

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Deferasirox Accord 90 mg filmom obalené tablety
Deferasirox Accord 180 mg filmom obalené tablety
Deferasirox Accord 360 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Deferasirox Accord 90 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 90 mg deferasiroxu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá 90 mg tableta obsahuje aj 27 mg laktózy (vo forme monohydrátu) a 2,95 mg ricínového oleja.

Deferasirox Accord 180 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 180 mg deferasiroxu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá 180 mg tableta obsahuje aj 54 mg laktózy (vo forme monohydrátu) a 5,9 mg ricínového oleja.

Deferasirox Accord 360 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 360 mg deferasiroxu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá 360 mg tableta obsahuje aj 108 mg laktózy (vo forme monohydrátu) a 11,8 mg ricínového oleja.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta)

Deferasirox Accord 90 mg filmom obalené tablety

Žlté oválne bikonvexné filmom obalené tablety so skoseným okrajom s vyrazeným nápisom „D“ na jednej strane a „90“ na druhej strane. Približné rozmery tabliet sú 11,0 mm x 4,20 mm.

Deferasirox Accord 180 mg filmom obalené tablety

Žlté oválne bikonvexné filmom obalené tablety so skoseným okrajom s vyrazeným nápisom „D“ na jednej strane a „180“ na druhej strane. Približné rozmery tabliet sú 14,0 mm x 5,50 mm.

Deferasirox Accord 360 mg filmom obalené tablety

Žlté oválne bikonvexné filmom obalené tablety so skoseným okrajom s vyrazeným nápisom „D“ na jednej strane a „360“ na druhej strane. Približné rozmery tabliet sú 17,0 mm x 6,80 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Deferasirox Accord je indikovaný na liečbu chronického preťaženia železom, spôsobeného častými krvnými transfúziami (≥ 7 ml/kg/mesiac erytrocytového koncentrátu) u pacientov s beta talasémiou major vo veku 6 rokov a viac.

Deferasirox Accord je tiež indikovaný na liečbu chronického preťaženia železom, spôsobeného krvnými transfúziami, keď liečba deferoxamínom je kontraindikovaná alebo nevhodná v nasledujúcich skupinách pacientov:

- u pediatrických pacientov s beta talasémiou major s preťažením železom, spôsobeným častými krvnými transfúziami (≥ 7 ml/kg/mesiac erytrocytového koncentrátu) vo veku 2 až 5 rokov,
- u dospelých a pediatrických pacientov s beta talasémiou major s preťažením železom, spôsobeným zriedkavými krvnými transfúziami (< 7 ml/kg/mesiac erytrocytového koncentrátu) vo veku 2 rokov a starších,
- u dospelých a pediatrických pacientov s inými druhmi anémií, vo veku 2 rokov a starších.

Deferasirox Accord je tiež indikovaný na liečbu chronického preťaženia železom, ktoré vyžaduje chelátovú liečbu, keď liečba deferoxamínom je kontraindikovaná alebo nevhodná u pacientov s talasemickými syndrómami nezávislými od transfúzií, vo veku 10 rokov a starších.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu deferasiroxom majú začať a viesť lekári skúsení v liečbe chronického preťaženia železom.

Deferasirox Accord je k dispozícii iba ako filmom obalené tablety.

Všetky odkazy na liek vo forme dispergovateľných tabliet v celom súhrne charakteristických vlastností lieku sa vzťahujú na referenčný liek vo forme dispergovateľných tabliet.

Dávkovanie

Preťaženie železom spôsobené transfúziami a talasemické syndrómy nezávislé od transfúzií si vyžadujú rôzne dávkovanie. Všetci lekári, ktorí zvažujú predpísať Deferasirox Accord, sa musia uistiť, že dostali a sú oboznámení s edukačnými materiálmi pre lekárov (Príručka pre zdravotníckych pracovníkov, ktorá obsahuje aj kontrolný zoznam pre predpisujúceho lekára).

Preťaženie železom spôsobené transfúziami

Dávky (v mg/kg telesnej hmotnosti) sa musia vypočítať a zaokrúhliť na najbližšiu silu celej tablety.

Počas chelatačnej liečby je potrebná opatrnosť, aby sa u všetkých pacientov minimalizovalo riziko nadmerného chelatačného účinku (pozri časť 4.4).

Deferasirox filmom obalené tablety vykazujú vyššiu biologickú dostupnosť ako deferasirox vo forme dispergovateľných tabliet (pozri časť 5.2). V prípade zmeny liekovej formy z dispergovateľných tabliet na filmom obalené tablety musí byť dávka filmom obalených tabliet o 30 % nižšia ako dávka dispergovateľných tabliet, so zaokrúhlením na najbližšiu liekovú silu celej tablety.

Začiatková dávka

Odporúča sa, aby sa liečba začala po transfúzii približne 20 jednotiek (približne 100 ml/kg) erytrocytového koncentrátu (ER) alebo vtedy, keď klinické sledovanie preukáže prítomnosť chronického preťaženia železom (napr. sérový feritín $> 1\,000$ µg/l) (pozri tabuľku 1).

Tabuľka 1 Odporúčané dávky pri preťažení železom spôsobeným transfúziami

Odporúčaná začiatková dávka			
Hladina sérového feritínu		Populácia pacientov	Odporúčaná začiatková dávka
> 1 000 µg/l	alebo	Pacienti, ktorí už dostali približne 20 jednotiek (približne 100 ml/kg) erytrocytového koncentrátu.	14 mg/kg/deň
Alternatívna začiatková dávka			
Populácia pacientov			Alternatívna začiatková dávka
Pacienti, ktorí nevyžadujú zníženie hladiny železa v tele a ktorí tiež dostávajú < 7 ml/kg/mesiac erytrocytového koncentrátu (približne < 2 jednotky/mesiac pre dospelého). Odpoveď pacienta na liečbu sa musí monitorovať, a ak sa nedosiahne dostatočná účinnosť, je potrebné zvážiť zvýšenie dávky.			7 mg/kg/deň
Pacienti, ktorí vyžadujú zníženie zvýšenej hladiny železa v tele a ktorí tiež dostávajú >14 ml/kg/mesiac erytrocytového koncentrátu (približne < 4 jednotky/mesiac pre dospelého).			21 mg/kg/deň
Pacienti, ktorí dobre zvládajú liečbu deferoramínom.			Tretina dávky deferoramínu*
Začiatková dávka, ktorá je číselne rovná jednej tretine dávky deferoramínu (napr. u pacienta, ktorý dostáva 40 mg/kg/deň deferoramínu počas 5 dní v týždni [alebo ekvivalentné množstvo], možno zmeniť začiatkovú dennú dávku lieku Deferasirox Accord filmom obalené tablety na 14 mg/kg/deň). Keď je výsledná denná dávka < 14 mg/kg, odpoveď pacienta na liečbu sa musí monitorovať, a ak sa nedosiahne dostatočná účinnosť, je potrebné zvážiť zvýšenie dávky (pozri časť 5.1).			

Úprava dávky

Odporúča sa monitorovať hladinu feritínu v sére každý mesiac a dávku lieku Deferasirox Accord filmom obalené tablety upraviť, ak je to potrebné, každých 3 až 6 mesiacov na základe zmeny hladiny feritínu v sére (pozri tabuľku 2). Úpravy dávky možno robiť postupne o 3,5 až 7 mg/kg/deň podľa individuálnej odpovede pacienta a cieľa liečby (zachovanie alebo zníženie zaťaženia železom).

Tabuľka 2 **Odporúčané úpravy dávky pri preťažení železom spôsobeným transfúziami**

Hladina sérového feritínu (mesačné monitorovanie)	Odporúčaná úprava dávky
Pretrvávajú > 2 500 µg/l a časom nevykazuje klesajúcu tendenciu	Zvýšte dávku každých 3 až 6 mesiacov postupne o 3,5 až 7 mg/kg/deň. Maximálna povolená dávka je 28 mg/kg/deň. Ak sa dávkami do 21 mg/kg/deň dosiahne len veľmi nepodstatné zníženie hemosiderózy, ďalším zvýšením (najviac na 28 mg/kg/deň) sa nemusí dosiahnuť uspokojivé zníženie a môžu sa zvážiť alternatívne možnosti liečby. Ak sa dávkami vyššími ako 21 mg/kg/deň nedosiahne uspokojivé zníženie, v liečbe takýmito dávkami sa nemá pokračovať a kedykoľvek to je možné, majú sa zvážiť alternatívne možnosti liečby.
> 1 000 µg/l, ale pretrvávajú ≤ 2 500 µg/l a časom vykazuje klesajúcu tendenciu	U pacientov liečených dávkami > 21 mg/kg/deň znižujte dávku postupne o 3,5 až 7 mg/kg/deň každých 3 až 6 mesiacov, až kým sa dosiahne cieľová hodnota medzi 500 až 1 000 µg/l.
500 až 1 000 µg/l (cieľová hodnota)	Znižujte dávku postupne o 3,5 až 7 mg/kg/deň každých 3 až 6 mesiacov, aby sa hladiny feritínu v sére udržali v cieľovom rozmedzí a minimalizovalo sa riziko nadmerného chelatačného účinku.

Trvale < 500 µg/l	Zvážte prerušenie liečby (pozri časť 4. 4).
-------------------	---

Dostupnosť údajov o dlhodobej účinnosti a bezpečnosti z klinických štúdií vykonaných s dispergovateľnými tabletami deferasiroxu pri užívaní v dávkach vyšších ako 30 mg/kg (ekvivalent 21 mg/kg pri užívaní filmom obalených tabliet) je v súčasnosti obmedzená (264 pacientov sledovaných priemerne 1 rok po zvýšení dávky). Dávky vyššie ako 28 mg/kg/deň sa neodporúčajú, pretože s dávkami nad touto hodnotou sú iba obmedzené skúsenosti (pozri časť 5.1).

Talasemické syndrómy nezávislé od transfúzií

Chelátová liečba sa má začať len pri preukázanom preťažení železom (koncentrácia železa v pečeni [LIC] $\geq$ 5 mg Fe/g sušiny [dry weight, dw] alebo feritín v sére trvale > 800 µg/l). LIC je preferovaná metóda stanovenia preťaženia železom a má sa použiť vždy, keď je to možné. Počas chelátovej liečby je potrebná opatrnosť, aby sa u všetkých pacientov minimalizovalo riziko nadmerného chelatačného účinku (pozri časť 4.4).

Deferasirox filmom obalené tablety vykazujú vyššiu biologickú dostupnosť ako deferasirox vo forme dispergovateľných tabliet (pozri časť 5.2). V prípade zmeny liekovej formy z dispergovateľných tabliet na filmom obalené tablety musí byť dávka filmom obalených tabliet o 30 % nižšia ako dávka dispergovateľných tabliet, so zaokrúhlením na najbližšiu liekovú silu celej tablety.

Začiatková dávka

Odporúčaná začiatková denná dávka lieku Deferasirox Accord filmom obalené tablety u pacientov s talasemickými syndrómami nezávislými od transfúzií je 7 mg/kg/deň telesnej hmotnosti.

Úprava dávky

Feritín v sére sa odporúča stanoviť každý mesiac, aby sa posúdila odpoveď pacienta na liečbu a minimalizovalo sa riziko nadmerného chelatačného účinku (pozri časť 4.4). Odporúčané úpravy dávky pre talasemické syndrómy nezávislé od transfúzií sú zhrnuté v tabuľke 3.

Tabuľka 3 Odporúčané úpravy dávky pre talasemické syndrómy nezávislé od transfúzií

Hladina sérového feritínu (mesačné monitorovanie)		Koncentrácia železa v pečeni (LIC)*	Odporúčaná úprava dávky
Trvale > 2 000 µg/l a nevykazuje klesajúcu tendenciu	alebo	$\geq$ 7 mg Fe/g dw	Ak pacient liek dobre znáša, zvyšujte dávku každých 3 až 6 mesiacov postupne o 3,5 až 7 mg/kg/deň. Maximálna povolená dávka pre dospelých pacientov je 14 mg/kg/deň a 7 mg/kg/deň pre pediatrických pacientov. Dávky vyššie ako 14 mg/kg/deň sa neodporúčajú, pretože nie sú skúsenosti s dávkami nad touto hodnotou u pacientov s talasemickými syndrómami nezávislými od transfúzií.
$\leq$ 2 000 µg/l	alebo	< 7 mg Fe/g dw	Každých 3 až 6 mesiacov znižujte postupne dávku o 3,5 až 7 mg/kg/deň na 7 mg/kg/deň (alebo menej) u pacientov liečených dávkami >7 mg/kg/deň.

< 300 µg/l	alebo	< 3 mg Fe/g dw	Po dosiahnutí uspokojivej hladiny železa v organizme sa má liečba ukončiť.
Nie sú dostupné údaje o opakovaní liečby u pacientov, u ktorých dôjde k opätovnej akumulácii železa po dosiahnutí uspokojivej hladiny železa v organizme, a preto opakovanie liečby nemožno odporučiť.			
* LIC je preferovaná metóda stanovenia preťaženia železom.			

U pediatrických aj dospelých pacientov, u ktorých nebola hodnotená LIC a sérový feritín je $\leq 2\,000$ µg/l, nemá dávka lieku Deferasirox Accord filmom obalené tablety prekročiť 7 mg/kg/deň.

Osobitné skupiny

Starší pacienti (vo veku ≥ 65 rokov)

Odporúčané dávkovanie u starších pacientov je rovnaké ako dávkovanie uvedené vyššie. Starší pacienti v klinických štúdiách mali výskyt nežiaducich reakcií vyšší ako mladší pacienti (najmä hnačky) a je potrebné ich dôsledne sledovať pre nežiaduce reakcie, ktoré si môžu vyžadovať úpravu dávky.

Pediatrická populácia

Preťaženie železom spôsobené transfúziami:

Odporúčané dávkovanie u pediatrických pacientov vo veku 2 až 17 rokov s preťažením železom spôsobeným krvnými transfúziami, je rovnaké ako u dospelých pacientov (pozri časť 4.2). Feritín v sére sa odporúča stanovovať každý mesiac, aby sa posúdila odpoveď pacienta na liečbu a minimalizovalo sa riziko nadmerného chelatačného účinku (pozri časť 4.4). U pediatrických pacientov sa pri výpočte dávky musí zohľadňovať zmena telesnej hmotnosti počas rastu.

U detí vo veku 2 až 5 rokov s preťažením železom spôsobeným krvnými transfúziami, je expozícia nižšia ako u dospelých (pozri časť 5.2). V tejto vekovej skupine preto môžu byť potrebné vyššie dávky, než aké sa vyžadujú u dospelých. Začiatková dávka však má byť rovnaká ako u dospelých a po nej má nasledovať individuálna titrácia.

Talasemické syndrómy nezávislé od transfúzií:

U pediatrických pacientov s talasemickými syndrómami nezávislými od transfúzií dávkovanie filmom obalených tabliet deferasiroxi nemá byť vyššie ako 7 mg/kg/deň. U týchto pacientov je dôležité dôslednejšie sledovať LIC a feritín v sére, aby sa zabránilo nadmernému chelatačnému účinku (pozri časť 4.4). Popri stanovení feritínu v sére každý mesiac sa má každé tri mesiace stanoviť LIC, keď feritín v sére je ≤ 800 µg/l.

Deti od narodenia do 23 mesiacov:

Bezpečnosť a účinnosť deferasiroxi u detí vo veku od narodenia do 23 mesiacov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Porucha funkcie obličiek

Deferasirox sa neskúšal u pacientov s poruchou funkcie obličiek a je kontraindikovaný u pacientov, ktorí majú odhadovaný klírens kreatinínu <60 ml/min (pozri časti 4.3 a 4.4).

Porucha funkcie pečene

Použitie deferasiroxi sa neodporúča u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha). U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda B podľa Childa-Pugha) sa má dávka podstatne znížiť a potom postupne zvyšovať po hranicu 50 % odporúčanej dávky pre pacientov s normálnou funkciou pečene (pozri časti 4.4 a 5.2), pričom deferasirox sa u takýchto pacientov musí používať opatrne. Funkcia pečene sa má u všetkých pacientov skontrolovať pred liečbou, každé 2 týždne počas prvého mesiaca a potom každý mesiac (pozri časť 4.4).

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Filmom obalené tablety sa majú prehltnúť celé s trochou vody. Pacientom, ktorí nie sú schopní prehltnúť tablety celé, možno filmom obalené tablety rozdrviť a podať im celú dávku roztrúsenú do mäkkého jedla, napr. do jogurtu alebo jablčného pyré. Dávku treba ihneď a celú skonzumovať a neuchovávať na neskoršie použitie.

Filmom obalené tablety sa musia užívať raz denne, pokiaľ možno v ten istý čas každý deň a môžu sa užiť nalačno alebo s ľahkým jedlom (pozri časti 4.5 a 5.2).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Kombinácia s liečbou inými chelátormi železa, pretože bezpečnosť takýchto kombinácií sa nestanovila (pozri časť 4.5).

Pacienti s odhadovaným klírensom kreatinínu <60 ml/min.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Funkcia obličiek

Deferasirox sa skúšal len u pacientov, ktorí mali východiskovú hodnotu sérového kreatinínu v normálnom rozmedzí pre daný vek.

V klinických štúdiách sa zvýšenia sérového kreatinínu o > 33 % pri ≥ 2 po sebe nasledujúcich stanoveniach, niekedy nad hornú hranicu normálneho rozmedzia, vyskytli u približne 36 % pacientov. Tieto zvýšenia záviseli od dávky. Asi dve tretiny pacientov, u ktorých stúpol sérový kreatinín, sa vrátili pod hladinu 33 % bez úpravy dávky. U zvyšnej tretiny zvýšenie sérového kreatinínu nereagovalo vždy na zníženie dávky alebo prerušenie liečby. V niektorých prípadoch sa po znížení dávky pozorovalo len stabilizovanie hodnôt sérového kreatinínu. Prípady akútneho zlyhania obličiek boli hlásené po použití deferasiroxu od jeho uvedenia na trh (pozri časť 4.8). V niektorých prípadoch po uvedení na trh zhoršenie funkcie obličiek viedlo ku zlyhaniu obličiek, ktoré si vyžiadalo dočasnú alebo trvalú dialýzu.

Príčiny zvýšenia sérového kreatinínu sa neobjasnili. Preto sa má venovať mimoriadna pozornosť monitorovaniu sérového kreatinínu u pacientov, ktorí súčasne dostávajú lieky tlmiace funkciu obličiek, a u pacientov, ktorí dostávajú vysoké dávky deferasiroxu a/alebo malý počet transfúzií (< 7 ml/kg/mesiac erytrocytového koncentrátu alebo < 2 jednotky/mesiac u dospelého). Hoci sa nárast nežiaducich udalostí súvisiacich s obličkami v klinických štúdiách nepozoroval po zvýšení dávkovania dispergovateľných tabliet deferasiroxu na dávky vyššie ako 30 mg/kg, nemožno vylúčiť zväčšenie rizika nežiaducich udalostí súvisiacich s obličkami pri dávkach filmom obalených tabliet vyšších ako 21 mg/kg.

Odporúča sa stanoviť sérový kreatinín dvakrát pred začatím liečby. **Sérový kreatinín, klírens kreatinínu** (odhad podľa Cockcroftovho-Gaultovho alebo MDRD vzorca u dospelých a Schwartzovho vzorca u detí) a/alebo plazmatické hladiny cystatínu C **sa majú kontrolovať pred liečbou, každý týždeň v prvom mesiaci od začatia alebo úpravy liečby deferasiroxom (vrátane zmeny liekovej formy) a následne každý mesiac.** U pacientov s už existujúcimi ochoreniami obličiek a u pacientov, ktorí dostávajú lieky tlmiace funkciu obličiek, môže byť väčšie riziko komplikácií. Je potrebné postarať sa o udržanie dostatočnej hydratácie pacientov, u ktorých sa vyskytne hnačka alebo vracanie.

Po uvedení lieku na trh boli zaznamenané hlásenia o metabolickej acidóze vyskytujúcej sa počas liečby deferasiroxom. Väčšina z týchto pacientov mala poškodenie obličiek, renálnu tubulopatiu (Fanconiho syndróm) alebo hnačku alebo stavy, pri ktorých je porucha acidobázickej rovnováhy známou komplikáciou. Acidobázickú rovnováhu je u takýchto pacientov potrebné sledovať podľa

klinickej potreby. U pacientov so vzniknutou metabolickou acidózou je potrebné zvážiť prerušenie liečby deferasiroxom.

U pacientov liečených deferasiroxom, najmä u detí, boli po uvedení na trh hlásené prípady ťažkej formy renálnej tubulopatie (ako je Fanconiho syndróm) a zlyhanie obličiek spojené so zmenami vedomia v kontexte hyperamonemickej encefalopatie. Odporúča sa vziať do úvahy hyperamonemickú encefalopatiu a merať hladiny amoniaku u pacientov, u ktorých sa počas liečby deferasiroxom vyvinuli nevysvetliteľné zmeny v mentálnom stave.

Tabuľka 4 Úprava dávky a prerušenie liečby pri kontrole funkcie obličiek

	Sérový kreatinín		Klírens kreatinínu
Pred začatím liečby	dvakrát (2x)	a	raz (1x)
Kontraindikované			<60 ml/min
Monitoring			
- prvý mesiac po začatí liečby alebo úprave dávky (vrátane zmeny liekovej formy)	týždenne	a	týždenne
- následne	mesačne	a	mesačne
Zníženie dennej dávky o 7 mg/kg/deň (vo forme filmom obalených tabliet), <i>ak sa zaznamenajú nasledujúce parametre funkcie obličiek po dvoch po sebe nasledujúcich návštevách u lekára a nemožno ich pripísať inej príčine</i>			
Dospelí pacienti	> 33 % nad priemerom pred liečbou	a	zníženie < LLN* (< 90 ml/min)
Pediatrickí pacienti	> veku primeraná ULN**	a/alebo	zníženie < LLN* (< 90 ml/min)
Po znížení dávky, prerušení liečby, ak			
Dospelí a pediatrickí	pretrváva > 33% nad	a/alebo	zníženie < LLN* (<

*LLN: dolná hranica normálneho rozmedzia

**ULN: horná hranica normálneho rozmedzia

Liečba môže opätovne začať v závislosti od individuálneho klinického obrazu.

Zníženie dávky alebo prerušenie liečby možno zvážiť, ak sa vyskytnú abnormálne hladiny markerov renálnej tubulárnej funkcie a/alebo ak je to klinicky indikované:

- proteinúria (testy sa majú vykonať pred liečbou a potom každý mesiac)
- glykozúria u pacientov bez diabetu a nízke sérové hladiny draslíka, fosfátu, horčíka alebo urátu, fosfatúria, aminoacidúria (sledovanie podľa potreby).
- renálna tubulopatia sa zaznamenala najmä u detí a dospievajúcich s beta-talasémiou liečených deferasiroxom.

Ak sa napriek zníženiu dávky a prerušeniu liečby vyskytnú nasledovné nálezy, pacienti majú byť odporučení k nefrológovi a môžu sa zvážiť ďalšie špeciálne vyšetrenia (napr. biopsia obličiek):

- sérový kreatinín zostáva významne zvýšený a
- pretrváva abnormalita ďalšieho markera funkcie obličiek (napr. proteinúria, Fanconiho syndróm).

Funkcia pečene

U pacientov liečených deferasiroxom sa pozorovali zvýšené hodnoty testov funkcie pečene. Po uvedení na trh sa zaznamenali prípady zlyhania pečene, niekedy fatálne. U pacientov liečených deferasiroxom, najmä u detí, sa môžu vyskytnúť ťažké stavy spojené so zmenami vedomia v kontexte

hyperamonemickej encefalopatie. Odporúča sa vziať do úvahy hyperamonemickú encefalopatiu a merať hladiny amoniaku u pacientov, u ktorých sa počas liečby deferasiroxom vyvinuli nevysvetliteľné zmeny v mentálnom stave. Je potrebné postarať sa o udržanie dostatočnej hydratácie pacientov, u ktorých sa vyskytli prípady deplécie objemu (ako je hnačka alebo vracanie), najmä u detí s akútnym ochorením. Väčšina hlásení zlyhania pečene sa týkala pacientov s významnými komorbiditami vrátane už prítomných chronických ochorení pečene (vrátane cirhózy a hepatitídy C) a multiorgánového zlyhania. Úlohu deferasiroxu ako prispievajúceho alebo prítiažujúceho faktora nemožno vylúčiť (pozri časť 4.8).

Odporúča sa skontrolovať sérové aminotransferázy, bilirubín a alkalickú fosfatázu pred začatím liečby, každé 2 týždne počas prvého mesiaca a neskôr každý mesiac. Pri pretrvávajúcom a progredujúcom stúpaní hladín aminotransferáz v sére, ktoré nemožno pripísať iným príčinám, sa má užívanie deferasiroxu prerušiť. Po objasnení príčiny abnormalít testu funkcie pečene alebo po návrate k normálnym hladinám možno zvážiť opatrné opätovné začatie liečby s nižšou dávkou, po ktorom nasleduje postupné zvyšovanie dávky.

Použitie deferasiroxu sa neodporúča u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) (pozri časť 5.2).

Tabuľka 5 Súhrn odporúčaní pre monitorovanie bezpečnosti

Test	Frekvencia
Kreatinín v sére	Pred liečbou dvojmo. Počas prvého mesiaca liečby alebo po úprave dávky (vrátane zmeny liekovej formy) týždenne. Následne mesačne.
Klírens kreatinínu a/alebo cystatínu C v plazme	Pred liečbou. Počas prvého mesiaca liečby alebo po úprave dávky (vrátane zmeny liekovej formy) týždenne. Následne mesačne.
Proteinúria	Pred liečbou. Následne mesačne.
Iné ukazovatele funkcie obličkových tubulov (ako sú glykozúria u nediabetických pacientov a nízke hladiny draslíka, fosfátu, horčíka alebo urátu v sére, fosfatúria, aminoacidúria)	Podľa potreby.
Sérové aminotransferázy, bilirubín, alkalická fosfatáza	Pred liečbou. Počas prvého mesiaca liečby každý druhý týždeň. Následne mesačne.
Sluchové a zrakové vyšetrenia	Pred liečbou. Následne ročne.
Telesná hmotnosť, výška, sexuálny vývin	Pred liečbou. Ročne u pediatrických pacientov.

U pacientov s krátkou predpokladanou dĺžkou života (napr. s vysoko rizikovými myelodysplastickými syndrómami), zvlášť keď sprievodné ochorenia môžu zvýšiť riziko nežiaducich udalostí, prínos deferasiroxu môže byť obmedzený a môže byť menší ako riziká. Preto sa liečba deferasiroxom u týchto pacientov neodporúča.

U starších pacientov je potrebná opatrnosť pre vyšší výskyt nežiaducich reakcií (najmä hnačky).

Údaje u detí s talasémiou nezávislou od transfúzií sú veľmi obmedzené (pozri časť 5.1). Vzhľadom na

to sa má liečba deferasiroxom dôsledne sledovať, aby sa zistili jej nežiaduce reakcie a aby sa sledovala záťaž železom v pediatrickej populácii. U detí s talasémiou nezávislou od transfúzií a s ťažkým preťažením železom, si má byť lekár pred liečbou deferasiroxom navyše vedomý, že následky dlhodobej expozície u takýchto pacientov v súčasnosti nie sú známe.

Gastrointestinálne poruchy

U pacientov, ktorí dostávali deferasirox, vrátane detí a dospelých sa zaznamenala ulcerácia a krvácanie v hornej časti gastrointestinálneho traktu. U niektorých pacientov sa pozorovali mnohopočetné vredy (pozri časť 4.8). Zaznamenali sa prípady komplikácie vredov s digestívnou perforáciou. Tiež boli hlásené fatálne gastrointestinálne krvácania, najmä u starších pacientov, ktorí mali hematologické malignity a/alebo nízky počet trombocytov. Lekári a pacienti majú dávať pozor na prejavy a príznaky gastrointestinálnej ulcerácie a krvácania počas liečby deferasiroxom. V prípade gastrointestinálnej ulcerácie alebo krvácania sa má deferasirox vysadiť a musia sa okamžite začať ďalšie vyšetrenia a liečba. Opatrnosť je potrebná u pacientov, ktorí užívajú deferasirox v kombinácii s látkami, ktoré majú známy ulcerogénny potenciál, napr. NSAID, kortikosteroidy alebo perorálne bisfosfonáty, u pacientov, ktorí dostávajú antikoagulanciá a u pacientov s počtom trombocytov nižším ako $50\,000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^9/\text{l}$) (pozri časť 4.5).

Poruchy kože

Počas liečby deferasiroxom sa môže objaviť kožné vyrážky. Vyrážky vo väčšine prípadov spontánne vymiznú. Keď je potrebné liečbu prerušiť, možno po vymiznutí vyrážky liečbu znova začať s nižšou dávkou, po ktorej nasleduje postupné zvyšovanie dávky. V závažných prípadoch možno opätovne začať liečbu v kombinácii s krátkym obdobím podávania perorálnych steroidov. Boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR) vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxickéj epidermálnej nekrolýzy (TEN) a reakcie na liek s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS), ktoré môžu ohrozovať život alebo byť fatálne. V prípade podozrenia na akúkoľvek SCAR sa má deferasirox okamžite vysadiť a nemá sa znova podať. V čase predpisania lieku majú byť pacienti poučení o prejavoch a príznakoch závažných kožných reakcií a majú byť dôsledne sledovaní.

Reakcie z precitlivenosti

Prípady závažných reakcií z precitlivenosti (napr. anafylaxie a angioedému) boli hlásené u pacientov, ktorí dostávali deferasirox, pričom k nástupu reakcie došlo vo väčšine prípadov počas prvého mesiaca liečby (pozri časť 4.8). Ak sa takéto reakcie vyskytnú, deferasirox sa má vysadiť a má sa začať primeraná lekárska intervencia. Pre riziko anafylaktického šoku sa deferasirox nesmie znovu podať pacientom, ktorí mali reakciu z precitlivenosti (pozri časť 4.3).

Zrak a sluch

Boli hlásené poruchy sluchu (zhoršené počutie) a zraku (zákal očnej šošovky) (pozri časť 4.8). Pred začiatkom liečby a následne v pravidelných intervaloch (každých 12 mesiacov) sa odporúčajú testy sluchu a zraku (vrátane fundoskopie). Ak sa zaznamenajú poruchy počas liečby, možno zvážiť zníženie dávky alebo prerušenie liečby.

Poruchy krvi

Po uvedení na trh sa vyskytli hlásenia o leukopénii, trombocytopénii alebo pancytopénii (alebo zhoršení týchto cytopénií) a o zhoršení anémie u pacientov liečených deferasiroxom. Väčšina týchto pacientov už mala hematologické poruchy, ktoré sa často spájajú so zlyhaním kostnej drene. Nemožno však vylúčiť, že k nim prispieva alebo ich zhoršuje. Prerušenie liečby sa má zvážiť u pacientov, u ktorých vznikne nevysvetlená cytopénia.

Ďalšie opatrenia

Hladinu feritínu v sére sa odporúča stanovovať každý mesiac, aby sa posúdila odpoveď pacienta na

liečbu a aby sa zabránilo nadmernému chelatačnému účinku (pozri časť 4.2). Zníženie dávky alebo podrobnejšie monitorovanie funkcií obličiek a pečene a hladín sérového feritínu sa odporúča v čase liečby vysokými dávkami a keď sú hladiny sérového feritínu blízko cieľového rozmedzia. Ak feritín v sére trvale klesá pod 500 µg/l (pri preťažení železom spôsobenom transfúziami) alebo pod 300 µg/l (pri talasemických syndrómoch nezávislých od transfúzií), má sa zvážiť prerušenie liečby.

Výsledky stanovenia sérového kreatinínu, sérového feritínu a sérových aminotransferáz sa majú zaznamenávať a pravidelne sa má hodnotiť ich vývoj.

V dvoch klinických štúdiách u pediatrických pacientov liečených deferasiroxom počas až 5 rokov nebol ovplyvnený rast a pohlavný vývin (pozri časť 4.8). Ako všeobecné preventívne opatrenie pri liečbe pediatrických pacientov s preťažením železom spôsobeným transfúziami, sa však majú pred liečbou a v pravidelných intervaloch (každých 12 mesiacov) kontrolovať telesná hmotnosť, výška a pohlavný vývin.

Známa komplikácia závažného preťaženia železom, je porucha funkcie srdca. U pacientov so závažným preťažením železom, sa má počas dlhodobej liečby deferasiroxom kontrolovať funkcia srdca.

Pomocné látky

Deferasirox Accord obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo s glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Deferasirox Accord obsahuje ricínový olej. Tento liek môže vyvolať žalúdočné ťažkosti a hnačku.

4.5 Liekové a iné interakcie

Bezpečnosť deferasiroxu v kombinácii s inými chelátormi železa sa nestanovila. Preto sa nesmie kombinovať s liečbou inými chelátormi železa (pozri časť 4.3).

Interakcie s jedlom

Maximálna plazmatická koncentrácia deferasiroxu vo forme filmom obalených tabliet sa zvyšovala (o 29 %), keď sa užíval spolu s jedlom s vysokým obsahom tukov. Filmom obalené tablety Deferasirox sa musia užívať buď nalačno alebo s ľahkým jedlom, pokiaľ možno v ten istý čas každý deň (pozri časti 4.2 a 5.2).

Látky, ktoré môžu znížiť systémovú expozíciu deferasiroxu

Metabolizmus deferasiroxu závisí od enzýmov UGT. V štúdii so zdravými dobrovoľníkmi spôsobilo súbežné podanie deferasiroxu (jednorazová dávka 30 mg/kg vo forme dispergovateľnej tablety) a silného induktora UGT rifampicínu (opakované dávky 600 mg/deň) pokles expozície deferasiroxu o 44 % (90 % IS: 37 % – 51 %). Preto súbežné použitie deferasiroxu so silnými induktormi UGT (napr. rifampicínom, karbamazepínom, fenytoínom, fenobarbitalom, ritonavírom) môže mať za následok zníženie účinnosti deferasiroxu. Počas kombinácie a po tejto kombinácii sa má monitorovať hladina feritínu v sére pacienta a ak je to potrebné, dávka deferasiroxu sa má upraviť.

Cholestyramín výrazne znížil expozíciu deferasiroxu v mechanistickej štúdii na stanovenie rozsahu enterohepatálneho recyklovania (pozri časť 5.2).

Interakcia s midazolamom a inými látkami metabolizovanými prostredníctvom CYP3A4

V štúdií so zdravými dobrovoľníkmi spôsobilo súbežné podanie dispergovateľných tabliet deferasiroxu a midazolamu (testovacieho substrátu CYP3A4) zníženie expozície midazolamu o 17 % (90 % IS: 8 % – 26 %). V podmienkach klinickej praxe môže byť tento účinok výraznejší. Vzhľadom na možný pokles účinnosti je preto potrebná opatrnosť, keď sa deferasirox kombinuje s látkami metabolizovanými prostredníctvom CYP3A4 (napr. cyklosporínom, simvastatínom, hormonálnymi kontraceptívami, bepridilom, ergotamínom).

Interakcia s repaglinidom a inými látkami metabolizovanými prostredníctvom CYP2C8

V štúdií so zdravými dobrovoľníkmi spôsobilo súbežné podanie deferasiroxu ako stredne silného inhibítora CYP2C8 (30 mg/kg denne vo forme dispergovateľnej tablety) s repaglinidom, substrátom CYP2C8, podaným ako jednorazová dávka 0,5 mg, približne 2,3-násobné zvýšenie AUC (90 % IS [2,03–2,63]) a 1,6-násobné zvýšenie $C_{\max}$ repaglinidu (90% IS [1,42–1,84]). Pretože sa interakcia nezistovala pri vyšších dávkach ako 0,5 mg repaglinidu, je potrebné vyvarovať sa súbežného použitia deferasiroxu a repaglinidu. Ak sa táto kombinácia zdá nevyhnutná, je potrebné starostlivé klinické sledovanie a monitorovanie glukózy v krvi (pozri časť 4.4). Interakciu medzi deferasiroxom a inými substrátmi CYP2C8, ako je paklitaxel, nemožno vylúčiť.

Interakcia s teofylínom a inými látkami metabolizovanými prostredníctvom CYP1A2

V štúdií so zdravými dobrovoľníkmi súbežné podávanie deferasiroxu ako inhibítora CYP1A2 (opakovaná dávka 30 mg/kg/deň vo forme dispergovateľnej tablety) a substrátu CYP1A2 teofylínu (jednorazová dávka 120 mg) malo za následok zvýšenie AUC teofylínu o 84 % (90% IS: 73 % až 95 %). $C_{\max}$ sa po jednorazovom podaní nezmenila, ale pri chronickom podávaní sa očakáva zvýšenie $C_{\max}$ teofylínu. Preto sa súbežné použitie deferasiroxu s teofylínom neodporúča. Ak sa deferasirox a teofylín podávajú súbežne, má sa zväžiť monitorovanie koncentrácie teofylínu a zníženie dávky teofylínu. Interakciu medzi deferasiroxom a inými substrátmi CYP1A2 nemožno vylúčiť. Pre látky, ktoré sa metabolizujú prevažne prostredníctvom CYP1A2 a ktoré majú úzky terapeutický index (napr. klopazín, tizanidín), platia rovnaké odporúčania ako pre teofylín.

Ďalšie informácie

Súbežné podávanie deferasiroxu a antacid obsahujúcich hliník sa formálne nesledovalo. Hoci deferasirox má nižšiu afinitu k hliníku ako k železu, neodporúča sa užívať tablety deferasiroxu s antacidami obsahujúcimi hliník.

Súbežné podávanie deferasiroxu s látkami, ktoré majú známy ulcerogénny potenciál, napr. NSAID (vrátane kyseliny acetylsalicylovej vo vysokých dávkach), kortikosteroidmi alebo perorálnymi bisfosfonátmi, môže zvýšiť riziko gastrointestinálnych toxických účinkov (pozri časť 4.4). Súbežné podávanie deferasiroxu s antikoagulantmi tiež môže zvýšiť riziko gastrointestinálneho krvácania. Keď sa deferasirox kombinuje s týmito látkami, vyžaduje sa dôsledné klinické sledovanie.

Súbežné podávanie deferasiroxu a busulfánu malo za následok zvýšenie expozície busulfánu (AUC), ale mechanizmus tejto interakcie nie je jasný. Ak je to možné, je potrebné vykonať hodnotenie farmakokinetiky (AUC, klírens) skúšobnej dávky busulfánu, aby sa dávka prispôbila.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku deferasiroxu. Štúdie na zvieratách preukázali určitú reprodukčnú toxicitu pri dávkach toxických pre matky (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí.

Ako preventívne opatrenie sa odporúča užívať Deferasirox Accord počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch.

Deferasirox Accord môže znížiť účinnosť hormonálnych kontraceptív (pozri časť 4.5). Ženám

v plodnom veku sa počas užívania lieku Deferasirox Accord odporúča používať aj ďalšiu alebo alternatívnu metódu nehormonálnej antikoncepcie.

Dojčenie

V štúdiách na zvieratách sa zistilo, že deferasirox sa rýchlo a vo veľkej miere vylučuje do materského mlieka. Nepozoroval sa žiadny účinok na potomstvo. Nie je známe, či sa deferasirox vylučuje do ľudského mlieka.

Dojčenie počas užívania lieku Deferasirox Accord sa neodporúča.

Fertilita

Nie sú dostupné žiadne údaje o fertilitate u ľudí. U zvierat sa nezistili žiadne nežiaduce účinky na samčiu alebo samičiu fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Deferasirox Accord má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti, u ktorých sa ako menej častá nežiaduca reakcia vyskytnú závraty, majú byť opatrní pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Najčastejšie reakcie hlásené počas chronickej liečby z klinických štúdií vykonaných s dispergovateľnými tabletami deferasiroxu u dospelých a pediatrických pacientov zahŕňajú gastrointestinálne poruchy (hlavne nauzea, vracanie, hnačka alebo bolesť brucha) a kožná vyrážka. Hnačka je hlásená častejšie u pediatrických pacientov vo veku 2 až 5 rokov a u starších pacientov. Tieto reakcie závisia od dávky, sú zväčša mierne až stredne silné, spravidla prechodné a zväčša vymiznú dokonca aj pri pokračujúcej liečbe.

Počas klinických štúdií sa približne u 36 % pacientov vyskytlo zvýšenie sérového kreatinínu závislé od dávky, hoci väčšina hodnôt zostala v normálnom rozmedzí. Pokles priemerného klírensu kreatinínu sa pozoroval u pediatrických aj dospelých pacientov s beta talasémiou a preťažením železom počas prvého roka liečby, ale sú dôkazy, že k ďalšiemu poklesu v nasledujúcich rokoch liečby nedochádza. Zaznamenalo sa zvýšenie pečenej aminotransferáz. Odporúčajú sa časové plány monitorovania bezpečnosti pre obličkové a pečenej parametre. Poruchy sluchu (zhoršenie počutia) a zraku (zákal šošovky) sú menej časté, a tiež sa odporúčajú každoročné vyšetrenia (pozri časť 4.4).

Pri použití deferasiroxu boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR) vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxikkej epidermálnej nekrolýzy (TEN) a reakcie na liek s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS) (pozri časť 4.4).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie uvedené nižšie sú zoradené podľa nasledujúcich kritérií: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 6: Nežiaduce reakcie

Poruchy krvi a lymfatického systému	
Neznáme:	Pancytopenia ¹ , trombocytopenia ¹ , zhoršená anémia ¹ , neutropénia ¹
Poruchy imunitného systému	
Neznáme:	Reakcie z precitlivosti (vrátane anafylaktickej reakcie a angioedému) ¹

Poruchy metabolizmu a výživy

Neznáme: Metabolická acidóza¹

Psychické poruchy

Menej časté: Úzkosť, poruchy spánku

Poruchy nervového systému

Časté: Bolesť hlavy

Menej časté: Závrat

Poruchy oka

Menej časté: Katarakta, makulopatia

Zriedkavé: Optická neuritída

Poruchy ucha a labyrintu

Menej časté: Hluchota

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Menej časté: Laryngeálna bolesť

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté: Hnačka, zápcha, vracanie, nauzea, bolesť brucha, abdominálna distenzia, dyspepsia

Menej časté: Gastrointestinálne krvácanie, vred žalúdka (vrátane mnohopočetných vredov), vred dvanástnika, gastritída

Zriedkavé: Ezofagitída

Neznáme: Gastrointestinálna perforácia¹, akútna pankreatitída¹

Poruchy pečene a žľových ciest

Časté: Zvýšenie aminotransferáz

Menej časté: Hepatitída, cholelitiáza

Neznáme: Zlyhanie pečene^{1,2}

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Časté: Vyrážka, svrbenie

Menej časté: Porucha pigmentácie

Zriedkavé: Reakcia na liek s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS)

Neznáme: Stevensov-Johnsonov syndróm¹, precitlivosť, vaskulitída¹, urtikária¹, multiformný erytém¹, alopecia¹, toxická epidermálna nekrolýza (TEN)¹

Poruchy obličiek a močových ciest

Veľmi časté: Zvýšenie kreatinínu v krvi

Časté: Proteinúria

Menej časté: Porucha obličkových tubulov² (získaný Fanconiho syndróm), glykozúria

Neznáme: Akútne zlyhanie obličiek^{1,2}, tubulointersticiálna nefritída¹, nefrolitiáza¹, renálna tubulárna nekróza¹

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Menej časté: Pyrexia, edém, únava

¹ Nežiaduce reakcie hlásené z praxe od uvedenia na trh. Sú získané zo spontánnych hlásení, pri ktorých nie je vždy možné spoľahlivo stanoviť frekvenciu alebo príčinný vzťah k expozícii lieku.

² Boli hlásené ťažké stavy spojené so zmenami vedomia v kontexte hyperamonemickej encefalopatie.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Žľové kamene a s nimi súvisiace poruchy žľových ciest boli hlásené asi u 2 % pacientov. Zvýšenie pečenných aminotransferáz bolo hlásené ako nežiaduca reakcia na liek u 2 % pacientov. Zvýšenie aminotransferáz na viac ako 10-násobok hornej hranice normálneho rozmedzia, naznačujúce hepatitídu, bolo menej časté (0,3 %). V rámci skúseností po uvedení na trh sa pri deferasiroxe zaznamenalo zlyhanie pečene, niekedy fatálne (pozri časť 4.4). Po uvedení lieku na trh boli zaznamenané hlásenia o metabolickej acidóze. Väčšina z týchto pacientov mala poškodenie obličiek, renálnu tubulopatiu (Fanconiho syndróm) alebo hnačku alebo stavy, pri ktorých je porucha acidobázickej rovnováhy známou komplikáciou (pozri časť 4.4). Pozorovali sa prípady závažnej

akútnej pankreatitídy bez zdokumentovaného základného ochorenia žlčových ciest. Tak ako pri liečbe inými chelátormi železa, bola u pacientov liečených deferasiroxom menej často pozorovaná strata sluchu pri vysokých frekvenciách a zákaly očnej šošovky (začínajúce katarakty) (pozri časť 4.4).

Klírens kreatinínu pri preťažení železom spôsobenom transfúziami

V retrospektívnej metaanalýze údajov 2 102 dospelých a pediatrických pacientov s beta talasémiou s preťažením železom spôsobeným transfúziami, ktorí boli liečení dispergovateľnými tabletami deferasiroxu v dvoch randomizovaných a štyroch otvorených štúdiách trvajúcich až päť rokov, sa počas prvého roku liečby pozoroval priemerný pokles klírensu kreatinínu o 13,2 % u dospelých pacientov (95 % IS: -14,4 % až -12,1 %; n = 935) a o 9,9 % u pediatrických pacientov (95% IS: -11,1 % až -8,6 %; n = 1 142). Ďalší pokles priemerných hodnôt klírensu kreatinínu sa nepozoroval u 250 pacientov, ktorí sa sledovali až do piatich rokov.

Klinická štúdia u pacientov s talasemickými syndrómami nezávislými od transfúzií

V štúdii trvajúcej 1 rok u pacientov s talasemickými syndrómami nezávislými od transfúzií a preťažením železom (dispergovateľné tablety v dávke 10 mg/kg/deň) boli hnačka (9,1 %), vyrážka (9,1 %) a nauzea (7,3%) najčastejšími nežiaducimi udalosťami súvisiacimi so skúšaným liekom. Abnormálne hodnoty kreatinínu v sére sa zaznamenali u 5,5 % a klírensu kreatinínu u 1,8 % pacientov. Zvýšenie pečenných aminotransferáz na viac ako 2-násobok východiskovej hodnoty a 5-násobok hornej hranice normálnych hodnôt sa zaznamenalo u 1,8 % pacientov.

Pediatrická populácia

V dvoch klinických štúdiách u pediatrických pacientov liečených deferasiroxom počas až 5 rokov nebol ovplyvnený rast a pohlavný vývin (pozri časť 4.4).

Hnačka je hlásená častejšie u pediatrických pacientov vo veku 2 až 5 rokov, ako u starších pacientov. Obličková tubulopatia sa zaznamenala hlavne u detí a dospievajúcich s beta talasémiou liečených deferasiroxom. V hláseniach po uvedení lieku na trh sa vyskytla veľká časť prípadov metabolickej acidózy u detí v spojitosti s Fanconiho syndrómom.

Bola hlásená akútna pankreatitída, obzvlášť u detí a dospievajúcich.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Včasné prejavy akútneho predávkovania sú tráviace problémy ako bolesť brucha, hnačka, nevoľnosť a vracanie. Boli hlásené i poruchy obličiek a pečene vrátane prípadov zvýšených pečenných enzýmov a kreatinínu, ktoré sa znormalizovali po ukončení liečby. Jednorazovo chybné podaná dávka 90 mg/kg deferasiroxu viedla k Fanconiho syndrómu, ktorý ustúpil po liečbe.

Špecifické antidótum pre deferasirox neexistuje. Môžu byť indikované štandardné postupy liečby predávkovania, ako aj symptomatická liečba, podľa toho, ako je to z lekárskeho hľadiska vhodné.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Látky tvoriace cheláty so železom, ATC kód: V03AC03

Mechanizmus účinku

Deferasirox je perorálne účinný chelátor, ktorý je vysoko selektívny pre železo (III). Je to trojdonorový ligand, ktorý viaže železo s vysokou afinitou v pomere 2:1. Deferasirox podporuje vylučovanie železa, primárne stolicou. Deferasirox má nízku afinitu k zinku a meďi, a preto nevyvoláva trvalý pokles hladín týchto kovov v sére.

Farmakodynamické účinky

V metabolickej štúdii bilancie železa u dospelých pacientov s preťažením železom pri talasémii, deferasirox v denných dávkach 10, 20 a 40 mg/kg (vo forme dispergovateľných tabliet), vyvolával v priemere čisté vylučovanie 0,119, 0,329 a 0,445 mg Fe/kg telesnej hmotnosti/deň.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Štúdie klinickej účinnosti sa vykonali s deferasiroxom vo forme dispergovateľných tabliet.

Deferasirox sa skúšal u 411 dospelých (vek ≥ 16 rokov) a 292 pediatrických pacientov (vo veku 2 až < 16 rokov) s chronickým preťažením železom spôsobeným krvnými transfúziami. Z pediatrických pacientov 52 bolo vo veku 2 až 5 rokov. Základné ochorenia vyžadujúce transfúzie zahŕňali beta talasémiu, kosáčikovitú anémiu a iné vrodené a získané anémie (myelodysplastické syndrómy [MDS], Diamondov-Blackfanov syndróm, aplastickú anémiu a iné veľmi zriedkavé anémie).

Denná liečba deferasiroxom vo forme dispergovateľných tabliet dávkami 20 a 30 mg/kg počas jedného roka u dospelých a pediatrických pacientov s beta talasémiou, ktorí často dostávali transfúzie, viedla k zníženiu indikátorov celkového obsahu železa v organizme; koncentrácia železa v pečeni sa znížila v priemere o približne -0,4 a -8,9 mg Fe/g pečene (hmotnosť sušiny získanej biopsiou (dw, dry weight)) a sérový feritín sa znížil v priemere o približne -36 a -926 $\mu\text{g/l}$. Pri rovnakých dávkach bol pomer vylučovania železa: príjmu železa 1,02 (udávaná čistá bilancia železa) a 1,67 (udávaná čistá hodnota eliminácie železa). Deferasirox vyvolal podobnú odpoveď u pacientov s preťažením železom pri iných anémiách. Denné dávky 10 mg/kg (vo forme dispergovateľných tabliet) počas jedného roka by mohli udržať hladinu železa v pečeni a sérového feritínu a indukovať vyrovnanú bilanciu železa u pacientov, ktorí dostávajú občasné transfúzie alebo výmenné transfúzie. Sérový feritín hodnotený pri každej mesačnej kontrole odrážal zmeny koncentrácie železa v pečeni, čo naznačuje, že zmeny hodnot sérového feritínu sa dajú použiť na sledovanie odpovede na liečbu. Obmedzené klinické údaje (29 pacientov s normálnou východiskovou funkciou srdca) pri použití NMR ukazujú, že liečba deferasiroxom v dávke 10-30 mg/kg/deň (vo forme dispergovateľných tabliet) počas 1 roka tiež môže znížiť hladinu železa v srdci (v priemere sa NMR T2* zvýšil z 18,3 na 23,0 milisekúnd).

Základná analýza pilotnej porovnávacej klinickej štúdie s 586 pacientmi s beta talasémiou a preťažením železom spôsobeným transfúziami, nepreukázala noninferioritu dispergovateľných tabliet deferasiroxu oproti deferoxamínu pri analýze celej populácie pacientov. Z následnej analýzy tejto klinickej štúdie vyplynulo, že v podskupine pacientov s koncentráciou železa v pečeni ≥ 7 mg Fe/g dw, ktorí boli liečení dispergovateľnými tabletami deferasiroxu (20 a 30 mg/kg) alebo deferoxamínom (35 až ≥ 50 mg/kg), sa dosiahli kritériá noninferiority. Avšak u pacientov s koncentráciou železa v pečeni < 7 mg Fe/g dw, ktorí boli liečení dispergovateľnými tabletami deferasiroxu (5 a 10 mg/kg) alebo deferoxamínom (20 až 35 mg/kg), sa noninferiorita nestanovila pre nepomer v dávkovaní oboch chelátorov. Tento nepomer vznikol, pretože pacienti liečení deferoxamínom smeli zostať na svojej dávke používanej pred klinickou štúdiou, aj keď bola vyššia ako dávka určená protokolom. Na tejto pilotnej klinickej štúdiu sa zúčastnilo 56 pacientov mladších ako 6 rokov, z ktorých 28 dostávalo dispergovateľné tablety deferasiroxu.

Z predklinických a klinických štúdií vyplynulo, že deferasirox vo forme dispergovateľných tabliet môže byť rovnako aktívny ako deferoxamín, keď sa používa v pomere dávok 2:1 (t.j. dávka dispergovateľnej tablety deferasiroxu je číselne rovná polovici dávky deferoxamínu). Pre deferasirox vo forme filmom obalených tabliet možno stanoviť pomer dávok 3:1 (t.j. dávka filmom obalenej tablety deferasiroxu je číselne rovná jednej tretine dávky deferoxamínu). Toto odporúčanie pre

dávkovanie sa však prospektívne nehodnotilo v klinických štúdiách.

Okrem toho u pacientov s rôznymi zriedkavými anémiami alebo kosáčikovitou anémiou, ktorí mali koncentráciu železa v pečeni ≥ 7 mg Fe/g dw, vyvolal deferasirox vo forme dispergovateľných tabliet v dávke do 20 a 30 mg/kg zníženie koncentrácie železa v pečeni a sérového feritínu porovnateľné s tým, ktoré sa dosiahlo u pacientov s beta talasémiou.

U 225 pacientov s MDS (nízke/stredne-1 riziko) a preťažením železom spôsobeným transfúziami bola vykonaná placebom kontrolovaná randomizovaná štúdia. Výsledky tejto štúdie naznačujú, že deferasirox má pozitívny vplyv na prežívanie bez príhody (EFS, kompozitný cieľový parameter zahŕňajúci nefatálne srdcové alebo pečenné udalosti) a hladinu feritínu v sére. Bezpečnostný profil bol konzistentný s predchádzajúcimi štúdiami u dospelých pacientov s MDS.

Počas 5-ročnej observačnej štúdie, v ktorej 267 detí vo veku 2 až < 6 rokov (pri zaradení) s transfúznou hemosiderózou dostávalo deferasirox, neboli klinicky významné rozdiely v profile bezpečnosti a znášanlivosti deferasiroxi u pediatrických pacientov vo veku 2 až < 6 rokov v porovnaní s celkovou populáciou dospelých a staršou pediatrickou populáciou, vrátane zvýšenia sérového kreatinínu o > 33% a nad hornú hranicu normálneho rozmedzia pri ≥ 2 po sebe nasledujúcich stanoveniach (3,1%), a zvýšenia alanínaminotransferázy (ALT) na viac ako 5-násobok hornej hranice normálneho rozmedzia (4,3%). Jednotlivé prípady zvýšenia ALT boli hlásené u 20,0% a aspartátaminotransferázy u 8,3% zo 145 pacientov, ktorí ukončili štúdiu.

V štúdií na stanovenie bezpečnosti filmom obalených a dispergovateľných tabliet deferasiroxi sa 173 dospelých a pediatrických pacientov s talasémiou závislou od transfúzií alebo myelodysplastickým syndrómom liečilo 24 týždňov. Pozoroval sa porovnateľný profil bezpečnosti pri filmom obalených a dispergovateľných tabletách.

Otvorená randomizovaná štúdia 1:1 sa uskutočnila u 224 pediatrických pacientov s anémiou závislou od transfúzií a s preťažením železom spôsobeným transfúziami vo veku od 2 do < 18 rokov za účelom vyhodnotiť compliance liečby, účinnosť a bezpečnosť deferasiroxi vo forme granulátu v porovnaní s dispergovateľnými tabletami. Väčšina pacientov (142, 63,4 %) v štúdií bola s beta talasémiou major, 108 (48,2 %) pacientov predtým neužívalo chelátovú liečbu železom (ICT, iron chelation therapy) (priemerný vek 2 roky, 92,6 % vo veku od 2 do < 10 rokov) a 116 pacientov (51,8 %) bolo predliečených s ICT (priemerný vek 7,5 roka, 71,6 % vo veku od 2 do < 10 rokov) z ktorých 68,1 % už predtým dostávalo deferasirox. V primárnej analýze vykonanej u pacientov bez predchádzajúcej liečby bola po 24 týždňoch miera compliance 84,26 % v skupine s deferasiroxom vo forme dispergovateľných tabliet a 86,84 % v skupine s deferasiroxom vo forme granulátu, bez štatisticky významného rozdielu. Podobne sa nezistil štatisticky významný rozdiel v priemerných zmenách oproti východiskovým hodnotám v hladinách feritínu v sére (SF) medzi dvomi liečebnými skupinami (-171,52 μ g/l [95 % IS: -517,40; 174,36] pre formu dispergovateľné tablety [DT] a 4,84 μ g/l [95 % IS: -333,58; 343,27] pre formu granulát, rozdiel medzi priemerami [granulát – DT] 176,36 μ g/l [95 % IS: -129,00; 481,72], obojstranná hodnota $p = 0,25$). Štúdia dospela k záveru že compliance a účinnosť liečby sa v rozdielnych časových úsekoch (24 a 48 týždňov) nelíšila medzi deferasirox granulátom a deferasirox dispergovateľnými tabletami. Bezpečnostný profil bol celkovo porovnateľný medzi formou granulát a dispergovateľné tablety.

U pacientov s talasemickými syndrómami nezávislými od transfúzií a s preťažením železom, sa liečba deferasiroxom vo forme dispergovateľných tabliet vyhodnotila v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej klinickej štúdií trvajúcej 1 rok. Štúdia porovnala účinnosť dvoch rôznych režimov liečby deferasiroxom vo forme dispergovateľných tabliet (začiatocné dávky 5 a 10 mg/kg/deň, 55 pacientov v každej skupine liečby) a zodpovedajúceho placeba (56 pacientov). Do štúdie bolo zaradených 145 dospelých a 21 pediatrických pacientov. Primárnym parametrom účinnosti bola zmena koncentrácie železa v pečeni (LIC) po 12 mesiacoch liečby oproti východiskovým hodnotám. Jedným zo sekundárnych parametrov účinnosti bol rozdiel feritínu v sére medzi východiskovou hodnotou a štvrtým kvartálom. Pri začiatocnej dávke 10 mg/kg/deň vyvolal deferasirox vo forme dispergovateľných tabliet zníženie indikátorov celkového železa v organizme. V priemere sa koncentrácia železa v pečeni znížila o 3,80 mg Fe/g dw u pacientov liečených dispergovateľnými tabletami deferasiroxi (začiatocná dávka 10 mg/kg/deň) a zvýšila o 0,38 mg Fe/g

dw u pacientov, ktorým bolo podávané placebo ($p < 0,001$). V priemere sa feritín v sére znížil o 222,0 $\mu\text{g/l}$ u pacientov liečených dispergovateľnými tabletami deferasiroxi (začiatková dávka 10 mg/kg/deň) a zvýšil o 115 $\mu\text{g/l}$ u pacientov, ktorým bolo podávané placebo ($p < 0,001$).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Deferasirox filmom obalené tablety vykazujú vyššiu biologickú dostupnosť ako deferasirox vo forme dispergovateľných tabliet. Po úprave liekovej sily boli filmom obalené tablety (360 mg sily) ekvivalentné s dispergovateľnými tabletami deferasiroxi (500 mg sily) s ohľadom na plochu pod krivkou plazmatickej koncentrácie v čase (AUC) v podmienkach na lačno. C_{max} sa zvýšila o 30 % (90 % IS: 20,3 % – 40,0 %); avšak analýza pomeru klinickej expozície k odpovedi nepreukázala žiadny dôkaz o klinicky relevantnom účinku takéhoto zvýšenia.

Absorpcia

Deferasirox (vo forme dispergovateľných tabliet) sa absorbuje po perorálnom podaní a medián doby dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie (t_{max}) je približne 1,5 až 4 hodiny. Absolútna biologická dostupnosť (AUC) deferasiroxi (vo forme dispergovateľných tabliet) je približne 70 % v porovnaní s intravenóznym podaním. Absolútna biologická dostupnosť filmom obalených tabliet nebola stanovená. Biologická dostupnosť filmom obalených tabliet deferasiroxi je o 36 % vyššia ako u dispergovateľných tabliet.

Štúdia vplyvu jedla u zdravých dobrovoľníkov zahŕňajúca podanie filmom obalených tabliet v podmienkach na lačno a s jedlom s nízkym obsahom tuku (obsah tuku < 10 % kalórií) alebo s vysokým obsahom tuku (obsah tuku > 50 % kalórií) preukázala, že hodnoty AUC a C_{max} boli po jedle s nízkym obsahom tuku mierne znížené (o 11 % a 16 %, v uvedenom poradí). Po jedle s vysokým obsahom tuku boli hodnoty AUC a C_{max} zvýšené (o 18 % a 29 %, v uvedenom poradí). Zmenou liekovej formy a vplyvom jedla s vysokým obsahom tuku môže dôjsť k prídavnému zvýšeniu C_{max} , preto sa odporúča užiť filmom obalené tablety na lačno alebo s ľahkým jedlom.

Distribúcia

Deferasirox sa vo veľkej miere (99 %) viaže na bielkoviny plazmy, takmer výlučne na sérový albumín a má malý distribučný objem, u dospelých približne 14 litrov.

Biotransformácia

Hlavná metabolická dráha deferasiroxi je glukuronidácia s následným vylučovaním do žlče. Pravdepodobne dochádza k dekonjugácii glukuronidov v čreve a následnej reabsorpcii (enterohepatálny cyklus): v štúdiu so zdravými dobrovoľníkmi vyvolalo podanie cholestyramínu po jednorazovej dávke deferasiroxi pokles expozície deferasiroxi (AUC) o 45 %.

Glukuronidácia deferasiroxi prebieha prostredníctvom UGT1A1 a v menšej miere UGT1A3. Zdá sa, že cytochrómom CYP450 katalyzovaný (oxidačný) metabolizmus deferasiroxi je u ľudí menej významný (približne 8 %). Inhibícia metabolizmu deferasiroxi hydroxymočovinou *in vitro* sa nepozorovala.

Eliminácia

Deferasirox a jeho metabolity sa primárne vylučujú stolicou (84 % dávky). Vylučovanie deferasiroxi a jeho metabolitov obličkami je minimálne (8 % dávky). Priemerný polčas eliminácie ($t_{1/2}$) bol v rozmedzí od 8 do 16 hodín. Na vylučovaní deferasiroxi žľou sa podieľajú prenášače MRP2 a MXR (BCRP).

Linearita/nelinearita

C_{max} a $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ deferasiroxi sa zvyšujú v závislosti od dávky približne lineárne až do dosiahnutia

rovnovážneho stavu. Pri opakovanom podávaní stúpa akumulčný faktor expozície z 1,3 na 2,3.

Charakteristika pacientov

Starší pacienti

Farmakokinetika deferasiroxi sa nesledovala u starších pacientov (vo veku 65 rokov alebo viac).

Porucha funkcie obličiek alebo pečene

Farmakokinetika deferasiroxi sa nesledovala u pacientov s poruchou funkcie obličiek.

Farmakokinetiku deferasiroxi neovplyvnili hladiny pečenných aminotransferáz do 5-násobku hornej hranice normálneho rozmedzia.

V klinickej štúdii, v ktorej sa použili jednorazové dávky 20 mg/kg dispergovateľných tabliet deferasiroxi, sa priemerná expozícia zvýšila o 16 % u osôb s ľahkou poruchou funkcie pečene (trieda A podľa Childa-Pugha) a o 76 % u osôb so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda B podľa Childa-Pugha) oproti osobám s normálnou funkciou pečene. Priemerná C_{max} deferasiroxi u osôb s ľahkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa zvýšila o 22 %. Expozícia sa zvýšila 2,8-násobne u jednej osoby s ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) (pozri časti 4.2 a 4.4).

Pohlavie

Ženy majú mierne nižší zdanlivý klírens (o 17,5 %) deferasiroxi v porovnaní s mužmi. Keďže dávkovanie sa individuálne upravuje podľa terapeuticko-odpovede, nepredpokladá sa, že to bude mať klinické dôsledky.

Pediatrickí pacienti

Celková expozícia deferasiroxi u dospievajúcich (12 až ≤17 rokov) a detí (2 až <12 rokov) po jednorazovom a opakovanom podávaní bola nižšia ako u dospelých pacientov. U detí mladších ako 6 rokov bola expozícia o približne 50 % nižšia ako u dospelých. Keďže dávkovanie sa individuálne upravuje podľa terapeuticko-odpovede, nepredpokladá sa, že to bude mať klinické dôsledky.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Hlavnými zisteniami boli toxicita pre obličky a zákal očnej šošovky (katarakta). Podobné zistenia boli pozorované u novorodencov a mláďat zvierat. Toxicita pre obličky sa vysvetľuje najmä depriváciou železa u zvierat, ktoré neboli predtým preťažené železom.

Testy genotoxicity *in vitro* boli negatívne (Amesov test, test chromozómových aberácií), hoci deferasirox v letálnych dávkach *in vivo* vyvolal tvorbu mikronukleov v kostnej dreni, ale nie v pečeni potkanov, ktoré neboli zaťažené železom. Žiadne takéto účinky sa nepozorovali u potkanov, ktoré boli vopred zaťažené železom. Deferasirox nebol karcinogénny pri podávaní potkanom v 2-ročnej štúdii a transgenickým p53+/- heterozygotným myšiam v 6-mesačnej štúdii.

Potenciál pre reprodukčnú toxicitu sa hodnotil u potkanov a králikov. Deferasirox nebol teratogénny, ale pri vysokých dávkach, silno toxických pre matku nepreťaženú železom, vyvolal u potkanov zvýšený výskyt zmien skeletu a mŕtvo narodených mláďat. Deferasirox nemal iné účinky na fertilitu alebo reprodukciu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

mikrokryštalická celulóza
sodná soľ kroskarmelózy
nízkosubstituovaná hydroxypropylcelulóza
povidón
poloxamér
monohydrát laktózy
oxid kremičitý, koloidný bezvodý
stearyl-fumarát sodný
ricínový olej, hydrogenovaný

Obal tablety

hypromelóza (E464)
propylénglykol (E1520)
mastenec (E553b)
žltý oxid železitý (E172)
oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistre PVC/PE/PVdC-hliník.

Deferasirox Accord 90 mg filmom obalené tablety a Deferasirox Accord 180 mg filmom obalené tablety

Jednotlivé balenia obsahujúce 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1 alebo 90 x 1 filmom obalená tableta.

Deferasirox Accord 360 mg filmom obalené tablety

Jednotlivé balenia obsahujúce 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 90 x 1 alebo 300 x 1 filmom obalená tableta.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Deferasirox Accord 90 mg filmom obalené tablety

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

Deferasirox Accord 180 mg filmom obalené tablety

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

Deferasirox Accord 360 mg filmom obalené tablety

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 9. januára 2020
Dátum posledného predĺženia registrácie: 28. novembra 2024

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

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, Španielsko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

• Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika

Pred uvedením lieku Deferasirox Accord na trh sa musí držiteľ rozhodnutia o registrácii v každom členskom štáte dohodnúť s národnou kompetentnou autoritou na obsahu a formáte edukačného programu, vrátane komunikačného média, formy distribúcie a akýchkoľvek ďalších aspektov programu.

Cieľom edukačného programu je oboznámiť zdravotníckych pracovníkov a pacientov, ako minimalizovať riziko:

- Nedodržiavania liečby a biologického sledovania
- Chyby v medikácii spôsobené prechodom medzi filmom obalenými tabletami / granulátom lieku Deferasirox Accord a generickými verziami dispergovateľných tabliet deferasiroxu

Riziko chýb v medikácii je v dôsledku prechodu medzi filmom obalenými tabletami / granulátom lieku Deferasirox Accord a generickým deferasiroxom vo forme dispergovateľných tabliet dostupných na trhu rôznymi držiteľmi rozhodnutia o registrácii a prípadne v závislosti na koexistencii týchto liekových foriem na národnej úrovni. Držiteľ rozhodnutia o registrácii musí zabezpečiť, aby bol v každom členskom štáte v čase uvedenia Deferasirox Accord na trh, všetkým zdravotníckym pracovníkom a pacientom, u ktorých sa predpokladá, že budú predpisovať, vydávať a užívať Deferasirox Accord, sprístupnený/poskytnutý nasledovný edukačný súbor pre všetky dostupné liekové formy (napr. dispergovateľné tablety, filmom obalené tablety lieku Deferasirox Accord a granulát lieku Deferasirox Accord) pre všetky indikácie:

- Edukačný materiál pre lekára
- Balík informácií pre pacienta

Dodatočná pravidelná distribúcia po uvedení na trh sa má uskutočniť najmä v prípade podstatných zmien údajov o bezpečnosti v informácii o lieku, odôvodňujúcich aktualizáciu edukačných materiálov.

Edukačný materiál pre lekára má obsahovať:

- Súhrn charakteristických vlastností lieku
- Príručku pre zdravotníckych pracovníkov (ktorý zahŕňa aj kontrolný zoznam pre predpisujúceho lekára)

Príručka pre zdravotníckych pracovníkov má obsahovať nasledujúce kľúčové prvky prípadne v závislosti na koexistencii liekových foriem deferasiroxu na národnej úrovni:

- Popis liekových foriem deferasiroxu dostupných na trhu (napr. dispergovateľné tablety, filmom obalené tablety a granulát lieku Deferasirox Accord) v EU
 - Rozdielny dávkovací režim
 - Rozdielne podmienky používania
 - Tabuľka konverzie dávky filmom obalených tabliet / granulátu lieku Deferasirox Accord a dispergovateľných tabliet lieku Deferasirox Accord ako referencia pri zmene liečby medzi filmom obalenými tabletami / granulátom lieku Deferasirox Accord a generickými verziami deferasiroxu vo forme dispergovateľných tabliet
- Odporúčané dávky a pokyny pri začatí liečby
- Potreba monitorovať sérový feritín každý mesiac.
- Informáciu, že deferasirox vyvoláva u niektorých pacientov zvýšenie sérového kreatinínu.
 - Potreba monitorovať sérový kreatinín:
 - Dvakrát pred začatím liečby.
 - Každý týždeň počas prvého mesiaca od začatia liečby alebo od úpravy liečby.
 - Následne každý mesiac.
 - Potreba znížiť dávku o 7 mg/kg, ak sa zvýši sérový kreatinín:
 - Dospelí pacienti: >33 % nad východiskovú hodnotu a klírens kreatinínu <LLN (dolná hranica normálneho rozmedzia) (90 ml/min).
 - Pediatrickí pacienti: buď >ULN (horná hranica normálneho rozmedzia) alebo klírens kreatinínu sa zníži <LLN pri dvoch po sebe nasledujúcich návštevách.
 - Potreba prerušiť liečbu po znížení dávky, ak sa sérový kreatinín zvýši:
 - Dospelí a pediatrickí pacienti: zostáva >33 % nad východiskovou hodnotou alebo klírens kreatinínu <LLN (90 ml/min).

- Potreba zvážiť biopsiu obličiek:
 - Keď je sérový kreatinín zvýšený a ak sa zistila ďalšia abnormalita (napr. proteinúria, príznaky Fanconiho syndrómu).
- Dôležitosť stanovenia klírensu kreatinínu.
- Krátky prehľad metód stanovenia klírensu kreatinínu.
- Informácia, že zvýšenie sérových aminotransferáz sa môže vyskytnúť u pacientov liečených liekom Deferasirox Accord.
 - Potreba testov funkcie pečene pred liečbou, potom v mesačných intervaloch alebo častejšie, ak je to klinicky indikované.
 - Nepredpisovať pacientom s už prítomným závažným ochorením pečene.
 - Potreba prerušiť liečbu, ak sa zistilo pretrvávajúce a progredujúce zvýšenie pečeňových enzýmov.
- Potreba testovať sluch a zrak každý rok.
- Potreba tabuľky s pokynmi, upozorňujúcej na stanovenia sérového kreatinínu, klírensu kreatinínu, proteinúrie, pečeňových enzýmov a feritínu pred liečbou, napr.:

Pred začatím liečby	
Sérový kreatinín v deň – X	Hodnota 1
Sérový kreatinín v deň – Y	Hodnota 2

X a Y sú dni (potrebné určiť), kedy sa pred liečbou majú vykonať stanovenia.

- Upozornenie na riziko nadmerného chelatačného účinku a potrebu obozretného monitorovania hladín sérového feritínu a funkcií obličiek a pečene.
- Pravidlá pre úpravu dávky a prerušenie liečby pri dosiahnutí cieľovej hladiny sérového feritínu +/- koncentrácie železa v pečeni.
- Odporúčania pre liečbu syndrómov talasémie nezávislej od transfúzií (NTDT):
 - Informácia, že pri liečbe NTDT pacientov sa odporúča iba jeden cyklus liečby
 - Upozornenie na potrebu obozretného monitorovania koncentrácie železa v pečeni a sérového feritínu v pediatrickej populácii
 - Upozornenie na v súčasnosti neznáme dopady dlhodobej liečby na bezpečnosť v pediatrickej populácii

Balík informácií pre pacienta má obsahovať:

- Písomnú informáciu pre používateľa
- Pacientskú príručku

Pacientska príručka má obsahovať nasledujúce kľúčové prvky:

- Informácia o nutnosti vykonania pravidelných kontrol sérového kreatinínu, klírensu kreatinínu, proteinúrie, pečeňových enzýmov, feritínu a o termínoch kontrol.
- Informácia o tom, že do úvahy môže prísť biopsia obličiek, ak sa vyskytnú významné abnormality funkcie obličiek.
- Dostupnosť viacerých perorálnych liekových foriem (napr. dispergovateľné tablety, filmom obalené tablety a granulát) a hlavné rozdiely medzi nimi (t.j. rozdielny dávkovací režim, rozdielne podmienky používania, najmä s ohľadom na jedlo)

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**Vonkajší obal****1. NÁZOV LIEKU**

Deferasirox Accord 90 mg filmom obalené tablety
deferasirox

2. LIEČIVO(LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 90 mg deferasiroxu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje tiež laktózu a ricínový olej.
Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre pacienta.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety

28 x 1 filmom obalená tableta
30 x 1 filmom obalená tableta
56 x 1 filmom obalená tableta
90 x 1 filmom obalená tableta

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Deferasirox Accord 90 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

Blister

1. NÁZOV LIEKU

Deferasirox Accord 90 mg filmom obalené tablety
deferasirox

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Accord

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Orálne použitie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Vonkajší obal

1. NÁZOV LIEKU

Deferasirox Accord 180 mg filmom obalené tablety
deferasirox

2. LIEČIVO(LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 180 mg deferasiroxu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK

Obsahuje tiež laktózu a ricínový olej.
Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre pacienta.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety

28 x 1 filmom obalená tableta
30 x 1 filmom obalená tableta
56 x 1 filmom obalená tableta
90 x 1 filmom obalená tableta

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Deferasirox Accord 180 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH
Blister

1. NÁZOV LIEKU

Deferasirox Accord 180 mg filmom obalené tablety
deferasirox

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Accord

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Orálne použitie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Vonkajší obal

1. NÁZOV LIEKU

Deferasirox Accord 360 mg filmom obalené tablety
deferasirox

2. LIEČIVO(LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 360 mg deferasiroxu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež laktózu a ricínový olej.
Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre pacienta.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety

28 x 1 filmom obalená tableta
30 x 1 filmom obalená tableta
56 x 1 filmom obalená tableta
90 x 1 filmom obalená tableta
300 x 1 filmom obalená tableta

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Deferasirox Accord 360 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

Blister

1. NÁZOV LIEKU

Deferasirox Accord 360 mg filmom obalené tablety
deferasirox

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Accord

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Orálne použitie

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Deferasirox Accord 90 mg filmom obalené tablety Deferasirox Accord 180 mg filmom obalené tablety Deferasirox Accord 360 mg filmom obalené tablety deferasirox

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám alebo vášmu dieťaťu. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Deferasirox Accord a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Deferasirox Accord
3. Ako užívať Deferasirox Accord
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Deferasirox Accord
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Deferasirox Accord a na čo sa používa

Čo je Deferasirox Accord

Deferasirox Accord obsahuje liečivo nazvané deferasirox. Je to chelátor železa, čo je liek používaný na odstraňovanie nadbytku železa z tela (označuje sa tiež ako preťaženie železom). Zachytáva a odstraňuje nadbytočné železo, ktoré sa potom vylučuje hlavne stolicou.

Na čo sa Deferasirox Accord používa

Opakované krvné transfúzie môžu byť potrebné u pacientov s rôznymi druhmi málokrvnosti (napríklad talasémiou, kosáčikovitou anémiou alebo myelodysplastickým syndrómom (MDS)). Opakované transfúzie krvi však môžu vyvolať hromadenie nadbytočného železa. Dochádza k tomu, pretože krv obsahuje železo a vaše telo nemá prirodzený spôsob ako sa zbaviť nadbytočného železa, ktoré dostávate krvnými transfúziami. U pacientov s talasemickými syndrómami nezávislými od transfúzií sa časom tiež môže vyvinúť preťaženie železom, najmä ako dôsledok zvýšeného vstrebávania železa z potravy, ako reakcie na nízky počet krviniek. Nadbytočné železo môže časom poškodiť dôležité orgány, ako je pečeň a srdce. Lieky nazývané *chelátory železa* sa používajú na odstraňovanie nadbytočného železa a na zníženie rizika poškodenia orgánov železom.

Deferasirox Accord sa používa na liečbu chronického preťaženia železom, spôsobeného častými krvnými transfúziami u pacientov s beta talasémiou major vo veku 6 rokov a viac.

Deferasirox Accord sa tiež používa na liečbu chronického preťaženia železom, keď liečba deferoxamínom je kontraindikovaná alebo nevhodná u pacientov s beta talasémiou major s chronickým preťažením železom spôsobeným zriedkavými krvnými transfúziami, u pacientov s inými druhmi anémie a u detí vo veku 2 až 5 rokov.

Deferasirox Accord sa tiež používa na liečbu pacientov vo veku 10 rokov a starších, ktorí majú preťaženie železom súvisiace s talasemickými syndrómami, ale ktorí nie sú závislí od transfúzií a liečba deferoxamínom kontraindikovaná alebo nevhodná.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Deferasirox Accord

Neužívajte Deferasirox Accord

- ak ste alergický na deferasirox alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6). Ak sa vás to týka, **povedzte to svojmu lekárovi skôr, ako užijete Deferasirox Accord**. Ak si myslíte, že môžete byť alergický, poraďte sa so svojim lekárom.
- ak máte stredne ťažké alebo ťažké ochorenie obličiek.
- ak v súčasnosti užívate akékoľvek iné lieky obsahujúce chelátor železa.

Užívanie lieku Deferasirox Accord sa neodporúča

- ak máte pokročilý stupeň myelodysplastického syndrómu (MDS; zníženie tvorby krviniek v kostnej dreni) alebo máte pokročilú rakovinu.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Deferasirox Accord, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika:

- ak máte ťažkosti s obličkami alebo pečeňou.
- ak máte ťažkosti so srdcom spôsobené preťažením železom.
- ak si všimnete výrazné zníženie objemu vylúčeného moču (príznak ťažkostí s obličkami).
- ak sa u vás objavia rozsiahle kožné vyrážky, alebo ťažkosti s dýchaním a závraty alebo opuch, najmä tváre a krku (príznaky závažnej alergickej reakcie, pozri aj časť 4 „Možné vedľajšie účinky“).
- ak sa u vás vyskytne kombinácia ktorýchkoľvek z nasledujúcich prejavov: vyrážky, červená koža, pľuzgiere na perách, očiach alebo v ústach, olupovanie kože, vysoká horúčka, príznaky podobné chrípke, zväčšené lymfatické uzliny (prejavy závažnej kožnej reakcie, pozri aj časť 4 „Možné vedľajšie účinky“).
- ak sa u vás vyskytne kombinácia ospalosti, bolesti v pravej hornej časti brucha, zožltnutia alebo prehlbujúceho sa žltého sfarbenia kože alebo očí a tmavého moču (príznaky ťažkostí s pečeňou).
- ak máte ťažkosti s uvažovaním, zapamätaním si informácií alebo s riešením problémov, ste menej ostražitý alebo nie pri plnom vedomí alebo sa cítite veľmi ospalý a máte málo energie (prejavy vysokých hladín amoniaku v krvi, ktoré môžu súvisieť s problémami pečene alebo obličiek, pozri tiež časť 4 „Možné vedľajšie účinky“).
- ak vraciate krv a/alebo máte čiernu stolicu.
- ak vás často bolí brucho, najmä po jedle alebo po užití lieku Deferasirox Accord.
- ak vás často páli záha.
- ak pri vyšetrení krvi máte nízky počet krvných doštičiek alebo bielych krviniek.
- ak máte neostré videnie.
- ak máte hnačku alebo vraciate.
- Ak sa vás niečo z uvedeného týka, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.

Sledovanie vašej liečby liekom Deferasirox Accord

Počas liečby vám budú pravidelne vykonávať testy krvi a moču. Prostredníctvom týchto testov sa bude sledovať množstvo železa vo vašom tele (hladina *feritínu* v krvi), aby sa zistilo, ako Deferasirox Accord účinkuje. Testami sa tiež bude sledovať funkcia vašich obličiek (hladina kreatinínu v krvi, prítomnosť bielkoviny v moči) a funkcia pečene (hladina aminotransferáz v krvi). V prípade podozrenia na ťažké poškodenie obličiek vás lekár požiada, aby ste podstúpili biopsiu obličiek. Možno vás vyšetria aj prostredníctvom MRI (zobrazovanie pomocou magnetickej rezonancie), aby sa stanovilo množstvo železa vo vašej pečeni. Váš lekár vezme výsledky týchto testov do úvahy, keď bude rozhodovať o tom, aká dávka lieku Deferasirox Accord je pre vás najvhodnejšia a tiež pri rozhodovaní o tom, kedy máte prestať užívať Deferasirox Accord.

Ako bezpečnostné opatrenie vám počas liečby každý rok vyšetria zrak a sluch.

Iné lieky a Deferasirox Accord

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Platí to najmä pre:

- iné chelátory železa, ktoré sa nesmú užívať s liekom Deferasirox Accord,
- antacidá (lieky používané na liečbu pálenia záhy) obsahujúce hliník, ktoré sa nemajú užívať

- v rovnakú dennú dobu ako Deferasirox Accord,
- cyklosporín (používa sa, aby telu zabránil odvrhnúť transplantovaný orgán, alebo pri iných ochoreniach, napríklad reumatoidnej artritíde alebo atopickej dermatitíde),
- simvastatín (používa sa zníženie hladiny cholesterolu),
- určité lieky proti bolesti alebo lieky proti zápalu (napríklad aspirín, ibuprofen, kortikosteroidy),
- perorálne bisfosfonáty (používajú sa na liečbu osteoporózy),
- antikoagulancia (používajú sa na zabránenie alebo liečbu zrážania krvi),
- hormonálnu antikoncepciu (lieky proti otehotneniu),
- bepridil, ergotamín (používajú sa na liečbu srdcových ochorení a migrény),
- repaglinid (používa sa na liečbu cukrovky),
- rifampicín (používa sa na liečbu tuberkulózy),
- fenytoín, fenobarbital, karbamazepín (používajú sa na liečbu epilepsie),
- ritonavir (používa sa na liečbu infekcie HIV),
- paklitaxel (používa sa na liečbu rakoviny),
- teofylín (používa sa na liečbu ochorení dýchacích ciest, napríklad astmy),
- klozapín (používa sa na liečbu psychických ochorení, napríklad schizofrénie),
- tizanidín (používa sa na uvoľnenie svalstva),
- cholestyramín (používa sa na zníženie hladiny cholesterolu v krvi),
- busulfán (používa sa na liečbu pred transplantáciou za účelom zničiť pôvodnú kostnú dreň pred transplantáciou),
- midazolam (používa sa na zmiernenie úzkosti a/alebo problémov so spánkom).

Pri niektorých z týchto liekov môžu byť potrebné ďalšie testy na sledovanie ich hladín v krvi.

Starší ľudia (vo veku 65 rokov a starší)

Deferasirox Accord môžu užívať ľudia vo veku 65 rokov a starší v rovnakej dávke ako ostatní dospelí. U starších pacientov sa môže vyskytnúť viac vedľajších účinkov (najmä hnačka), ako u mladších pacientov. Lekár má u nich dôsledne sledovať vedľajšie účinky, ktoré si môžu vyžiadať úpravu dávky.

Deti a dospievajúci

Deferasirox Accord sa môže použiť u detí a dospievajúcich vo veku 2 rokov a starších, ktorí dostávajú pravidelné transfúzie krvi, a u detí a dospievajúcich vo veku 10 rokov a starších, ktorí nedostávajú pravidelné transfúzie krvi. Keďže títo pacienti rastú, lekár bude upravovať dávku.

Deferasirox Accord sa neodporúča u detí mladších ako 2 roky.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Užívanie lieku Deferasirox Accord počas tehotenstva sa neodporúča, ak to nie je nevyhnutné.

Ak v súčasnosti používate na zabránenie otehotneniu hormonálnu antikoncepciu, používajte aj ďalší alebo iný druh antikoncepcie (napr. kondóm), pretože Deferasirox Accord môže znížiť účinnosť hormonálnych antikoncepčných prostriedkov.

Dojčenie sa počas liečby liekom Deferasirox Accord neodporúča.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Ak máte po užití lieku Deferasirox Accord závraty, nevedzte vozidlá, nepoužívajte žiadne nástroje alebo neobsluhujte stroje, kým sa opäť nebudete cítiť normálne.

Deferasirox Accord obsahuje laktózu (druh cukru)

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

Deferasirox Accord obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Deferasirox Accord obsahuje ricínový olej

Tento liek môže vyvolať žalúdočné ťažkosti a hnačku.

3. Ako užívať Deferasirox Accord

Na liečbu liekom Deferasirox Accord bude dohliadať lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou preťaženia železom, vyvolaným krvnými transfúziami.

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Koľko lieku Deferasirox Accord užívať

Dávka lieku Deferasirox Accord je odvodená od telesnej hmotnosti každého pacienta. Váš lekár vypočíta dávku, ktorú potrebujete, a povie vám, koľko tabliet máte každý deň užívať.

- Zvyčajná denná dávka filmom obalených tabliet lieku Deferasirox Accord na začiatku liečby u pacientov, ktorí pravidelne dostávajú krvné transfúzie, je 14 mg na kilogram telesnej hmotnosti. Vyššiu alebo nižšiu začiatočnú dávku môže váš lekár odporučiť na základe individuálnych požiadaviek na vašu liečbu.
- Zvyčajná denná dávka filmom obalených tabliet lieku Deferasirox Accord na začiatku liečby u pacientov, ktorí nedostávajú pravidelne krvné transfúzie, je 7 mg na kilogram telesnej hmotnosti.
- V závislosti od vašej odpovede na liečbu môže váš lekár neskôr upraviť vašu liečbu zvýšením alebo znížením dávky.
- Maximálna odporúčaná denná dávka filmom obalených tabliet lieku Deferasirox Accord je:
 - 28 mg na kilogram telesnej hmotnosti u pacientov, ktorí pravidelne dostávajú krvné transfúzie,
 - 14 mg na kilogram telesnej hmotnosti u dospelých pacientov, ktorí nedostávajú pravidelné krvné transfúzie,
 - 7 mg na kilogram telesnej hmotnosti u detí a dospievajúcich, ktorí nedostávajú pravidelné krvné transfúzie.

V niektorých krajinách môže byť deferasirox od iných výrobcov dostupný aj vo forme dispergovateľných tabliet. Ak prechádzate z takýchto dispergovateľných tabliet na filmom obalené tablety lieku Deferasirox Accord, vaša dávka sa zmení. Váš lekár vám vypočíta dávku, akú potrebujete, a povie vám koľko filmom obalených tabliet máte užívať každý deň.

Deferasirox je dostupný aj vo forme dispergovateľných tabliet. Ak meníte dispergovateľné tablety za tieto filmom obalené tablety, budete potrebovať úpravu dávky.

Kedy užívať Deferasirox Accord

- Užívajte Deferasirox Accord raz denne, každý deň, približne v rovnakom čase s trochou vody.
- Užívajte filmom obalené tablety nalačno alebo s ľahkým jedlom.

Užívanie lieku Deferasirox Accord v rovnakom čase každý deň vám tiež pomôže zapamätať si, kedy máte užívať tablety.

Pacientom, ktorí nie sú schopní prehltnúť tablety celé, možno filmom obalené tablety lieku Deferasirox Accord rozdrviť a podať im celú dávku roztrúsenú do mäkkého jedla, napr. do jogurtu alebo jablčného pyré. Jedlo treba ihneď a celé skonzumovať a neuchovávať na neskoršie užitie.

Ako dlho užívať Deferasirox Accord

Užívajte Deferasirox Accord každý deň tak dlho, ako vám to odporučí lekár. Je to dlhodobá

liečba, ktorá možno bude trvať mesiace alebo roky. Váš lekár bude pravidelne kontrolovať váš stav, aby si overil, či má liečba želaný účinok (pozri tiež časť 2: Sledovanie vašej liečby liekom Deferasirox Accord).

Ak máte otázky o tom, ako dlho užívať Deferasirox Accord, porozprávajte sa so svojim lekárom.

Ak užijete viac lieku Deferasirox Accord, ako máte

Ak ste užili príliš veľa lieku Deferasirox Accord alebo ak niekto iný omylom užije vaše tablety, okamžite sa poraďte so svojim lekárom alebo sa dostavte do nemocnice. Ukážte lekárovi balenie tablet. Možno bude potrebné okamžité lekárske ošetrovanie. Môžu sa u vás vyskytnúť prejavy ako bolesť brucha, hnačka, nevoľnosť a vracanie a problémy s obličkami alebo pečeňou, ktoré môžu byť závažného charakteru.

Ak zabudnete užiť Deferasirox Accord

Ak vynecháte dávku, užite ju hneď, keď si na ňu v ten deň spomeniete. Ďalšiu dávku užite v plánovanom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú/é tabletu/y.

Ak prestanete užívať Deferasirox Accord

Neprestaňte užívať Deferasirox Accord, dokiaľ vám to neodporučí váš lekár. Ak ukončíte užívanie, nadbytočné železo sa už nebude odstraňovať z vášho tela (pozri tiež vyššie, časť Ako dlho užívať Deferasirox Accord).

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého. Väčšina vedľajších účinkov je mierna až stredne závažná a vo všeobecnosti vymizne po niekoľkých dňoch až týždňoch liečby.

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné a vyžadovať si okamžité lekárske ošetrovanie.

Tieto vedľajšie účinky sú menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí) alebo zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 ľudí).

- Ak sa u vás objavia rozsiahle kožné vyrážky, alebo ťažkosti s dýchaním a závraty alebo opuch, najmä tváre a krku (príznaky závažnej alergickej reakcie),
- Ak sa u vás vyskytne kombinácia ktorýchkoľvek z nasledujúcich prejavov: vyrážky, červená koža, pľuzgiere na perách, očiach alebo v ústach, olupovanie kože, vysoká horúčka, príznaky podobné chrípke, zväčšené lymfatické uzliny (prejavy závažnej kožnej reakcie),
- Ak si všimnete výrazné zníženie objemu vylúčeného moču (príznak ťažkostí s obličkami),
- Ak sa u vás vyskytne kombinácia ospalosti, bolesti v pravej hornej časti brucha, zožltnutia alebo prehlbujúceho sa žltého sfarbenia kože alebo očí a tmavého moču (príznaky ťažkostí s pečeňou),
- Ak máte ťažkosti s uvažovaním, zapamätaním si informácií, alebo s riešením problémov, ste menej ostražitý alebo nie pri plnom vedomí alebo sa cítite veľmi ospalý a máte málo energie (prejavy vysokých hladín amoniaku v krvi, ktoré môžu súvisieť s problémami pečene alebo obličiek a môžu viesť k zmene funkcie mozgu),
- Ak vraciate krv a/alebo máte čiernu stolicu,
- Ak vás často bolí brucho, najmä po jedle alebo po užití lieku Deferasirox Accord,
- Ak vás často páli záha,
- Ak u vás dôjde k čiastočnej strate zraku,
- Ak sa u vás vyskytne silná bolesť v hornej časti brucha (pankreatitída),

prestaňte užívať tento liek a okamžite to povedzte svojmu lekárovi.

Niektoré vedľajšie účinky sa môžu stať závažnými.

Tieto vedľajšie účinky sú menej časté

- Ak máte neostré alebo zahmlené videnie,
- Ak sa vám zhorší sluch,

čo najskôr to povedzte svojmu lekárovi.

Ďalšie vedľajšie účinky

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- Odchýlky v testoch funkcie obličiek

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- Poruchy tráviacej sústavy, ako je nutkanie na vracanie, vracanie, hnačka, bolesť brucha, plynatosť, zápcha, tráviace ťažkosti
- Kožné vyrážky
- Bolesť hlavy
- Odchýlky v testoch funkcie pečene
- Svrbenie
- Odchýlky v močových testoch (bielkovina v moči)

Ak vám niektorý z týchto účinkov spôsobuje vážne ťažkosti, povedzte to svojmu lekárovi.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- Závrat
- Horúčka
- Bolesť hrdla
- Opuch rúk alebo nôh
- Zmena sfarbenia kože
- Úzkosť
- Porucha spánku
- Únava

Ak vám niektorý z týchto účinkov spôsobuje vážne ťažkosti, povedzte to svojmu lekárovi.

Častosť nie je známa (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov)

- Pokles počtu buniek, ktoré sa podieľajú na zrážaní krvi (trombocytopénia), počtu červených krviniek (zhoršenie anémie), počtu bielych krviniek (neutropénia), alebo počtu všetkých druhov krviniek (pancytopénia)
- Vypadávanie vlasov
- Obličkové kamene
- Nízky výdaj moču
- Prederavenie žalúdočnej alebo črevnej steny, ktoré môže byť bolestivé a môže spôsobiť nutkanie na vracanie
- Silná bolesť v hornej časti brucha (pankreatitída)
- Abnormálna hladina kyseliny v krvi

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedeného v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Deferasirox Accord

- Tento liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na blistri a škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Nepoužite balenie, ktoré je poškodené alebo nesie známky nedovoleného zaobchádzania.
- Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Deferasirox Accord obsahuje

Liečivo je deferasirox.

Každá filmom obalená tableta (tableta) Deferasirox Accord obsahuje 90 mg deferasiroxu.

Každá filmom obalená tableta (tableta) Deferasirox Accord obsahuje 180 mg deferasiroxu.

Každá filmom obalená tableta (tableta) Deferasirox Accord obsahuje 360 mg deferasiroxu.

Ďalšie zložky sú:

Jadro tablety: mikrokryštalická celulóza, sodná soľ kroskarmelózy, nízkosubstituovaná hydroxypropylcelulóza, povidón, poloxamér, monohydrát laktózy, koloidný oxid kremičitý bezvodý, stearyl-fumarát sodný, hydrogenovaný ricínový olej (pozri časť 2).

Obal tablety: hypromelóza (E464), propylénglykol (E1520), mastenec (E553b), žltý oxid železitý (E172), oxid titaničitý (E171).

Ako vyzerá Deferasirox Accord a obsah balenia

Deferasirox Accord 90 mg sú žlté oválne bikonvexné filmom obalené tablety so skoseným okrajom s vyrazeným nápisom „D“ na jednej strane a „90“ na druhej strane.

Deferasirox Accord 180 mg žlté oválne bikonvexné filmom obalené tablety so skoseným okrajom s vyrazeným nápisom „D“ na jednej strane a „180“ na druhej strane.

Deferasirox Accord 360 mg sú žlté oválne bikonvexné filmom obalené tablety so skoseným okrajom s vyrazeným nápisom „D“ na jednej strane a „360“ na druhej strane.

Filmom obalené tablety Deferasirox Accord 90 mg a filmom obalené tablety Deferasirox Accord 180 mg sú dostupné v PVC / PE / PVdC-hliníkových blistroch, v jednotkových baleniach obsahujúcich 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1 alebo 90 x 1 filmom obalená tableta.

Filmom obalené tablety Deferasirox Accord 360 mg sú dostupné v PVC / PE / PVdC-hliníkových blistroch, v jednotkových baleniach obsahujúcich 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 90 x 1 alebo 300 x 1 filmom obalená tableta.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

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, Španielsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Accord Healthcare S.L.U.

Tel: +34 93 301 00 64

EL

Win Medica A.E.

Tel: +30 210 7488 821

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.