuvasti) samanaikainen anto johti deferasioksiin alitistuksen vähenemiseen 44 % (90 % luottamusväli: 37 % - 51 %). Siksi samanaikainen käyttö UGT-entsyymejä voimakkaasti indusoiden lääkeaineiden kanssa (esim. rifampisiini, karbamatsipiini, fenytoiini, fenobarbitaali tai ritonaviiri) saattaa johtaa deferasioksiin tehon vähenemiseen. Potilaiden seerumin ferritiinipitoisuutta tulee seurata yhteiskäytön aikana ja sen jälkeen, ja deferasioksiinosta tulee muuttaa tarvittaessa.

Kolestyramiini pienensi deferasioksiin alitistusta merkittävästi mekanistisessa tutkimuksessa, jossa selvitettiin enterohepaattisen kierron määrää (ks. kohta 5.2).

#### Yhteisvaikutukset midatsolaamin ja muiden CYP3A4:n kautta metaboloituvien aineiden kanssa

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa dispergoituvien deferasioksiin tablettien ja midatsolaamin (CYP3A4:n koesubstraatti) samanaikainen anto johti midatsolaamin alitistuksen vähenemiseen 17 % (90 % luottamusväli: 8 % - 26 %). Kliinisessä tilanteessa tämä vaikutus saattaa korostua. Mahdollisen tehon vähenemisen takia, pitäisi noudattaa varovaisuutta, kun deferasioksi yhdistetään aineisiin, jotka metaboloituvat CYP3A4 kautta (esim. siklosporiini, simvastatiini, hormoniehkäisyvalmisteet, bepridiili, ergotamiini).

#### Yhteisvaikutukset repaglinidin ja muiden CYP2C8:n kautta metaboloituvien aineiden kanssa

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa kohtalainen CYP2C8:n estäjä deferasioksi (30 mg/kg päivittäin, dispergoituvien tablettien muodossa) CYP2C8:n substraattina toimivan repaglinidin kanssa, annettuna 0,5 mg kerta-annoksena, suurensi repaglinidin kokonaisalitistumisen (AUC) noin 2,3 kertaiseksi (90 % luottamusväli: [2,03-2,63]) ja  $C_{max}$ -arvon noin 1,6 kertaiseksi (90 % luottamusväli: [1,42-1,84]). Koska interaktio ei ole vahvistettu 0,5 mg repaglinidia suuremmilla annoksilla, yhteiskäyttöä deferasioksiin ja repaglinidin kanssa tulee välttää. Jos yhteiskäyttö vaikuttaisi tarpeelliselta, tulee suorittaa huolellista kliinistä ja verensokeriarvojen seurantaa (ks. kohta 4.4). Yhteisvaikutusta deferasioksiin ja muiden CYP2C8-substraattien kuten paklitakselin kesken ei voida sulkea pois.

#### Yhteisvaikutukset teofylliinin ja muiden CYP1A2:n kautta metaboloituvien aineiden kanssa

Terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä suoritettussa tutkimuksessa CYP1A2:n estäjä deferasioksiin (toistuvat, 30 mg/kg/vrk suuruiset annokset dispergoituvien tablettien muodossa) ja CYP1A2:n substraattina toimivan teofylliinin (120 mg:n kerta-annos) samanaikainen anto johti teofylliinin AUC:n suurenemiseen 84 %:lla (90 %:n luottamusväli: 73 % - 95 %). Kerta-annoksen  $C_{max}$ -arvo ei muuttunut, mutta jatkuvan annostelun yhteydessä teofylliinin  $C_{max}$ -arvon oletetaan suurenevan. Tämän vuoksi deferasioksiin ja teofylliinin samanaikaista käyttöä ei suositella. Jos deferasioksiin ja teofylliiniä käytetään samanaikaisesti, on harkittava teofylliiniipitoisuuksien seurantaa ja teofylliiniannoksen pienentämistä. Yhteisvaikutuksia deferasioksiin ja muiden CYP1A2:n substraattien välillä ei voida poissulkea. Aineita, jotka metaboloituvat pääasiassa CYP1A2:n kautta ja joilla on kapea terapeuttinen indeksi (esim. klotsapiini, titsanidiini), koskevat samat suositukset kuin teofylliiniä.

#### Muuta tietoa

Deferasioksiin ja alumiinia sisältävien antasidien samanaikaista käyttöä koskevia tutkimuksia ei ole tehty. Deferasioksiinilla on pienempi affiniteetti alumiiniin kuin rautaan, mutta on kuitenkin suositeltavaa, että deferasioksiin ei oteta yhdessä alumiinia sisältävien antasidien kanssa.

Maha-suolikanavan haavaumia mahdollisesti aiheuttavien lääkkeiden, kuten NSAID-valmisteiden (asetyylisalisyylihappo korkeina annoksina), kortikosteroidien tai oraalisten bisfosfonaattien, samanaikainen anto deferasioksiinvalmisteen kanssa saattaa lisätä ruoansulatuskanavaan kohdistuvaa toksisuutta (ks. kohta 4.4). Deferasioksiinvalmisteen yhteiskäyttö antikoagulanttien kanssa saattaa myös lisätä ruoansulatuskanavan verenvuotoriskiä. Tiivis kliininen seuranta on välttämätöntä, kun

deferasiroksia käytetään yhdessä näiden valmisteiden kanssa.

Deferasiroksin ja busulfaanin samanaikainen anto johti busulfaanialtistuksen (AUC) suurenemiseen, mutta yhteisvaikutuksen mekanismia ei toistaiseksi tunneta. Jos mahdollista, busulfaanin koeannoksen farmakokinetiikka (AUC, puhdistuma) on arvioitava, jotta annosta voidaan muuttaa.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Deferasiroksin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole kliinistä tietoa. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta emolle toksisten annosten käytön yhteydessä (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

Varotoimenä suositellaan, ettei Deferasirox Accord -valmistetta käytetä raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä.

Deferasirox Accord voi huonontaa hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa (ks. kohta 4.5). Hedelmällisessä iässä olevien naisten suositellaan käyttävän ei-hormonaalista ehkäisyvaihtoehtoa tai lisäehkäisyä Deferasirox Accord -hoidon aikana.

##### Imetys

Eläinkokeissa deferasiroksin todettiin erittyvän maitoon nopeasti ja suuressa määrin. Sen ei havaittu vaikuttavan jälkeläisiin. Ei tiedetä, erittykö deferasiroksi rintamaitoon ihmisellä. Imetystä ei suositella Deferasirox Accord -hoidon aikana.

##### Hedelmällisyys

Valmisteen vaikutuksesta hedelmällisyyteen ihmisellä ei ole tietoa. Eläinkokeissa ei ole havaittu haitallista vaikutusta urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Deferasirox Accord -valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Harvinaisena haittavaikutuksena voi esiintyä huimausta. Tällöin potilaiden tulee noudattaa varovaisuutta ajaessaan tai käyttäessään koneita (ks. kohta 4.8).

#### **4.8 Haittavaikutukset**

##### Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Yleisimpiä pitkäaikaisen hoidon aikana ilmoitettuja haittavaikutuksia dispergoituvilla deferasiroksitableteilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa aikuisilla ja lapsipotilailla ovat ruoansulatuskanavan häiriöt (lähinnä pahoinvointi, oksentelu, ripuli tai vatsakipu) ja ihottuma. Ripulia on ilmoitettu yleisemmin 2-5-vuotiailla lapsipotilailla ja vanhuksilla. Reaktiot riippuvat annoksesta ja ovat useimmiten lieviä tai keskivaikeita. Ne ovat yleensä ohimeneviä ja häviävät useimmiten itsestään, vaikka hoitoa jatketaankin.

Kliinisissä tutkimuksissa annoksesta riippuvaista seerumin kreatiniinipitoisuuden nousua todettiin noin 36 %:lla potilaista, joskin pitoisuudet pysyivät useimmilla potilailla normaaliarvojen rajoissa. Keskimääräisen kreatiniinipuhdistuman laskua on todettu ensimmäisen hoitovuoden aikana sekä pediatriasilla että aikuisilla beetatalassemiapotilailla, joilla on raudan liikavarastoitumista, mutta on olemassa näyttöä siitä, ettei puhdistuma enää laske enempää seuraavien hoitovuosien aikana. Maksan transaminaasiarvojen nousua on raportoitu. Munuaisten ja maksan toiminta-arvojen suunnitelmallista turvallisuusseurantaa suositellaan. Kuuloon (kuulon heikkeneminen) tai näköön (mykiöiden samentumat) liittyviä häiriöitä esiintyy melko harvoin, ja näiden aistien toiminnan vuosittaista

tarkastusta suositellaan myös (ks. Kohta 4.4).

Deferasiroksia käytettäessä on ilmoitettu vaikeita ihohaittoja, mukaan lukien Stevens–Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysiä ja lääkereaktioita, joihin liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita (DRESS) (ks. kohta 4.4).

#### Taulukoitu lista haittavaikutuksista

Haittavaikutukset on luokiteltu alla seuraavan käytännön mukaisesti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ ); hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

#### **Taulukko 5: Haittavaikutukset**

<b>Veri ja imukudos</b>	
Tuntematon:	Pansytopenia <sup>1</sup> , trombositopenia <sup>1</sup> , anemian paheneminen <sup>1</sup> , neutropenia <sup>1</sup>
<b>Immuunijärjestelmä</b>	
Tuntematon:	Yliherkkyysoireyhtymät (mm. anafylaktiset reaktiot ja angioedeema) <sup>1</sup>
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	
Tuntematon:	Metabolinen asidoosi <sup>1</sup>
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	
Melko harvinainen:	Ahdistuneisuus, unihäiriöt
<b>Hermosto</b>	
Yleinen:	Päänsärky
Melko harvinainen:	Huimaus
<b>Silmät</b>	
Melko harvinainen:	Kaihi, makulopatia
Harvinainen:	Optikusneuriitti
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>	
Melko harvinainen:	Kuurous
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	
Melko harvinainen:	Kipu kurkunpäässä
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
Yleinen:	Ripuli, ummetus, oksentelu, pahoinvointi, vatsakipu, vatsan turvotus, ruoansulatushäiriöt
Melko harvinainen:	Ruoansulatuskanavan verenvuoto, mahahaava (joita saattaa olla useita), pohjukaissuolihaava, mahakatarri
Harvinainen:	Ruokatorven tulehdus
Tuntematon:	Ruoansulatuskanavan perforaatio <sup>1</sup> , akuutti haimatulehdus <sup>1</sup>
<b>Maksa ja sappi</b>	
Yleinen:	Transaminaasiarvojen nousu
Melko harvinainen:	Maksatulehdus, sappikivitauti
Tuntematon:	Maksan vajaatoiminta <sup>1,2</sup>
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>	
Yleinen:	Ihottuma, kutina
Melko harvinainen:	Pigmenttihäiriöt
Harvinainen:	Lääkereaktio, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita (DRESS)
Tuntematon:	Stevens–Johnsonin oireyhtymä <sup>1</sup> , yliherkkyysoireyhtymä <sup>1</sup> , nokkosihottuma <sup>1</sup> , erythema multiforme <sup>1</sup> , alopesia <sup>1</sup> , toksinen epidermaalinen nekrolyysi <sup>1</sup>
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>	
Hyvin yleinen:	Kohonneet veren kreatiniiniarvot

Yleinen:	Proteinuria
Melko harvinainen:	Munuaistiehyiden toimintahäiriö <sup>2</sup> (hankinnainen Fanconin oireyhtymä), glukosuria
Tuntematon:	Akuutti munuaisten vajaatoiminta <sup>1,2</sup> , tubulointerstiaalinen nefriitti <sup>1</sup> , munuaiskivitauti <sup>1</sup> , munuaistubulusten nekroosi <sup>1</sup>
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
Melko harvinainen:	Kuume, turvotus, väsymys

<sup>1</sup> Valmisteen markkinoille tulon jälkeen ilmoitetut haittavaikutukset. Tiedot on saatu spontaaneista ilmoituksista, joista ei aina voida päätellä luotettavasti haittatapahtuman esiintymistiheyttä tai sen syy-yhteyttä lääkevalmistealtistukseen.

<sup>2</sup> Vaikeita tapauksia, joihin on liittynyt tajunnan muutoksia hyperammonemiaan liittyvän enkefalopatian yhteydessä, on ilmoitettu.

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Sappikiviä ja niihin liittyviä sappihäiriöitä ilmoitettiin noin 2 %:lla potilaista. Maksan kohonneita transaminaasiarvoja raportoitiin haittavaikutuksena 2 %:lla potilaista. Hepatiittiin viittaava transaminaasiarvojen kohoaminen yli 10 kertaa normaaliarvojen ylärajan suuruiseksi oli melko harvinaista (0,3 %). Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on deferasiroksihoitoa saaneilla potilailla raportoitu maksan vajaatoimintaa, joka on joissakin tapauksissa johtanut kuolemaan (ks. kohta 4.4). Lääkkeen markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu tapauksia, joissa on ilmennyt metabolista asidoosia. Suurimmassa osassa näistä tapauksista potilaalla oli munuaisten vajaatoiminta, munuaistubulusten sairaus (Fanconin oireyhtymä) tai ripuli tai jokin tila, jonka tunnettuna komplikaationa esiintyy happo-emästasyntänsä häiriöitä (ks. kohta 4.4). Vakavia akuutteja haimatulehdustapauksia havaittiin ilman todennettua sappiteiden perussairautta. Kuten muidenkin raudan kelaatiohoitojen yhteydessä, deferasiroksihoitoa saaneilla potilailla on todettu melko harvinaisena haittavaikutuksena kuolon heikkenemistä korkeataajuisella äänialueella ja mykiön samentumia (kaihin varhaisvaihe) (ks. kohta 4.4).

### Kreatiniinipuhdistuma verensiirroista johtuvan raudan liikavarastoitumisen yhteydessä

Retrospektiivisessä meta-analyysissä, jossa oli mukana 2 102 aikuista ja pediatria dispergoituvilla deferasiroksitableteilla hoidettua beetatalassemiapotilasta, joilla oli verensiirroista johtuvaa raudan liikavarastoitumista, todettiin kreatiniinipuhdistuman heikentyneen ensimmäisen hoitovuoden aikana keskimäärin 13,2 % aikuisilla (95 % luottamusväli: -14,4 % - -12,1 %; n = 935) ja 9,9 % pediatria (95 % luottamusväli: -11,1 % - -8,6 %; n = 1 142) potilailla. Tutkimuksista kaksi oli satunnaistettuja ja neljä avoimia. Tutkimukset kestivät enintään 5 vuotta. Kreatiniinipuhdistuma ei enää laskenut em. enempää niillä 250 potilaalla, joita seurattiin aina 5 vuoteen asti.

### Kliiniset tutkimukset potilailla, joilla on verensiirroista riippumaton talasemia

Vuoden kestäneessä tutkimuksessa, johon osallistui potilaita, joilla oli verensiirroista riippumaton talasemia ja raudan liikavarastoitumista (annostus 10 mg/kg/vrk dispergoituvien tablettien muodossa), yleisimmät tutkimuslääkkeeseen liittyvät haittavaikutukset olivat ripuli (9,1 %), ihottuma (9,1 %) ja pahoinvointi (7,3 %). Poikkeavia seerumin kreatiniiniarvoja raportoitiin 5,5 %:lla potilaista ja poikkeavaa kreatiniinipuhdistumaa 1,8 %:lla. Maksan transaminaasiarvojen nousua yli kaksinkertaisiksi suhteessa lähtötasoon tai viisinkertaisiksi suhteessa normaaliarvojen ylärajaan raportoitiin 1,8 %:lla potilaista.

### Pediatriset potilaat

Enintään viiden vuoden ajan annettu deferasiroksihoito ei vaikuttanut lapsipotilaiden kasvuun eikä sukupuoliseen kehitykseen kahdessa kliinisessä tutkimuksessa (ks. kohta 4.4).

Ripulia on ilmoitettu useammin 2-5-vuotiailla lapsipotilailla kuin vanhemmilla potilailla.

Renaalista tubulopatiaa on ilmoitettu pääasiassa lapsilla ja nuorilla, jotka ovat saaneet deferasiroksia



beetatalassemian hoitoon. Markkinoille tulon jälkeisissä raporteissa suuri osuus metabolisista asidoositapauksista ilmeni lapsilla Fanconin oireyhtymän yhteydessä.

Akuuttia pankreatiittia on raportoitu, varsinkin lapsilla ja nuorilla.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

### **4.9 Yliannostus**

Akuutin yliannostuksen varhaisia merkkejä ovat ruoansulatuskanavan vaikutukset, kuten vatsakipu, ripuli, pahoinvointi ja oksentelu. Maksa- ja munuaishäiriöitä on ilmoitettu, mm. maksaentsyymi- ja kreatiniiniarvojen suurenemista. Arvot korjautuivat hoidon päätyttyä. Virheellisesti annettu 90 mg/kg kerta-annos johti Fanconin oireyhtymään, joka korjautui hoidon jälkeen.

Deferasiroksille ei ole spesifistä vastaläkettä. Tavanomaiset yliannostuksen hoitotoimenpiteet sekä oireenmukainen hoito saattavat olla aiheellisia lääketieteellisen tarpeen mukaan.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Rautaa kelatoivat lääkeaineet, ATC-koodi: V03AC03

#### Vaikutusmekanismi

Deferasiroksi on suun kautta annettaessa aktiivinen kelatoiva lääkeaine, joka on hyvin selektiivinen raudan suhteen (III). Se on kolmihampainen ligandi, joka sitoo rautaa voimakkaalla affiniteetilla suhteessa 2:1. Deferasiroksi edistää raudan erittymistä elimistöstä pääasiassa ulosteen mukana. Deferasiroksin affiniteetti sinkkiin ja kupariin on vähäinen, eikä se aiheuta näiden metallien pitoisuuksien pitkäaikaista alenemista seerumissa.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Tutkimuksessa, jossa arvioitiin rautatasapainoa ja -aineenvaihduntaa talassemiapotilailla, joilla oli raudan liikavarastoitumista, 10 mg/kg/vrk annos deferasiroksia (dispergoituvien tablettien muodossa) aiheutti keskimäärin 0,119 mg Fe nettoerityksen painokiloa kohti vuorokaudessa. Annoksella 20 mg/kg/vrk (dispergoituvien tablettien muodossa) raudan keskimääräinen nettoeritys vuorokaudessa oli 0,329 mg/kg ja annoksella 40 mg/kg/vrk (dispergoituvien tablettien muodossa) 0,445 mg/kg.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Kliinistä tehoa koskevat tutkimukset on suoritettu deferasiroksia sisältävillä dispergoituvilla tableteilla.

Deferasiroksia on tutkittu 411 aikuisella (ikä  $\geq$  16 vuotta) ja 292 lapsipotilaalla (ikä 2 – < 16 vuotta), joilla oli verensiirroista johtuva krooninen raudan liikavarastoituminen. Lapsipotilaista 52 oli 2-5-vuotiaita. Verensiirtoja vaativina perussairauksina olivat beetatalassemia, sirppisoluanemia ja muut synnynnäiset ja hankinnaiset anemiat (myelodysplastiset oireyhtymät [MDS], Diamond-Blackfan-oireyhtymä, aplastinen anemia ja muut hyvin harvinaiset anemiat).

Kun useasti verensiirtoja saavia aikuisia ja lapsipotilaita, joilla oli beetatalassemia, hoidettiin vuoden ajan deferasiroksia sisältävillä dispergoituvilla tableteilla vuorokausiannoksilla 20 ja 30 mg/kg,

elimistön kokonaisrautamäärää kuvaavat indikaattorit pienenevät. Maksan rautapitoisuus pieneni keskimäärin noin -0,4 mg Fe maksagrammaa kohti annoksella 20 mg/kg/vrk ja -8,9 mg Fe maksagrammaa kohti annoksella 30 mg/kg/vrk (koepalan kuivapaino), ja seerumin ferritiinipitoisuus pieneni keskimäärin noin -36 mikrog/l annoksella 20 mg/kg/vrk ja noin -926 mikrog/l annoksella 30 mg/kg/vrk. Annoksella 20 mg/kg/vrk raudan erityksen ja saannin suhde oli 1,02 eli raudan nettomäärä pysyi tasapainossa. Annoksella 30 mg/kg/vrk vastaava suhde oli 1,67 eli raudan nettomäärä pieneni. Deferasiroksi vaikutti samalla tavalla myös muita anemioita sairastaviin potilaisiin, joilla oli raudan liikavarastoitumista. Kun potilaat saivat 10 mg/kg/vrk (dispergoituvien tablettien muodossa) valmistetta päivässä yhden vuoden ajan, maksan rauta-arvot ja seerumin ferritiinipitoisuudet pysyivät samoina. Annos piti elimistön nettorautamäärän tasapainossa potilailla, jotka saivat verensiirtoja melko harvoin tai joille tehtiin verenvaihtoja. Maksan rautapitoisuudessa tapahtuvat muutokset heijastuivat kerran kuukaudessa seurantaan varten mitattavaan seerumin ferritiiniarvoon, mikä osoitti, että hoitovastetta voidaan seurata tarkkailemalla seerumin ferritiinipitoisuuden muutoksia. Rajalliset kliiniset tiedot (29 potilasta, joiden sydämen toiminta oli lähtötilanteessa normaali) magneettikuvauksista viittaavat siihen, että deferasiroksihoito annoksilla 10-30 mg/kg/vrk yhden vuoden ajan (dispergoituvien tablettien muodossa) voi myös vähentää sydämen rautapitoisuutta (MRI T2\* nousi keskimäärin 18,3 millisekunnista 23,0 millisekuntiin).

Vertailevan avaintutkimuksen, johon osallistui 586 verensiirroista johtuvasta raudan liikavarastoitumisesta kärsivää beetatalassemiapotilasta, pääanalyysi ei osoittanut, että deferasiroksi dispergoituvien tablettien muodossa olisi ollut yhdenvertainen (non-inferior) deferoksamiinin kanssa koko potilaspopulaatiossa. Tämän tutkimuksen jatkoanalyysin perusteella vaikutti siltä, että yhdenvertaisuuden kriteerit täyttyivät alaryhmässä, jonka potilaiden maksan sisältämä rautapitoisuus oli  $\geq 7$  mg Fe kuivapainogrammaa kohti ja jonka potilaita hoidettiin joko deferasiroksia sisältävillä dispergoituvilla tableteilla (20 ja 30 mg/kg) tai deferoksamiinilla (35 –  $\geq 50$  mg/kg). Yhdenvertaisuutta ei kuitenkaan osoitettu potilasryhmässä, jonka potilaiden maksan sisältämä rautapitoisuus oli  $< 7$  mg Fe kuivapainogrammaa kohti ja jonka potilaita hoidettiin joko deferasiroksia sisältävillä dispergoituvilla tableteilla (5 ja 10 mg/kg) tai deferoksamiinilla (20-35 mg/kg), sillä näiden kahden kelaatiohoidon annokset eivät olleet samanarvoiset. Annosten epätasapaino johtui siitä, että deferoksamiinia saaneet potilaat saivat jatkaa ennen tutkimusta käyttämänsä annoksen ottamista silloinkin, kun se oli tutkimussuunnitelmassa määriteltyä annosta suurempi. Tähän avaintutkimukseen osallistui 56 alle 6-vuotiasta potilasta, joista 28 sai deferasiroksia dispergoituvien tablettien muodossa.

Prekliinisten ja kliinisten tutkimusten perusteella vaikutti siltä, että deferasiroksia sisältävät dispergoituvat tabletit saattavat vaikuttaa yhtä tehokkaasti kuin deferoksamiini, kun sitä käytetään annossuhteessa 2:1 (ts. yksi deferasiroksia sisältävä dispergoituvien tablettien annos on numeerisesti puolet deferoksamiiniannoksesta). Deferasiroksin kalvopäällysteisten tablettien osalta annossuhdetta 3:1 voidaan harkita (eli yksi annos deferasiroksia kalvopäällysteisten tablettien muodossa on numeerisesti kolmasosa deferoksamiiniannoksesta). Kliinisissä tutkimuksissa tätä annossuosittelusta ei kuitenkaan arvioitu prospektiivisesti.

Myös potilailla, joiden maksan sisältämä rautapitoisuus oli  $\geq 7$  mg Fe kuivapainogrammaa kohti ja joilla oli jokin harvinainen anemia tai sirppisoluanemia, korkeintaan 20 ja 30 mg/kg suuruiset deferasiroksia sisältävien dispergoituvien tablettien annokset pienensivät maksan sisältämää rautamäärää ja seerumin ferritiinipitoisuutta vastaavalla tavalla kuin beetatalassemiapotilailla.

225 potilaalle, joilla oli MDS (riskitaso matala–keskitaso-1) ja verensiirroista johtuva raudan liikavarastoituminen, tehtiin lumelääkekontrolloitu satunnaistettu tutkimus. Tämän tutkimuksen tulos viittaa siihen, että deferasiroksilla on positiivinen vaikutus päätetapahtumattomaan elossaoloon (event-free survival, EFS, yhdistelmäpätetapahtuma, johon sisältyvät kuolemaan johtamattomat sydän- ja maksatapahtumat) ja seerumin ferritiinipitoisuuteen. Turvallisuusprofiili oli vastaava kuin aiemmissa tutkimuksissa aikuisilla MDS-potilailla.

Viisi vuotta kestäneessä havainnoivassa tutkimuksessa deferasiroksia annettiin 267:lle verensiirroista johtuvaa hemosideroosia sairastavalle lapsipotilaalle, jotka sisäänottohetkellä olivat iältään 2 –  $< 6$ -vuotiaita. Deferasiroksin turvallisuus- ja siedettävyysoprofilissa ei ollut kliinisesti merkitseviä eroavaisuuksia 2 –  $< 6$ -vuotiaiden lapsipotilaiden ja muiden potilaiden (aikuisia ja vanhempia

lapsipotilaita) välillä, koskien myös seerumin kreatiniinin nousua > 33 % ja yli viitealueen ylärajan kahdessa tai useammassa peräkkäisessä mittauksessa (3,1 %), sekä alaniiniaminotransferaasin (ALAT) nousua yli viisinkertaiseksi viitealueen ylärajaan nähden (4,3 %). Yksittäisiä ALAT:n ja aspartaattiaminotransferaasin nousuja raportoitiin 20,0 %:lla ja 8,3 %:lla niistä 145 potilaasta, jotka olivat mukana tutkimuksessa sen päättymiseen saakka.

Kalvopäällysteisten ja dispergoituvien deferasiroksitablettien turvallisuutta arvioineessa tutkimuksessa 173 aikuis- ja lapsipotilasta, joilla oli verensiirroista riippumaton talassemia tai myelodysplastinen oireyhtymä, sai hoitoa 24 viikon ajan. Kalvopäällysteisten tablettien ja dispergoituvien tablettien turvallisuusprofiilien todettiin olevan samankaltaiset.

Deferasiroksilääkemuodon (rakeet) hoitomyöntyvyyttä, tehoa ja turvallisuutta verrattiin dispergoituvien tablettien lääkemuotoon avoimessa, satunnaistetussa 1:1-vertailututkimuksessa, johon osallistui 224 lapsipotilasta, joilla oli verensiirroista johtuvaa anemiaa, raudan liikavarastoitumista ja jotka olivat iältään 2 < 10 -vuotta) ja 116 (51,8 %) potilasta oli aiemmin hoidettu rautakelaatiohoidolla (ikämediaani 7,5 vuotta, 71,6 % iältään 2 - < 10 -vuotiaita), joista 68,1 % oli aiemmin saanut deferasiroksia. 24 hoitoviikon jälkeen tehdyssä ensimmäisessä analyysissä rautakelaatiohoidolle naiivien potilaiden hoitomyöntyvyyttä oli 84,26 % deferasiroksidispergoituvien tablettien ja 86,84 % deferasiroksirakeiden tutkimushaarassa ilman tilastollisesti merkitsevää eroa. Samoin kahden tutkimushaaran välillä erot seerumin ferritiiniarvojen keskimääräisissä muutoksissa lähtöarvosta eivät olleet tilastollisesti merkitseviä (dispergoituvat tabletit: keskiarvo -171,52 mikrog/l [95% luottamusväli: -517,40-174,36] ja raelääkemuoto: keskiarvo 4,84 mikrog/l [95% luottamusväli: -333,58-343,27], keskiarvojen välinen ero rakeiden ja dispergoituvien tablettien välillä oli 176,36 mikrog/l [95% luottamusväli: -129,00- 481,72], kaksisuuntainen p-arvo = 0,25). Tutkimuksessa ei löytynyt eroa hoitomyöntyvyyden tai tehon osalta deferasiroksirakeiden ja dispergoituvien tablettien välillä eri ajankodissa (24 ja 48 viikkoa). Turvallisuusprofiili oli yleisesti ottaen verrannollinen rakeiden ja dispergoituvien tablettien välillä.

Potilailla, joilla oli verensiirroista riippumaton talassemia ja raudan liikavarastoitumista, deferasiroksia sisältävillä dispergoituvilla tableteilla toteutettua hoitoa arvioitiin vuoden kestäneessä, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa. Tutkimuksessa verrattiin kahden eri, deferasiroksia sisältävillä dispergoituvilla tableteilla toteutetun, hoito-ohjelman (aloitusannokset 5 ja 10 mg/kg/vrk, 55 potilasta molemmissa hoitoryhmissä) ja vastaavan lumelääkkeen (56 potilasta) tehoa. Tutkimukseen osallistui 145 aikuista ja 21 lapsipotilasta. Ensisijainen tehomuuttuja oli maksan rautakonsentraation (LIC) muutos lähtötasosta 12 kuukauden hoidon jälkeen. Yksi toissijaisista tehomuuttujista oli seerumin ferritiinin muutos lähtötason ja neljännen kvartaalin välillä. Dispergoituvilla tableteilla toteutettu deferasiroksihoito aloitusannoksella 10 mg/kg/vrk johti elimistön kokonaisrautapitoisuuden indikaattorien laskuun. Keskimäärin maksan rautapitoisuus laski 3,80 mg Fe kuivapainogrammaa kohti potilailla, jotka saivat deferasiroksia sisältäviä dispergoituvia tabletteja (aloitusannos 10 mg/kg/vrk) ja nousi 0,38 mg Fe kuivapainogrammaa kohti lumelääkettä saaneilla potilailla (p < 0,001). Keskimäärin seerumin ferritiini laski 222,0 mikrog/l potilailla, jotka saivat deferasiroksia sisältäviä dispergoituvia tabletteja (aloitusannos 10 mg/kg/vrk) ja nousi 115 mikrog/l lumelääkettä saaneilla potilailla (p < 0,001).

## 5.2 Farmakokinetiikka

Kalvopäällysteisillä deferasiroksitableteilla on suurempi hyötyosuus kuin dispergoituvilla deferasiroksitableteilla. Vahvuuden sovittamisen jälkeen kalvopäällysteisten tablettien annos (360 mg:n vahvuus) vastasi dispergoituvien deferasiroksitablettien annosta (500 mg:n vahvuus) plasmapitoisuuskäyrän alle jäävän pinta-alan (AUC:n) osalta paastotilanteessa. C<sub>max</sub>-arvo oli 30 % suurempi (90 % luottamusväli: 20,3 - 40,0 %), mutta kliininen altistumis-/vaste-analyysi ei paljastanut viitteitä tämänsuuruisen nousun aiheuttamista kliinisesti merkitsevistä vaikutuksista.

### Imeytyminen

Kun deferasiroksia (dispergoituvien tablettien muodossa) annetaan suun kautta, sen huippupitoisuus plasmassa (t<sub>max</sub>) saavutetaan 1,5-4 tunnissa (mediaaniaika). Deferasiroksin (dispergoituvien tablettien muodossa) absoluuttinen biologinen hyötyosuus (AUC) on noin 70 % laskimoon annettavan annoksen

biologisesta hyötyosuudesta. Kalvopäällysteisten tablettien kokonaishyötyosuutta ei ole määritelty. Deferasiroksin kalvopäällysteisten tablettien hyötyosuus oli 36 % suurempi kuin dispergoituvien tablettien hyötyosuus.

Ruokailun vaikutusta selvittäneessä tutkimuksessa terveille vapaaehtoisille koehenkilöille annettiin kalvopäällysteisiä tabletteja paasto-olosuhteissa, vähärasvaisen aterian (rasvapitoisuus < 10 % kaloreiden yhteismäärästä) sekä runsasrasvaisen aterian (rasvapitoisuus > 50 % kaloreiden yhteismäärästä) yhteydessä. Tässä tutkimuksessa nähtiin viitteitä AUC- ja  $C_{max}$ -arvojen lievästä laskusta (11 % ja 16 %), jos tabletit otettiin vähärasvaisen aterian jälkeen. Runsaasrasvaisen aterian jälkeen AUC- ja  $C_{max}$ -arvot nousivat (18 % ja 29 %). Lääkemuodon vaihdon ja runsasrasvaisen aterian aiheuttamat  $C_{max}$ -arvojen nousut saattavat olla additiiviset, joten kalvopäällysteiset tabletit suositellaan ottamaan joko tyhjään mahaan tai kevyen aterian yhteydessä.

### Jakautuminen

Deferasiroksi sitoutuu suuressa määrin (99 %) plasman proteiineihin, lähes yksinomaan seerumin albumiiniin, ja sen jakautumistilavuus on pieni, aikuisilla noin 14 litraa.

### Biotransformaatio

Deferasiroksin tärkein metaboliareitti on glukuronidaatio, minkä jälkeen se erittyy sappeen. On todennäköistä, että glukuronidaatit dekonjugoituvat suolistossa ja imeytyvät sieltä takaisin elimistöön (enterohepaattinen kierto): terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa kolestyramiinin antaminen deferasiroksin kerta-annoksen jälkeen johti deferasiroksialtistuksen (AUC) pienenemiseen 45 %.

Deferasiroksi glukuronidoiduu pääasiassa UGT1A1-entsyymin ja vähemmässä määrin myös UGT1A3-entsyymin vaikutuksesta. Deferasiroksin metaboloituminen CYP450-entsyymien vaikutuksesta (hapettumisen kautta) on ihmisellä nähtävästi vähäistä (noin 8 %). Hydroksiurean ei ole havaittu estävän deferasiroksin metaboliaa *in vitro*.

### Eliminaatio

Deferasiroksi ja sen metaboliitit erittyvät pääasiassa ulosteen kautta (84 % annoksesta). Deferasiroksin ja sen metaboliittien erittyminen munuaisten kautta on vähäistä (8 % annoksesta). Keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika ( $t_{1/2}$ ) oli noin 8-16 tuntia. Kuljettajaproteiinit MRP2 ja MXR (BCRP) osallistuvat deferasiroksin erittymiseen sapen kautta.

### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Deferasiroksin  $C_{max}$  ja  $AUC_{0-24h}$  suurenevät suurin piirtein lineaarisesti annoksen kanssa vakaassa tilassa. Toistuvan annostelun yhteydessä altistus suurenee (kumulointumiskerroin 1,3-2,3).

### Ominaisuudet potilaissa

#### *Iäkkäät potilaat*

Deferasiroksin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu iäkkäillä potilailla ( $\geq 65$ -vuotiaat).

#### *Munuaisten tai maksan vajaatoiminta*

Deferasiroksin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Enintään 5 kertaa normaalin ylärajan suuruiset maksan transaminaasiarvot eivät vaikuttaneet deferasiroksin farmakokinetiikkaan.

Deferasiroksin 20 mg/kg:n dispergoituvien tablettien kerta-annoksilla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa keskimääräinen altistus kasvoi 16 % lievää maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh –luokka A) sairastavilla potilailla ja 76 % kohtalaista maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh –luokka B) sairastavilla potilailla verrattuna potilaisiin, joilla oli normaali maksan toiminta. Deferasiroksin keskimääräinen  $C_{max}$  kasvoi 22 % potilailla, joilla oli lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta.

Yhdellä vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh –luokka C) sairastavalla potilaalla altistus kasvoi 2,8-kertaiseksi (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

#### *Sukupuoli*

Naisilla deferasi-roksin puhdistuma on ilmeisesti jossain määrin pienempi (17,5 % pienempi) kuin miehillä. Tällä ei odoteta olevan kliinistä merkitystä, sillä annostus sovitetaan yksilöllisesti vasteen mukaan.

#### *Pediatriset potilaat*

Nuorten (12-17 vuotta) ja lasten (2 – < 12 vuotta) kokonaisaltistus deferasi-roksille oli pienempi kuin aikuispotilaiden sekä kerta-annosten että toistuvien annosten jälkeen. Alle 6-vuotiailla lapsilla altistus oli noin 50 % pienempi kuin aikuisilla. Tällä ei odoteta olevan kliinistä merkitystä, sillä annostus sovitetaan yksilöllisesti vasteen mukaan.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Tärkeimmät löydökset olivat munuaistoksisuus ja mykiönsamentumat (kaihi). Vastasyntyneillä ja nuorilla eläimillä todettiin samanlaisia löydöksiä. Munuaistoksisuuden arvellaan johtuvan lähinnä raudanpuutteesta eläimillä, joilla ei ollut aiempaa raudan liikavarastoitumista.

Geenitoksisuutta koskevat *in vitro* -tutkimukset olivat negatiivisia (Amesin testi, kromosomipoikkeavuustutkimus) kun taas deferasi-roksi aiheutti mikrotumamuodostusta *in vivo* luuytimessä, mutta ei maksassa, kun sitä annettiin tappavina annoksina rotille, joilla ei ollut raudan liikavarastoitumista. Tällaisia vaikutuksia ei havaittu rotilla, joilla oli raudan liikavarastoitumista. Deferasi-roksi ei ollut karsinogeeninen, kun sitä annettiin rotille 2 vuotta kestäneessä tutkimuksessa ja siirtogeenisille p53+/- heterotsygoottisille hiirille 6 kuukautta kestäneessä tutkimuksessa.

Reproduktiivista toksisuutta arvioitiin rotalla ja kaniinilla. Deferasi-roksi ei ollut teratogeeninen, mutta se lisäsi luustomuutosten ja kuolleina syntyneiden poikasten yleisyyttä rotalla suurina annoksina, jotka olivat hyvin toksisia emolle, jolla ei ollut raudan liikavarastoitumista. Deferasi-roksilla ei ollut muita vaikutuksia hedelmällisyyteen eikä lisääntymiseen.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa  
Kroskarmelloosinatrium  
Matalasubstioitu hydroksipropyyliselluloosa  
Povidoni  
Poloksameeri  
Laktoosimonohydraatti  
Vedetön kolloidinen piidioksidi  
Natriumstearyyli-fumaraatti  
Hydrogenoitu risiiniöljy

#### Tabletin päällyste

Hypromelloosi (E464)  
Propyleeniglykoli (E1520)  
Talkki (E553b)  
Keltainen rautaoksidi (E172)

Titaanidioksidi (E171)

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

3 vuotta

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

PVC/PE/PVdC-alumiini-läpipainopakkaukset.

Deferasirox Accord 90 mg kalvopäällysteiset tabletit ja Deferasirox Accord 180 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksikköpakkaukset, joissa on 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1 tai 90 x 1 kalvopäällysteistä tablettia.

Deferasirox Accord 360 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksikköpakkaukset, joissa on 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 90 x 1 tai 300 x 1 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

Deferasirox Accord 90 mg kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/19/1412/001

EU/1/19/1412/002

EU/1/19/1412/003

EU/1/19/1412/004

Deferasirox Accord 180 mg kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/19/1412/005

EU/1/19/1412/006

EU/1/19/1412/007

EU/1/19/1412/008

Deferasirox Accord 360 mg kalvopäällysteiset tabletit

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 9. tammikuuta 2020

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT  
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT  
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA  
KÄYTTÖÄ**



## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

### Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

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, Espanja

Lääkevalmisteen painetussa pakkauselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

### **• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskeinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

### **• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Myyntiluvan haltijan on ennen Deferasirox Accord -valmisteen markkinoille tuloa sovittava jokaisessa jäsenmaassa kansallisten viranomaisten kanssa koulutusohjelman sisällöstä ja muodosta, mukaan lukien käytettävä media, jakelukanava ja muut ohjelmaan liittyvät näkökohdat.

Koulutusohjelman tavoitteena on informoida terveydenhuollon ammattilaisia ja potilaita seuraavien riskien minimoimiseksi:

- Annostelun ja biologisen monitoroinnin noudattamattomuus
- Lääkitysvirheet, jotka johtuvat Deferasirox kalvopäällysteisten tablettien/rakeiden lääkevaihdosta geneerisen deferasikoksi dispergoituvien tablettien välillä.

Lääkitysvirheiden riskit, jotka johtuvat Deferasirox kalvopäällysteisten tablettien/rakeiden geneerisestä lääkevaihdosta eri myyntiluvan haltijoiden markkinoimien deferasikoksi dispergoituvien tablettilääkemuotojen välillä siten kun se katsotaan tarpeelliseksi huomioiden kansallinen tilanne kaupan olevien rinnakkaislääkkeiden osalta. Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että jokaisessa jäsenvaltiossa, jossa Deferasirox Accord on kaupan, kaikki Deferasirox Accord -valmistetta mahdollisesti määräävät ja jakelevat terveydenhuollon ammattilaiset ja Deferasirox Accord -valmistetta käyttävät potilaat saavat seuraavansisältöiset kaikkia käyttöaiheita koskevat koulutuspaketit tai heillä on pääsy seuraavansisältöisiin koulutuspaketteihin:

- Lääkärin koulutusmateriaali
- Potilaan tietopaketti

Koulutuspaketit on toimitettava myös aika ajoin, etenkin sellaisten huomattavien turvallisuuteen liittyvien tuotetietojen päivitysten jälkeen, jotka johtavat koulutuspakettien päivitystarpeeseen.

Lääkärille tarkoitettussa koulutuspaketissa on oltava:

- Valmisteyhteenvedo
- Opas terveydenhuollon ammattilaisille

**Terveydenhuollon ammattilaisten oppaan** tulee sisältää seuraavat pääkohdat siten kun se katsotaan tarpeelliseksi huomioiden kansallinen tilanne kaupan olevien rinnakkaislääkkeiden osalta:

- Myynnissä olevien deferasiroksilääkemuotojen kuvaukset (Deferasirox dispergoituvat tabletit, kalvopäällysteiset tabletit ja rakeet) Euroopan Unionin alueella
  - Erilaiset annostusohjeet
  - Erilaiset antoon liittyvät ehdot
- Annosmuutostaulukko Deferasirox kalvopäällysteiset tablettien/rakeiden ja Deferasirox dispergoituvien tablettien välillä johon voi viitata lääkevaihdossa Deferasirox kalvopäällysteisten tablettien/rakeiden ja dispergoituvien deferasiroksia sisältävien rinnakkaislääketablettien välillä.
- Suositellut annokset ja hoidon aloitukseen liittyvät säännöt
- Tarve seurata seerumin ferritiiniä kuukausittain
- Että deferasiroksi aiheuttaa seerumin kreatiniinin kohoamista joillakin potilailla
  - Tarve tarkkailla seerumin kreatiniinia
    - Kaksi kertaa ennen hoidon aloittamista
    - Hoidon aloittamisen tai annoksen muuttumisen jälkeen kerran viikossa ensimmäisen kuukauden aikana
    - Sen jälkeen kuukausittain
  - Tarve pienentää annostusta 7 mg/kg, jos seerumin kreatiniini kohoaa seuraavasti:
    - Aikuiset: 33 % yli lähtötason ja kreatiniinin puhdistuma alle LLN (90 ml/min)
    - Lapset: joko yli normaalin ylärajan tai kreatiniinin puhdistuma laskee alle normaalin alarajan kahdella peräkkäisellä käynnillä.
  - Tarve keskeyttää hoito annoksen pienentämisen jälkeen, jos seerumin kreatiniinin nousu:
    - Aikuiset ja lapset: jää yli 33 % lähtötasosta tai kreatiniinin puhdistuma alle normaalin alarajan (90 ml/min)

- Tarve harkita munuaisbiopsiaa:
  - Kun seerumin kreatiniini on koholla ja jos on havaittu jokin muu poikkeama (kuten proteinuria tai merkkejä Fanconin oireyhtymästä).
- Kreatiniinin puhdistuman mittaamisen tärkeys
- Lyhyt katsaus kreatiniinin puhdistuman mittaamenetelmiin
- Että seerumin transaminaasien kohoamista voi ilmetä Deferasirox Accord -valmisteella hoidetuilla potilailla
  - Maksan toimintatutkimusten tarve ennen lääkitystä, sitten kuukausittain tai useammin, jos tähän on kliinisiä syitä
  - Ei määrättäväksi potilaille, joilla on ennestään vakava maksasairaus
  - Tarve keskeyttää hoito, jos havaitaan jatkuvaa ja etenevää kohoamista maksaentsyymeissä.
- Tarve kuuluon liittyviin ja oftalmologisiin tutkimuksiin vuosittain.
- Tarve opastustaulukkoon, josta näkyvät seerumin kreatiniinin, kreatiniinin puhdistuman, proteinurian, maksaentsyymien ja ferritiinin hoitoa edeltävät tulokset, kuten:

Ennen hoidon alkua	
Seerumin kreatiniini, pvm: X	Arvo 1
Seerumin kreatiniini, pvm: Y	Arvo 2

X ja Y ovat (määrättäviä) päiviä, jolloin hoitoa edeltävät mittaukset on tehtävä.

- Varoitus liiallisen kelaation riskistä ja seerumin ferritiinitasojen ja munuais- ja maksatoiminnan tarkan seurannan välttämättömyydestä.
- Ohjeet annoksen muuttamiseen ja hoidon keskeyttämiseen, kun tavoiteltu seerumin ferritiinitaso +/- maksan rautapitoisuus on saavutettu.
- Verensiirroista riippumattoman talassemian (non-transfusion-dependent thalassaemia, NTDT) hoitoon liittyvät suositukset:
  - Tieto, että NTDT:tä sairastavien potilaiden hoidoksi esitetään vain yhtä hoitajaksoa
  - Varoitus tarkemman maksan rautapitoisuuden ja seerumin ferritiinitason seurannan välttämättömyydestä lapsipotilailla
  - Varoitus tällä hetkellä tuntemattomista pitkäaikaishoidon turvallisuusseuraamuksista lapsipotilailla

**Potilaan tietopaketti** sisältää:

- Pakkausseloste
- Potilaan opas

Potilaan oppaan on sisällettävä seuraavat keskeiset asiat:

- Tietoja kreatiniinin, kreatiniinin puhdistuman, proteinurian, maksaentsyymien ja ferritiinin säännöllisen tarkkailun tarpeesta ja milloin sitä on tehtävä
- Tieto siitä, että munuaisbiopsiaa voidaan harkita, jos ilmenee merkittäviä munuaistoiminnan poikkeamia
- Tieto siitä, että on olemassa erilaisia suun kautta otettavia lääkemuotoja (esim. dispergoituvat tabletit, kalvopäällysteiset tabletit ja rakeet), sekä näiden lääkemuotojen pääasialliset erot (erilaiset annostusohjeet; erilaiset antoon liittyvät ehdot, etenkin ruokailuun liittyen)

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****Ulkopakkaus****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Deferasirox Accord 90 mg kalvopäällysteiset tabletit  
deferasiroksi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 90 mg deferasiroksia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää myös laktoosia ja risiniöljyä.  
Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteiset tabletit

28 x 1 kalvopäällysteistä tabletti  
30 x 1 kalvopäällysteistä tabletti  
56 x 1 kalvopäällysteistä tabletti  
90 x 1 kalvopäällysteistä tabletti

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Deferasirox Accord 90 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**Läpipainopakkauksen etiketti**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Deferasirox Accord 90 mg kalvopäällysteiset tabletit  
deferasiroksi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Accord

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

Suun kautta



**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****Ulkopakkaus****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Deferasirox Accord 180 mg kalvopäällysteiset tabletit  
deferasiroksi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 180 mg deferasiroksia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää myös laktoosia ja risiiniöljyä.  
Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteiset tabletit

28 x 1 kalvopäällysteistä tabletti  
30 x 1 kalvopäällysteistä tabletti  
56 x 1 kalvopäällysteistä tabletti  
90 x 1 kalvopäällysteistä tabletti

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Deferasirox Accord 180 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**Läpipainopakkauksen etiketti**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Deferasirox Accord 180 mg kalvopäällysteiset tabletit  
deferasiroksi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Accord

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

Suun kautta.

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****Ulkopakkaus****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Deferasirox Accord 360 mg kalvopäällysteiset tabletit  
deferasiroksi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 360 mg deferasiroksia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää myös laktoosia ja risiiniöljyä.  
Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteiset tabletit

28 x 1 kalvopäällysteistä tablettia  
30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia  
56 x 1 kalvopäällysteistä tablettia  
90 x 1 kalvopäällysteistä tablettia  
300 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Deferasirox Accord 360 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**

**Läpipainopakkauksen etiketti**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Deferasirox Accord 360 mg kalvopäällysteiset tabletit  
deferasiroksi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Accord

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

Suun kautta.

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## **Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

**Deferasirox Accord 90 mg kalvopäällysteiset tabletit**  
**Deferasirox Accord 180 mg kalvopäällysteiset tabletit**  
**Deferasirox Accord 360 mg kalvopäällysteiset tabletit**  
deferasiroksi

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle tai eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan**

1. Mitä Deferasirox Accord on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Deferasirox Accord -valmistetta
3. Miten Deferasirox Accord -valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Deferasirox Accord -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### **1. Mitä Deferasirox Accord on ja mihin sitä käytetään**

#### **Mitä Deferasirox Accord on**

Deferasirox Accord sisältää vaikuttavaa ainetta nimeltä deferasiroksi. Se on rautaa kelatoiva aine eli lääke, jolla poistetaan elimistöön kertynyt liika rauta (raudan liikavarastoituminen). Se sitoo ja poistaa liiallista rautaa, joka erittyy lähinnä ulosteiden mukana.

#### **Mihin Deferasirox Accord -valmistetta käytetään**

Potilaat, joilla on jokin anemia (esimerkiksi talassemia, sirppisoluanemia tai myelodysplastinen oireyhtymä (MDS)) saattavat tarvita toistuvia verensiirtoja. Toistuvat verensiirrot voivat kuitenkin aiheuttaa liiallista raudan kertymistä elimistöön. Tämä johtuu siitä, että veri sisältää rautaa, eikä elimistöllä ole luontaista keinoa poistaa verensiirtojen kautta saatavaa liiallista rautaa. Myös potilaille, joilla on talassemia, jonka hoidossa ei tarvita verensiirtoja, raudan liikavarastoituminen voi kehittyä ajan myötä. Tämä johtuu pääasiassa ravinnosta saatavan raudan lisääntyneestä imeytymisestä, joka on seurausta alhaisesta verisolujen määrästä. Ajan myötä liiallinen rauta voi vaurioittaa tärkeitä elimiä kuten maksaa ja sydäntä. Liiallinen rauta voidaan poistaa rautaa kelatoivilla lääkkeillä, jolloin elinvaurioiden riski pienenee.

Deferasirox Accord on tarkoitettu tiheiden verensiirtojen aiheuttaman raudan liikavarastoitumisen hoitoon 6-vuotiaille tai sitä vanhemmille potilaille, joilla on beeta-tallemia major.

Deferasirox Accord on tarkoitettu myös harvoin annettavista verensiirroista johtuvan kroonisen raudan liikavarastoitumisen hoitoon beeta-tallemia major -potilailla silloin kun deferoksamiinihoito ei sovi tai on riittämätön, muuntotyypisissä anemioissa ja 2-5-vuotiaille lapsilla.

Deferasirox Accord on tarkoitettu käytettäväksi myös silloin, kun deferoksamiinihoito on vasta-aiheinen tai riittämätön 10-vuotiaille ja sitä vanhemmille potilaille, joilla on talassemia johon liittyy raudan liikavarastoitumista, vaikka he eivät ole riippuvaisia verensiirroista.



## 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Deferasirox Accord -valmistetta

### Älä käytä Deferasirox Accord -valmistetta

- jos olet allerginen deferasirokeille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6). Jos tämä koskee sinua, **kerro asiasta lääkärillesi ennen Deferasirox Accord -valmisteen käyttöä**. Jos epäilet olevasi allerginen, kysy neuvoa lääkäriltäsi.
- jos sinulla on kohtalainen tai vaikea munuaissairaus.
- jos käytät tällä hetkellä jotain muuta rautaa kelatoivaa lääkettä.

### Deferasirox Accord -valmistetta ei suositella

- jos sinulla on pitkälle edennyt myelodysplastinen oireyhtymä (vähentynyt verisolujen tuotanto luuytimessä) tai pitkälle edennyt syöpä.

### Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Deferasirox Accord -valmistetta:

- jos sinulla on munuais- tai maksaongelma.
- jos sinulla on raudan liikkavarastoitumisen aiheuttamia sydänvaivoja.
- jos huomaat virtsanerityksesi vähentyneen merkittävästi (merkki munuaisongelmasta).
- jos sinulle kehittyy vaikea ihottuma, hengitysvaikeuksia, huimausta tai kasvojen ja nielun turvotusta (vakavan allergisen reaktion merkki, ks. myös kohta 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset”).
- jos sinulle kehittyy vähintään kaksi seuraavista oireista: ihottuma, ihon punoitus, rakkulat huulilla, silmissä tai suussa, ihon hilseily, korkea kuume, flunssan kaltaiset oireet tai imusolmukkeiden suureneminen (vaikeaan ihoreaktioon viittaavia merkkejä, ks. myös kohta 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset”).
- jos koet uneliaisuutta, oikean puolen ylävatsakipua, keltaisuutta tai lisääntyneen ihon tai silmien keltaisuutta ja tumman virtsan yhdistelmän (merkki maksaongelmista).
- jos sinun on vaikea ajatella, muistaa tietoa tai ratkaista ongelmia, tarkkaavaisuutesi tai havainnointikykyysi on heikentynyt tai sinulla on voimakasta uneliaisuutta ja jaksamattomuutta (merkkejä veren suuresta ammoniakkipitoisuudesta, joka saattaa liittyä maksa- tai munuaisvaivoihin, ks. myös kohta 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset”).
- jos oksennat verta ja/tai sinulla on musta uloste.
- jos koet toistuvaa vatsakipua, erityisesti ruokailun tai Deferasirox Accord -valmisteen jälkeen.
- jos koet toistuvaa närästystä.
- jos verihiihtaleidesi tai valkosolujesi määrä on verikokeissa alhainen.
- jos sinulla on näön hämärtymistä tai oksentelua.
- jos sinulla on ripulia.

Jos jokin näistä koskee sinua, kerro heti asiasta lääkärillesi.

### Deferasirox Accord -hoidon seuranta

Hoidon aikana tehdään säännöllisesti veri- ja virtsakokeita. Niillä seurataan elimistössä olevan raudan määrää (veren ferritiiniarvoja), joka osoittaa, miten hyvin Deferasirox Accord -hoito tehoaa. Kokeiden avulla seurataan myös munuaisten toimintaa (veren kreatiniiniarvot, valkuaisaineiden erittyminen virtsaan) ja maksan toimintaa (veren transaminaasiarvot). Lääkäri saattaa määrätä sinut munuaisbiopsiaan (otetaan koepala munuaisista), jos hänellä on syytä epäillä merkittävää munuaisvauriota. Sinulle voidaan tehdä myös MRI-tutkimus (magneettikuvaus) maksasi rautamäärän selvittämiseksi. Lääkäri ottaa kokeiden tulokset huomioon valitessaan sopivinta Deferasirox Accord -annosta ja tehdessään päätöstä siitä, milloin sinun tulee lopettaa Deferasirox Accord -valmisteen käyttö.

Näkösi ja kuulosi tutkitaan hoidon aikana kerran vuodessa varmuuden vuoksi.

### Muut lääkevalmisteet ja Deferasirox Accord

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai

saatat käyttää muita lääkkeitä. Tähän kuuluu erityisesti:

- muut rautaa kelatoivat aineet, joita ei saa käyttää yhdessä Deferasirox Accord -valmisteen kanssa,
- alumiinia sisältävät antasidit (närestyslääkkeet), joita ei pidä ottaa samaan aikaan päivästä Deferasirox Accord -valmisteen kanssa,
- siklosporiinia (käytetään elinsiirroissa hylkimisen estoon tai muihin vaikeisiin kuten nivelreumaan tai atooppiseen ihottumaan),
- simvastatiinia (käytetään kolesterolin alentamiseen),
- tietyt särkylääkkeet tai tulehduslääkkeet (esim. aspiriini, ibuprofeeni, kortikosteroidit),
- suun kautta otettavat bisfosfonaatit (käytetään osteoporoosin hoitoon),
- antikoagulantit (käytetään ehkäisemään tai hoitamaan veren hyytymistä),
- hormoniehkäisyvalmisteita (ehkäisyväkkeitä),
- bepridiilia, ergotamiinia (käytetään sydänvaivojen ja migreenin hoitoon),
- repaglinidia (käytetään diabeteksen hoitoon),
- rifampisiini (käytetään tuberkuloosin hoitoon),
- fenytoiini, fenobarbitaali, karbamatsepiini (käytetään epilepsian hoitoon),
- ritonaviiri (käytetään HIV-infektion hoidossa),
- paklitakseli (käytetään syövän hoidossa),
- teofylliini (käytetään hengitystiesairauksien, kuten astman, hoidossa),
- klotsapiini (käytetään psyykkisten häiriöiden kuten skitsofrenian hoitoon),
- titaanidiini (käytetään lihaksia rentouttavana väkteenä),
- kolestyramiini (käytetään veren kolesterolitasojen alentamiseen),
- busulfaani (käytetään valmisteluhoitona alkuperäisen luuytimen tuhoamiseen ennen kudossiirtoa),
- midatsolaami (käytetään ahdistuneisuuden ja/tai unettomuuden hoitoon).

Lisäkokeet voivat olla tarpeen joidenkin edellä mainittujen väkaineiden veripitoisuuksien seurantaan varten.

### **Ikäkkäät potilaat (65-vuotiaat ja sitä vanhemmat)**

65-vuotiaat ja sitä vanhemmat potilaat voivat käyttää Deferasirox Accord -valmistetta samoina annoksina kuin muutkin aikuiset. Ikäkkäillä potilailla voi esiintyä enemmän haittavaikutuksia (erityisesti ripulia) kuin nuoremmilla potilailla. Väkäarin on seurattava väkkäitä potilaita tarkasti annosmuutosta edellyttävien haittavaikutusten havaitsemiseksi.

### **Lapset ja nuoret (2-17-vuotiaat)**

Säännöllisiä verensiirtoja saavat, yli 2-vuotiaat lapset ja nuoret sekä yli 10-vuotiaat lapset ja nuoret, jotka eivät saa säännöllisiä verensiirtoja, voivat käyttää Deferasirox Accord -valmistettä. Väkäri muuttaa annosta potilaan kasvun mukaan.

Deferasirox Accord -valmisteen käyttöä ei suositella alle 2-vuotiaille lapsille.

### **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy väkäariltä neuvoa ennen tämän väkteen käyttöä.

Deferasirox Accord -valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä.

Jos parhaillaan käytät hormonaalista väkisyvalmistettä, sinun tulee käyttää jotain lisäväkisyä tai toisentyypistä väkisyä (esim. kondomia), sillä Deferasirox Accord voi heikentää hormonaalisten väkisyvalmisteiden tehoa.

Imettämistä ei suositella Deferasirox Accord -hoidon aikana.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Jos sinua huimaa Deferasirox Accord -valmisteen käytön jälkeen, älä aja autoa tai käytä mitään koneita

tai työkaluja ennen kuin voitisi on normaali.

### **Deferasirox Accord sisältää laktoosia (eräs sokerityyppi)**

Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

### **Deferasirox Accord sisältää natriumia**

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### **Deferasirox Accord sisältää risiiniöljyä**

Tämä lääkevalmiste saattaa aiheuttaa vatsavaivoja ja ripulia.

## **3. Miten Deferasirox Accord -valmistetta käytetään**

Deferasirox Accord -hoitoa valvoo lääkäri, jolla on kokemusta verensiirroista johtuvan raudan liikavarastoitumisen hoidosta.

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

### **Kuinka paljon Deferasirox Accord -valmistetta tulee ottaa**

Deferasirox Accord -annos riippuu kaikkien potilaiden kohdalla painosta. Lääkärisi laskee tarvitsemasi annoksen ja kertoo, montako tablettia sinun tulee ottaa päivittäin.

- Tavanomainen aloitusannos Deferasirox Accord kalvopäällysteisiä tabletteja on 14 mg/kg/vrk potilaille, jotka saavat säännöllisiä verensiirtoja. Lääkärisi saattaa suositella suurempaa tai pienempää aloitusannosta yksilöllisten hoitotarpeitesi perusteella.
- Tavanomainen aloitusannos Deferasirox Accord kalvopäällysteisiä tabletteja on 7 mg/kg/vrk potilaille, jotka eivät saa säännöllisiä verensiirtoja.
- Lääkärisi saattaa myöhemmin suurentaa tai pienentää annosta hoitovasteestasi riippuen.
- Suurin suositeltava vuorokausiannos Deferasirox Accord kalvopäällysteisiä tabletteja on:
  - 28 mg/kg potilaille, jotka saavat säännöllisiä verensiirtoja,
  - 14 mg/kg/vrk aikuispotilaille, jotka eivät saa säännöllisiä verensiirtoja,
  - 7 mg/kg/vrk lapsille ja nuorille, jotka eivät saa säännöllisiä verensiirtoja.

Joissain maissa voi toisen valmistajan deferaksiroksia sisältäviä dispergoituvia tabletteja olla saatavilla. Annos muuttuu, jos Deferasirox Accord kalvopäällysteiset tabletit vaihdetaan näiden dispergoituvien tablettien tilalle. Lääkärisi määrittää sinulle uuden annoksen ja kertoo kuinka monta kalvopäällysteistä tablettia sinun tulee ottaa päivässä.

### **Milloin Deferasirox Accord -valmistetta käytetään**

- Deferasirox Accord -valmistetta otetaan kerran päivässä suunnilleen samaan aikaan joka päivä ja pienen vesimäärän kera.
- Deferasirox Accord kalvopäällysteiset tabletit otetaan joko tyhjään mahaan tai kevyen aterian yhteydessä.

Myös lääkkeenoton muistamisen helpottamiseksi Deferasirox Accord kannattaa ottaa samaan aikaan joka päivä.

Jos potilas ei kykene nielemään tabletteja kokonaisina, Deferasirox Accord kalvopäällysteiset tabletit voi myös murskata ja annostella jauheen muodossa pehmeän ruoan (esim. jogurtin tai omenasoseen) päälle siroteltuna. Ruoka-annos on otettava välittömästi ja kokonaisuudessaan. Sitä ei saa säästää tulevia antokertoja varten.

### **Kuinka kauan Deferasirox Accord -valmistetta käytetään**

Jatka Deferasirox Accord -valmisteen käyttöä päivittäin niin pitkään kuin lääkärisi on määrännyt. Kyseessä on pitkäaikaishoito, joka saattaa kestää useita kuukausia tai vuosia. Lääkärisi seuraa tilaasi

säännöllisesti varmistaakseen, että hoito vaikuttaa halutulla tavalla (ks. myös kohta 2: ”Deferasirox Accord -hoidon seuranta”).

Jos sinulla on kysyttävää siitä, miten pitkään Deferasirox Accord -valmistetta käytetään, käänny lääkärisi puoleen.

#### **Jos otat enemmän Deferasirox Accord -valmistetta kuin sinun pitäisi**

Jos olet ottanut liian paljon Deferasirox Accord -valmistetta tai jos joku toinen ottaa tabletteja vahingossa, kysy välittömästi neuvoa lääkäriiltäsi tai sairaalasta. Näytä lääkärille lääkepakkaus. Kiireellinen lääkärin hoito voi olla tarpeen. Oireina saattaa esiintyä esim. vatsakipua, ripulia, pahoinvointia ja oksentelua sekä munuais- tai maksavaivoja, jotka voivat olla vakavia.

#### **Jos unohtat ottaa Deferasirox Accord -valmistetta**

Jos unohtat ottaa annoksen, ota se samana päivänä heti kun muistat. Ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta seuraavana päivänä korvataksesi unohtamasi tabletin/tabletit.

#### **Jos lopetat Deferasirox Accord -valmisteen käytön**

Älä lopeta Deferasirox Accord -valmisteen käyttöä ennen kuin lääkäri kehottaa sinua tekemään niin. Jos lopetat sen käytön, liiallinen rauta ei enää poistu elimistöstäsi (ks. myös kohta ”Kuinka kauan Deferasirox Accord -valmistetta käytetään” edellä).

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Useimmat haittavaikutukset ovat lieviä tai keskivaikeita ja häviävät yleensä muutaman päivän tai viikon hoidon jälkeen.

#### **Jotkin haittavaikutukset voivat olla vakavia ja vaativat välitöntä lääkärin hoitoa.**

*Nämä haittavaikutukset ovat melko harvinaisia (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta) tai harvinaisia (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 1 000:sta).*

- Jos sinulle kehittyy vaikea ihottuma, hengitysvaikeuksia, huimausta tai lähinnä kasvojen ja nielun turvotusta (vaikean allergisen reaktion merkkejä),
- Jos sinulle kehittyy vähintään kaksi seuraavista oireista: ihottuma, ihon punoitus, rakkulat huulilla, silmissä tai suussa, ihon kesiminen, korkea kuume, flunssan kaltaiset oireet tai imusolmukkeiden suureneminen (vaikean ihoreaktion merkkejä),
- Jos huomaat virtsanerityksesi vähentyneen merkittävästi (munuaisongelmien merkki),
- Jos koet uneliaisuutta, oikean puolen ylävatsakipua, keltaisuutta tai lisääntyneen ihon tai silmien keltaisuutta ja tumman virtsan yhdistelmän (merkki maksaongelmista),
- Jos sinun on vaikea ajatella, muistaa tietoa tai ratkaista ongelmia, tarkkaavaisuutesi tai havainnointikykyysi on heikentynyt tai sinulla on voimakasta uneliaisuutta ja jaksamattomuutta (merkkejä veren suuresta ammoniakkipitoisuudesta, joka saattaa liittyä maksa- tai munuaisvaivoihin ja saattaa johtaa aivotoiminnan muutokseen),
- Jos oksennat verta ja/tai ulosteesi on mustaa,
- Jos koet toistuvaa vatsakipua, erityisesti ruokailun tai Deferasirox Accord -valmisteen jälkeen,
- Jos koet toistuvaa närästystä,
- Jos koet osittaisen näön menetyksen,
- Jos koet vaikeaa ylävatsakipua (haimatulehdus),

**lopeta tämän lääkkeen käyttö heti ja ota välittömästi yhteys lääkäriisi.**

#### **Jotkin haittavaikutukset saattavat muuttua vakaviksi.**

*Nämä haittavaikutukset ovat melko harvinaisia.*

- Jos näkösi sumenee tai samenee,
- Jos kuulosi heikkenee,

**ota yhteys lääkäriisi mahdollisimman pian.**

## **Muut haittavaikutukset**

*Hyvin yleiset (saattaa esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä)*

- Häiriöt munuaisten toimintakokeissa.

*Yleiset (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä)*

- Ruoansulatuskanavan häiriöt kuten pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakipu, vatsan turvotus, ummetus, ruoansulatushäiriöt
- Ihottuma
- Päänsärky
- Poikkeavuudet maksan toimintakokeissa
- Kutina
- Poikkeavuudet virtsakokeissa (valkuaista virtsassa)

Jos jokin näistä haittavaikutuksista on vaikea, kerro siitä lääkärillesi.

*Melko harvinaiset (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta)*

- Huimaus
- Kuume
- Kurkkukipu
- Käsivarsien tai jalkojen turvotus
- Ihon värimuutokset
- Ahdistuneisuus
- Unihäiriöt
- Väsymys

Jos jokin näistä haittavaikutuksista on vaikea, kerro siitä lääkärillesi.

**Tuntematon** (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

- Veren hyytymiseen osallistuvien solujen väheneminen (trombosytopenia), punasolujen määrän väheneminen (anemian paheneminen), valkosolujen määrän väheneminen (neutropenia) tai kaikkien verisolujen määrän väheneminen (pansytopenia)
- Hiustenlähtö
- Munuaiskivet
- Alhainen virtsaneritys
- Mahalaukun tai suoliston seinämän repeämä, joka voi olla kivulias ja aiheuttaa pahoinvointia
- Vaikea ylävatsakipu (haimatulehdus)
- Poikkeavat veren happotasot

## **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Deferasirox Accord -valmisteen säilyttäminen**

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä läpipainopakkausessa ja ulkopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ”Käyt. viim.” tai ”EXP” jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Älä käytä Deferasirox Accord -valmistetta jos pakkaus on vahingoittunut tai avattu.
- Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Deferasirox Accord sisältää

**Vaikuttava aine** on deferasiroksi.

Jokainen Deferasirox Accord 90 mg kalvopäällysteinen tabletti (tabletti) sisältää 90 mg deferasiroksia. Jokainen Deferasirox Accord 180 mg kalvopäällysteinen tabletti (tabletti) sisältää 180 mg deferasiroksia.

Jokainen Deferasirox Accord 360 mg kalvopäällysteinen tabletti (tabletti) sisältää 360 mg deferasiroksia.

### Muut aineet ovat:

Tabletin ydin: mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium, matalasubstioitu hydroksiopropyyliselluloosa, povidoni, poloksameeri, laktoosimonohydraatti, vedetön kolloidinen piidioksidi, natriumstearyyliifumaraatti, hydrogenoitu risiiniöljy (ks. kohta 2).

Tabletin päällyste: hypromelloosi (E464), propyleeniglykoli (E1520), talkki (E553b), keltainen rautaoksidi (E172), titaanidioksidi (E171).

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Deferasirox Accord 90 mg ovat väriltään keltaisia, kalvopäällysteisiä, soikeita, kaksoiskuperia ja viistoreunaisia tabletteja, joiden toisella puolella on kaiverrus ”D” ja toisella puolella ”90”.

Deferasirox Accord 180 mg ovat väriltään keltaisia, kalvopäällysteisiä, soikeita, kaksoiskuperia ja viistoreunaisia tabletteja, joiden toisella puolella on kaiverrus ”D” ja toisella puolella ”180”.

Deferasirox Accord 360 mg ovat väriltään keltaisia, kalvopäällysteisiä, soikeita, kaksoiskuperia ja viistoreunaisia tabletteja, joiden toisella puolella on kaiverrus ”D” ja toisella puolella ”360”.

Deferasirox Accord 90 mg kalvopäällysteisiä tabletteja Deferasirox Accord 180 mg kalvopäällysteisiä tabletteja on saatavana PVC/PE/PVdC-alumiini-läpipainopakkauksissa. Yksikköpakkauksissa on 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1 tai 90 x 1 kalvopäällysteistä tablettia.

Deferasirox Accord 360 mg kalvopäällysteisiä tabletteja on saatavana PVC/PE/PVdC-alumiini-läpipainopakkauksissa. Yksikköpakkauksissa on 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 90 x 1 tai 300 x 1 kalvopäällysteistä tablettia.

### Myyntiluvan haltija

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

### Valmistaja

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

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, Espanja

Saadaksesi lisätietoja tästä lääkevalmisteesta ota yhteyttä myyntiluvan haltijan paikalliseen edustajaan:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX / MT /  
NL / NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / UK(NI) / ES

Accord Healthcare S.L.U.

Tel: +34 93 301 00 64

EL

Win Medica Pharmaceutical S.A.

Tel: +30 210 7488 821

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi <{KK.VVVV}>**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

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