

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

▼ Ovaj lijek je predmet dodatnog praćenja/nadzora. Ovo će omogućiti da se nove bezbjedonosne informacije o lijeku pribave u što kraćem vremenu. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo predmetnog lijeka. Pogledajte dio 4.8 u kome je naznačen način prijavljivanja neželjenih dejstava.

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

#### DEFERASIROKS PLIVA

500 mg

tableta za oralnu suspenziju

*deferasiroks*

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tableta za oralnu suspenziju sadrži 500 mg deferasiroksa.

#### Pomoćna supstanca sa poznatim dejstvom

Svaka tableta za oralnu suspenziju sadrži 341 mg laktoza hidrata.

Za cjelokupnu listu pomoćnih supstanci, vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta za oralnu suspenziju.

#### 500 mg tablete za oralnu suspenziju

Bijele do gotovo bijele, okrugle, pljosnate tablete, ukošenih rubova sa utisnutom oznakom 77 na jednoj strani i 440 na drugoj. Promjer svake tablete je približno 20 mm.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Deferasiroks Pliva je indikovano za liječenje hroničnog preopterećenja željezom izazvanog čestim transfuzijama krvi ( $\geq 7$  ml/kg/mjesec koncentrata eritrocita) kod bolesnika sa beta-talasemijom major u dobi od 6 godina i starijih.

Deferasiroks Pliva je također indikovano za liječenje hroničnog preopterećenja željezom izazvanog transfuzijama krvi kada je terapija deferoksaminom kontraindikovana ili neodgovarajuća u sljedećim grupama bolesnika:

- pedijatrijski bolesnici sa beta-talasemijom major i preopterećenjem željezom zbog učestalih transfuzija krvi ( $\geq 7$  ml/kg/mjesec koncentrata eritrocita) u dobi od 2 do 5 godina,
- odrasli i pedijatrijski bolesnici sa beta-talasemijom major i preopterećenjem željezom zbog rijetkih transfuzija krvi ( $< 7$  ml/kg/mjesec koncentrata eritrocita) u dobi od 2 godine i stariji,
- odrasli i pedijatrijski bolesnici sa drugim vrstama anemija u dobi od 2 godine i stariji

Deferasiroks Pliva je također indikovano za liječenje hroničnog preopterećenja željezom koje zahtijeva terapiju helatorima željeza kada je terapija deferoksaminom kontraindikovana ili neodgovarajuća za bolesnike u dobi 10 godina i starije sa sindromima talasemije koji nisu ovisni o transfuziji.

## 4.2. Doziranje

Liječenje lijekom Deferasiroks Pliva treba započeti i dalje nadzirati ljekar iskusan u liječenju hroničnog preopterećenja željezom.

### Doziranje

#### Preopterećenje željezom izazvano transfuzijama

Preporučuje se započeti liječenje nakon transfuzije od otprilike 20 jedinica krvi (oko 100 ml/kg) koncentrata eritrocita (KE) ili kada na osnovu kliničkog praćenja postoji dokaz o prisutnosti hroničnog preopterećenja željezom (npr. serumski feritin >1000 µg/l). Dozu (u mg/kg) treba izračunati i zaokružiti do najbliže doze cijele tablete.

Cilj terapije heliranja željeza je ukloniti količinu željeza primljenu transfuzijom i, po potrebi, smanjiti postojeće opterećenje željezom.

Potreban je oprez tokom terapije heliranja kako bi se rizik od prekomjernog heliranja sveo na najmanju moguću mjeru kod svih bolesnika (vidjeti dio 4.4.)

Tabela 1 Preporučene doze za preopterećenje željezom izazvano transfuzijama

	Tablete za oralnu suspenziju	Transfuzije	Serumski feritin
Početna doza	20 mg/kg/dan	Nakon 20 jedinica (oko 100 ml/kg) KE-a	ili >1000 µg/l
Druge moguće početne doze	30 mg/kg/dan	>14 ml/kg/mjesec KE-a (otprilike >4 jedinice/mjesec za odraslu osobu)	
	10 mg/kg/dan	<7 ml/kg/mjesec KE-a (otprilike <2 jedinice/mjesec za odraslu osobu)	
Za bolesnike dobro održavane na deferoksaminu	Polovica doze deferoksamina		
<b>Praćenje</b>			<b>Mjesečno</b>
<b>Ciljni raspon</b>			<b>500-1000 µg/l</b>
<b>Koraci u prilagodbi doze</b>	<b>Povećanje</b>		
	5-10 mg/kg/dan		

(svakih 3-6 mjeseci)      Do 40 mg/kg/dan      >2500 µg/l

---

**Smanjenje**

5-10 mg/kg/dan

Kod bolesnika liječenih dozama

>30 mg/kg/dan

Kada se postigne cilj

<2500 µg/l

500-1000 µg/l

---

**Maksimalna doza**      **40 mg/kg/dan**

**Razmatranje prekida**

**<500 µg/l**

---

*Početna doza*

Preporučena početna dnevna doza lijeka Deferasiroks Pliva iznosi 20 mg/kg tjelesne težine.

Početna dnevna doza od 30 mg/kg može se razmotriti kod bolesnika kod kojih treba sniziti povišene nivoe željeza u tijelu, a koji istovremeno primaju više od 14 ml/kg/mjesec koncentrata eritrocita (otprilike >4 jedinice/mjesec za odrasle).

Početna dnevna doza od 10 mg/kg deferasiroksa može se razmotriti kod bolesnika kod kojih ne treba snižavati nivoe željeza u tijelu, a koji istovremeno primaju manje od 7 ml/kg/mjesec koncentrata eritrocita (približno <2 jedinice/mjesec u odraslih). Potrebno je pratiti odgovor bolesnika i razmotriti povećanje doze ako se ne postigne dovoljna djelotvornost (vidi poglavlje 5.1).

Kod bolesnika kod kojih je dobra regulacija već postignuta liječenjem deferoksaminom, početna doza lijeka Deferasiroks Pliva može iznositi polovinu brojčane vrijednosti doze deferoksamina (npr. bolesnik koji prima 40 mg/kg/dan deferoksamina tokom 5 dana u sedmici (ili ekvivalentno), može se prebaciti na početnu dnevnu dozu lijeka Deferasiroks Pliva od 20 mg/kg/dan). Ako bi, prema tom izračunu, dnevna doza iznosila manje od 20 mg/kg tjelesne težine, potrebno je pratiti odgovor bolesnika i dozu povećati ako se ne postigne dovoljna djelotvornost (vidjeti dio 5.1).

*Podešavanje doze*

Preporučuje se pratiti vrijednost serumskog feritina svaki mjesec i, ukoliko je potrebno, dozu lijeka Deferasiroks Pliva prilagođavati svakih 3 do 6 mjeseci, zavisno od kretanja vrijednosti serumskog feritina. Prilagođavanje doze treba provoditi u rasponima po 5 do 10 mg/kg, vodeći računa o individualnom odgovoru bolesnika i terapijskim ciljevima (održavanje ili smanjenje opterećenja željezom). Kod bolesnika koji nisu adekvatno kontrolisani sa dozama od 30 mg/kg (npr. nivo serumskog feritina je uvijek iznad 2500 µg/l i ne opada tokom vremena), može se razmotriti primjena doze do 40 mg/kg. Dostupnost podataka o djelotvornosti i sigurnosti dugotrajne primjene deferasiroksa korištenog u dozama iznad 30 mg/kg trenutno je ograničena (264 bolesnika je bilo praćeno prosječno godinu dana nakon povećanja doze). Ako se primjenom doza do 30 mg/kg postigla samo vrlo slaba kontrola hemosideroze, daljnje povećanje doze (do najviše 40 mg/kg) možda neće postići zadovoljavajuću kontrolu, pa treba razmišljati o drugim mogućnostima liječenja. Ako se zadovoljavajuća kontrola ne postiže dozama iznad 30 mg/kg, liječenje tim dozama ne treba održavati te se trebaju razmotriti druge mogućnosti liječenja kad god je to moguće. Ne preporučuju se doze iznad 40 mg/kg zbog toga što je iskustvo primjene doza iznad tog nivoa ograničeno (vidjeti dio 5.1).

Kod bolesnika liječenih dozama višim od 30 mg/kg treba razmišljati o snižavanju doze u koracima od 5 do 10 mg/kg u slučaju kada je postignuta kontrola (npr. feritin u serumu je trajno ispod 2500 µg/l i pokazuje sklonost opadanju tokom vremena). Kod bolesnika čiji je nivo feritina dostigao cilj (obično između 500 i 1000 µg/l), treba se razmotriti smanjenje doze od 5 do 10 mg/kg da bi se održao nivo feritina u ciljnom rasponu. Ako vrijednosti serumskog feritina dosljedno padaju ispod 500 µg/l, potrebno je razmotriti prekid liječenja (vidi poglavlje 4.4).

*Sindromi talasemije koji nisu ovisni o transfuziji*

Helacionu terapiju je potrebno započeti samo kada postoji dokaz preopterećenja željezom (koncentracija željeza u jetri (*eng.* Liver iron concentration [LIC]  $\geq 5$  mg Fe/g težine suhog tkiva jetre ili serumskog feritina stalno  $>800$  µg/l). LIC je preferirana metoda određivanja preopterećenja željeza i treba se koristiti kad god je to moguće. Potreban je oprez prilikom primjene helacione terapije kako bi se smanjio rizik od prekomjerne helacije na najmanju moguću mjeru kod svih bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Tabela 2 Preporučene doze za sindrome talasemije neovisne o transfuziji

	Tablete za oralnu suspenziju	Koncentracija željeza u jetri (LIC)*	Serumski feritin
<b>Početna doza</b>	<b>10 mg/kg/dan</b>	$\geq 5$ mg Fe/g težine suhog biopsijskog materijala	ili $>800$ µg/l
<b>Praćenje</b>			<b>Mjesečno</b>
<b>Koraci u u prigodbi doze</b> (svakih 3-6 mjeseci)	<b>Povećanje</b> 5-10 mg/kg/dan	$\geq 7$ mg Fe/g težine suhog biopsijskog materijala	ili $>2000$ µg/l
	<b>Smanjenje</b> 5-10 mg/kg/dan	$< 7$ mg Fe/g težine suhog biopsijskog materijala	$\leq 2000$ µg/l
<b>Maksimalna Doza</b>	<b>20 mg/kg/dan</b> <b>10 mg/kg/dan</b> Za odrasle osobe Za pedijatrijske bolesnike	Nije procijenjeno	i $\leq 2000$ µg/l
<b>Prekid</b>		$< 3$ mg Fe/g težine suhog biopsijskog materijala	ili $< 300$ µg/l
<b>Ponovno liječenje</b>		Nije preporučljivo	

\*LIC je preferirana metoda određivanja preopterećenja željezom.

*Početna doza*

Preporučena početna dnevna doza lijeka Deferasiroks Pliva kod bolesnika sa sindromima talasemije koji nisu ovisni o transfuziji je 10 mg/kg tjelesne težine.

### *Podešavanje doze*

Preporučuje se pratiti vrijednost serumskog feritina svaki mjesec, kako bi se procijenio bolesnikov odgovor na terapiju i rizik od prekomjerne helacije sveo na najmanju moguću mjeru (vidjeti dio 4.4).

Nakon svakih 3 do 6 mjeseci liječenja, ukoliko se lijek dobro podnosi, treba razmotriti povećanje doze u rasponima po 5 do 10 mg/kg ukoliko je LIC bolesnika  $\geq 7$  mg Fe/g težine suhog tkiva jetre ili ukoliko je serumski feritin stalno  $>2000$   $\mu\text{g/l}$  i ne opada tokom vremena. Ne preporučuju se doze iznad 20 mg/kg obzirom da ne postoji iskustvo s dozama iznad ovog nivoa kod bolesnika s sindromima talasemije koji nisu ovisni o transfuziji.

Kod pedijatrijskih i odraslih bolesnika čiji LIC nije procijenjen i serumski feritin je  $\leq 2,000$   $\mu\text{g/l}$ , doza ne treba preći 10 mg/kg.

Kod bolesnika kod kojih se doza poveća na  $>10$  mg/kg, preporučuje se smanjenje doze na 10 mg/kg ili manje kada je LIC  $<7$  mg Fe/g težine suhog tkiva jetre ili je serumski feritin  $\leq 2000$   $\mu\text{g/l}$ .

### *Prekid liječenja*

Nakon što se postigne zadovoljavajući nivo željeza u tijelu (LIC  $<3$  mg Fe/g težine suhog tkiva jetre ili serumski feritin  $<300$   $\mu\text{g/l}$ ), liječenje treba prekinuti. Ne postoje podaci o ponovnom liječenju bolesnika kod kojih ponovo dolazi do nagomilavanja željeza nakon postizanja zadovoljavajućeg nivoa željeza u tijelu te se stoga liječenje ne može preporučiti.

### Posebne populacije

#### *Stariji bolesnici ( $\geq 65$ godina starosti)*

Preporučeno doziranje za starije bolesnike je isto kao i gore navedeno. U kliničkim studijama, stariji bolesnici su imali veću učestalost neželjenih reakcija (naročito dijareju) nego mladi bolesnici i trebalo bi pažljivo pratiti neželjene reakcije jer će možda biti potrebno podešavanje doze.

#### *Pedijatrijska populacija*

Preopterećenje željezom izazvano transfuzijama:

Preporučeno doziranje za pedijatrijske bolesnike starosti od 2 do 17 godina sa preopterećenjem željezom izazvanim transfuzijama je isto kao i za odrasle bolesnike. Preporučuje se pratiti vrijednost serumskog feritina svaki mjesec kako bi se procijenio bolesnikov odgovor na terapiju te rizik od prekomjerne helacije sveo na najmanju moguću mjeru (vidjeti dio 4.4). Pri izračunavanju doze potrebno je uzeti u obzir promjene tjelesne težine pedijatrijskih bolesnika tokom vremena.

Izloženost lijeku kod djece sa preopterećenjem željezom izazvanim transfuzijama u dobi od 2 do 5 godina starosti niža je nego kod odraslih (vidjeti dio 5.2). Stoga, za tu starosnu grupu se može ukazati potreba za davanjem više doze nego kod odraslih. Početna doza, međutim, treba biti jednaka onoj preporučenoj za odrasle, a kasnije se može individualno titrirati.

Sindromi talasemije koji nisu ovisni o transfuziji:

Kod pedijatrijskih bolesnika sa sindromima talasemije koji nisu ovisni o transfuziji, doza ne treba preći 10 mg/kg. Kod ovih bolesnika, ključno je pažljivije praćenje LIC i serumskog feritina kako bi se izbjegla prekomjerna helacija (vidjeti dio 4.4). Osim mjesečnog određivanja serumskog feritina, LIC treba pratiti svaka tri mjeseca kada je serumski feritin  $\leq 800$   $\mu\text{g/l}$ .

Djeca od rođenja do 23 mjeseca:

Sigurnost i djelotvornost lijeka deferasiroks kod djece od rođenja do 23 mjeseca starosti nisu utvrđeni. Nema dostupnih podataka o primjeni kod djece.

#### *Bolesnici sa oštećenjem bubrega*

Deferasiroks nije ispitivan kod bolesnika sa oštećenjem bubrega te je kontraindikovano kod bolesnika sa procijenjenim klirensom kreatinina <60 ml/min (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

#### *Bolesnici sa oštećenjem jetre*

Deferasiroks se ne preporučuje kod bolesnika sa teškim oštećenjem jetre (Child Pugh stadij C). Kod bolesnika sa umjerenim oštećenjem jetre (Child Pugh klasa B) dozu treba značajno sniziti nakon čega slijedi postepeno povećanje doze do najviše 50% preporučene doze za bolesnike sa normalnom funkcijom jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Deferasiroks mora primjenjivati sa oprezom kod tih bolesnika. Kod svih bolesnika mora se provjeriti funkcija jetre prije početka liječenja, zatim svake 2 sedmice tokom prvog mjeseca liječenja, a nakon toga svaki mjesec (vidjeti dio 4.4).

#### Način primjene

Za oralnu primjenu.

Deferasiroks Pliva se mora uzimati jedanput na dan na prazan želudac, najmanje 30 minuta prije jela, po mogućnosti uvijek u isto vrijeme svakog dana (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2).

Tablete se suspendiraju miješanjem u čaši vode ili soka od narandže ili jabuke (100 do 200 ml) do dobijanja fine suspenzije. Ako nakon gutanja suspenzije u čaši zaostane talog, treba ga ponovno suspendirati u malo vode ili soka i progutati. Tablete se ne smiju žvakati niti cijele gutati (također vidi dio 6.2).

#### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju od pomoćnih supstanci navedenu u dijelu 6.1.

Kombinacija s drugim helatorima željeza, jer neškodljivost tih kombinacija nije utvrđena (vidjeti dio 4.5).

Bolesnici sa procijenjenim klirensom kreatinina <60 ml/min.

#### **4.4 Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri upotrebi**

##### Funkcija bubrega:

Deferasiroks je ispitan samo kod bolesnika čiji je klirens kreatinina na početku liječenja bio u granicama referentnog raspona za tu dob.

Tokom kliničkih ispitivanja je u otprilike 36% bolesnika uočen porast vrijednosti serumskog kreatinina za >33% kod  $\geq 2$  uzastopne provjere, katkada i iznad gornje granice referentnih vrijednosti. Vrijednosti su bile ovisne o dozi. U oko dvije trećine bolesnika sa povišenim vrijednostima serumskog kreatinina, one su se bez prilagođavanja doze snizile ispod nivoa od 33%. Kod preostale trećine bolesnika povišene vrijednosti serumskog kreatinina nisu uvijek reagovala na smanjenje doze ili prekid liječenja. U nekim je slučajevima bila zapažena samo stabilizacija vrijednosti serumskog kreatinina nakon smanjenja doze. Nakon stavljanja lijeka deferasiroks u promet prijavljeni su slučajevi akutnog zatajenja bubrega (vidjeti dio 4.8). U nekim slučajevima tokom post-marketinške primjene lijeka deferasiroks pogoršanje funkcije bubrega je dovelo do akutnog zatajenja bubrega koje je zahtijevalo privremenu ili trajnu dijalizu.

Uzroci porasta vrijednosti serumskog kreatinina nisu razjašnjeni. Stoga je potrebno obratiti posebnu pažnju na praćenje serumskog kreatinina bolesnika koji istovremeno primaju lijekove koji slabe bubrežnu funkciju, te kod bolesnika koji primaju visoke doze lijeka deferasiroks i/ili male transfuzijske volumene (<7 ml/kg/mjesec koncentrata eritrocita ili <2 jedinice/mjesec kod odraslih). Iako nije bilo porasta incidence bubrežnih poremećaja nakon povećanja doze iznad 30 mg/kg u kliničkim ispitivanjima, povećan rizik od neželjenih dejstava koja zahvaćaju bubrege sa dozom deferasiroksa višom od 30mg/kg se ne može isključiti.

Prije početka terapije preporučuje se određivanje serumskog kreatinina u dva navrata. **Serumski kreatinin, klirens kreatinina** (u odraslih procijenjen Cockcroft-Gaultovom ili MDRD formulom, a kod djece Schwartzovom formulom) i/ili nivoa cistatina C u plazmi **potrebno je provjeravati prije uvođenja terapije, svake sedmice tokom prvog mjeseca nakon uvođenja ili promjene terapije deferasiroksa, a zatim jednom mjesečno**. Bolesnici sa već postojećim bubrežnim promjenama i bolesnici koji primaju lijekove koji slabe funkciju bubrega mogu imati veći rizik od komplikacija. Potreban je oprez kako bi se održala odgovarajuća hidratacija kod bolesnika koji dobiju proljev ili povraćaju.

Nakon stavljanja lijeka u promet bili su prijavljeni slučajevi metaboličke acidoze koja se javljala tokom liječenja lijekom deferasiroks. Većina tih bolesnika imala je oštećenje bubrega, bubrežnu tubulopatiju (Fanconijev sindrom) ili proljev, ili stanja kod kojih je acido-bazna neravnoteža poznata komplikacija. U toj populaciji se acido-bazna ravnoteža mora pratiti kako je klinički indicirano. Kod bolesnika koji razviju metaboličku acidozu mora se razmotriti prekid terapije lijekom deferasiroks.

Post-marketinški slučajevi teških oblika bubrežne tubulopatije (kao što je Fanconi sindrom) i bubrežna insuficijencija povezani sa promjenama svijesti u kontekstu hiperamonemične encefalopatije zabilježeni su kod bolesnika liječenih deferasiroksom, uglavnom kod djece. Preporučuje se da se uzme u obzir hiperamonemična encefalopatija i nivo amonijaka kod bolesnika koji razviju neobjašnjene promjene u mentalnom statusu dok su na terapiji deferasiroksom.

Tabela 3 Prilagođavanje doze i prekid liječenja u slučaju praćenja funkcije bubrega

	Serumski kreatinin		Klirens kreatinina
<b>Prije uvođenja terapije</b>	dvaput (2x)	i	jednom (1x)
<b>Kontraindikovano</b>			<b>&lt;60 ml/min</b>
<b>Praćenje</b>			
- Prvi mjesec nakon uvođenja terapije ili izmjene doze (uključujući promjenu formulacije lijeka)	sedmično	i	sedmično
- Poslije toga	mjesečno	i	mjesečno
<b>Smanjenje dnevne doze za 10 mg/kg/dan, ako su sljedeći bubrežni parametri uočeni tokom dvije uzastopne posjete te se ne mogu pripisati drugim uzrocima</b>			
Odrasli bolesnici	> 33% iznad prosjeka prije liječenja	i	smanjen <DGN-a* (<90 ml/min)
Pedijatrijski bolesnici	>GGN-a prikladnog za godine**	i/ili	smanjen <DGN-a* (<90 ml/min)
<b>Nakon smanjenja doze, prekida liječenja, ako</b>			
Odrasli i pedijatrijski bolesnici	ostaje > 33% iznad prosjeka prije liječenja	i/ili	smanjen <DGN-a* (<90 ml/min)
*DGN: donja granica normalnog raspona			

\*\*GGN: gornja granica normalnog raspona

Liječenje se može ponovo uvesti zavisno od individualnih kliničkih okolnosti.

Smanjenje doze ili prekid liječenja može se također razmatrati ako se pojave abnormalnosti u nivoima markera bubrežne tubularne funkcije i/ili prema kliničkoj indikaciji:

- proteinurija (pretraga se treba provesti prije terapije i mjesečno poslije toga)
- glikozurija kod osoba koje nemaju šećernu bolest, niski nivoi kalijuma, fosfata, magnezijuma ili urata u serumu, fosfaturija, aminoacidurija (pratiti po potrebi).

Bubrežna tubulopatija je uglavnom prijavljivana kod djece i adolescenata sa beta-talasemijom liječenih deferasiroksom.

Bolesnike treba uputiti nefrologu te razmotriti dodatne specijalističke preglede (poput biopsije bubrega) ukoliko, uprkos smanjenju doze ili prekidu liječenja, dođe do sljedećeg:

- serumski kreatinin ostaje značajno povišen i
- trajna abnormalnost drugog markera bubrežne funkcije (npr. proteinurija, Fanconijev sindrom).

#### Funkcija jetre:

Kod bolesnika liječenih deferasiroksom uočen je porast vrijednosti testova jetrene funkcije. Zabilježeni su slučajevi zatajenja jetre, koji su ponekad doveli do smrti, kod bolesnika liječenih deferasiroksom nakon stavljanja lijeka u promet. U bolesnika liječenih deferasiroksom, osobito djece, može doći do teških oblika povezanih sa promjenama svijesti u sklopu hiperamonemične encefalopatije. Preporučuje se razmatranje hiperamonemične encefalopatije i mjerenje razina amonijaka u bolesnika u kojih dođe do neobjašnjivih promjena mentalnog stanja tokom terapije deferasiroksom. Potrebno je paziti na održavanje odgovarajuće

hidracije kod bolesnika kod kojih dođe do deplecije volumena (npr. uslijed proljeva ili povraćanja), osobito kod djece sa akutnom bolešću. Većina izvještaja o zatajenju jetre je obuhvatala bolesnike koji su imali značajne komorbiditete, uključujući već postojeća hronična stanja vezana uz jetru (uključujući cirozu i hepatitis C) te višeorgansko zatajenje. Međutim, uloga deferasiroksa kao faktora koji doprinosi ili pogoršava stanje ne može se isključiti (poglavlje 4.8).

Preporučljivo je da se serumske transaminaze, bilirubin i alkalna fosfataza prate prije uvođenja terapije, na svake dvije sedmice u toku prvog mjeseca i nadalje jednom mjesečno. Uoči li se ustrajan i progresivan porast vrijednosti serumske transaminaze, koji se ne može pripisati drugim uzrocima, liječenje se mora prekinuti. Nakon što se otkrije uzrok abnormalnosti testova jetrene funkcije, ili nakon što vrijednosti ponovo postanu uredne, može se razmotriti ponovno oprezno uvođenje terapije nižom dozom, koja se postepeno može povećavati.

Deferasiroks se ne preporučuje bolesnicima sa teškim ostećenjem jetre (Child Pugh klasa C) (vidi poglavlje 5.2.)

Tabela 4 Sažetak sigurnosnih preporuka za praćenje

Pretrage	Učestalost
Serumski kreatinin	Dva puta prije terapije. Sedmično tokom prvog mjeseca terapije ili tokom prvog mjeseca nakon izmjene doze.(uključujući promjenu formulacije lijeka) Poslije toga mjesečno.
Klirens kreatinina i/ili cistatin C u plazmi	Prije terapije. Sedmično tokom prvog mjeseca terapije ili nakon izmjene doze.(uključujući promjenu formulacije lijeka) Poslije toga mjesečno.
Proteinurija	Prije terapije Poslije toga mjesečno.
Ostali markeri tubularne funkcije bubrega (poput glikozurije kod bolesnika koji nisu dijabetičari i niski nivoi serumskog kalijuma, fosfata, magnezijuma ili urata, fosfaturije, aminoacidurije)	Po potrebi.
Serumske transaminaze, bilirubin, alkalna fosfataza	Prije terapije. Svake dvije sedmice tokom prvog mjeseca terapije. Poslije toga mjesečno.
Ispitivanje sluha i vida	Prije terapije. Poslije toga godišnje.
Tjelesna težina, visina i spolni razvoj	Prije terapije. Godišnje kod pedijatrijskih bolesnika.

Kod bolesnika sa kratkim očekivanim trajanjem života (npr. mijelodisplastični sindromi visokog rizika), naročito ako druge istovremene bolesti mogu povećati rizik za neželjena dejstva, korist primjene deferasiroksa može biti ograničena i može biti manji od rizika. Kao posljedica toga, kod tih se bolesnika ne preporučuje liječenje deferasiroksom.

Oprez je potreban pri primjeni kod starijih bolesnika zbog veće učestalosti neželjenih dejstava (osobito proljeva).

Podaci o upotrebi kod djece sa talasemijom koja nije ovisna o transfuziji su veoma ograničeni (vidjeti dio 5.1). Posljedično, potrebno je pažljivo pratiti terapiju lijekom deferasiroks kako bi se otkrila neželjena dejstva i pratilo preopterećenje željezom u pedijatrijskoj populaciji. Dodatno, prije liječenja lijekom deferasiroks djece sa izrazitim preopterećenjem željezom sa talasemijom koja nije ovisna o transfuziji, ljekar treba imati na umu da trenutno nisu poznate posljedice dugotrajne izloženosti kod ovih bolesnika.

#### Gastrointestinalni poremećaji

Kod bolesnika koji su primali deferasiroks, uključujući djecu i adolescente, prijavljene su ulceracije i hemoragije u gornjem dijelu gastrointestinalnog trakta. Multiple ulceracije su zabilježene kod nekih bolesnika (vidjeti dio 4.8.). Postoje izvještaji o ulkusima zakompliciranim sa perforacijama probavnog sistema.

Također, prijavljeni su slučajevi fatalnih gastrointestinalnih hemoragija, posebno kod starijih bolesnika koji su imali uznapredovalo hematološko maligno oboljenje i/ili nizak broj trombocita. Ljekari i bolesnici moraju stalno paziti na znakove i simptome koji upućuju na gastrointestinalne ulceracije i hemoragije tokom terapije lijekom deferasiroks i bez odlaganja započnu dodatnu procjenu i terapiju ako se sumnja na ozbiljnu neželjenu gastrointestinalnu reakciju. Treba biti oprezan kod bolesnika koji uzimaju deferasiroks u kombinaciji sa lijekovima za koje se zna da imaju ulcerogeni potencijal, kao što su NSAIL, kortikosteroidi ili oralni bisfosfonati, kod bolesnika koji primaju antikoagulanse i kod bolesnika sa brojem trombocita ispod  $50\,000/\text{mm}^3$  ( $50 \times 10^9/l$ ) (vidjeti dio 4.5.).

#### Poremećaji kože

Tokom liječenja deferasiroksom moguća je pojava kožnog osipa. Osip u većini slučajeva prolazi spontano. Ako se pokaže potrebnim prekinuti liječenje, ono se može nastaviti, nakon što osip prođe, nižom dozom koja se postepeno povećava. U težim slučajevima ponovno uvođenje lijeka treba kombinovati sa primjenom oralnih steroida tokom kraćega vremena. Prijavljene su teške kožne neželjene reakcije (engl. *Severe cutaneous adverse reactions* - SCARs) uključujući slučajeve Stevens-Johnsonovog sindroma (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i reakciju na lijek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), koje mogu biti opasne po život ili smrtonosne. Ako se sumnja na bilo koji SCAR, primjenu lijeka deferasiroks treba odmah prekinuti i ne treba se ponovno započeti. Kod propisivanja lijeka bolesnike je potrebno upozoriti na znakove i simptome teških kožnih reakcija te ih pažljivo nadzirati.

#### Reakcije preosjetljivosti

Kod bolesnika koji primaju deferasiroks zabilježeni su slučajevi ozbiljnih reakcija preosjetljivosti (poput anafilaksije i angioedema), pri čemu se početak reakcije u većini slučajeva javlja unutar prvog mjeseca liječenja (vidjeti dio 4.8). Ako se takve reakcije pojave, deferasiroks treba ukinuti i poduzeti odgovarajuću medicinsku intervenciju. Zbog rizika od anafilaktičkog šoka, terapija deferasiroksom se ne treba ponovno uvoditi bolesnicima koji su u prošlosti imali reakciju preosjetljivosti (vidjeti dio 4.3).

#### Vid i sluh

Zabilježeni su poremećaji sluha (slabiji sluh) i vida (zamućenje leće) (vidjeti dio 4.8). Provjera sluha i vida (uključujući fundoskopiju) preporučuje se prije početka liječenja i zatim u redovnim vremenskim razmacima (svakih 12 mjeseci). Ako se tokom liječenja uoče poremećaji, potrebno je razmotriti smanjenje doze ili prekid liječenja.

#### Poremećaji krvi

Postoje postmarketinški izvještaji o leukopeniji, trombocitopeniji ili pancitopeniji (ili pogoršanju ovih citopenija) i pogoršanoj anemiji kod bolesnika koji su primali deferasiroks. Većina ovih bolesnika su imali prethodne hematološke poremećaje koji su često bili povezani sa insuficijencijom kostane srži. Međutim, ne može se isključiti uloga u doprinosu ili pogoršanju ovih pojava. Prekid liječenja deferasiroksom bi trebalo obaviti kod bolesnika kod kojih se pojavi neobjašnjena citopenija.

#### Druga razmatranja

Preporučuje se provjera serumskog feritina jednom mjesečno zbog procjene odgovora na liječenje radi izbjegavanja prekomjerne helacije (vidjeti dio 4.2). Preporučuje se smanjenje doze ili pažljivije praćenje bubrežne i jetrene funkcije te razina serumskog feritina tokom razdoblja liječenja visokim dozama i kada su razine serumskog feritina blizu ciljnom rasponu. Ako vrijednosti serumskog feritina dosljedno padaju ispod 500 µg/l (kod preopterećenja željezom izazvanog transfuzijom) ili ispod 300 µg/l (u talasemijskim sindromima koji nisu ovisni o transfuziji), potrebno je razmotriti prekid liječenja.

Rezultate određivanja serumskog kreatinina, serumskog feritina i serumskih transaminaza potrebno je bilježiti i redovno pratiti kretanja tih vrijednosti.

U dva klinička ispitivanja u trajanju od 5 godina nije uočeno djelovanje deferasiroksa na rast i spolni razvoj pedijatrijskih bolesnika (vidjeti dio 4.8). Međutim, kao opštu mjeru predostrožnosti, pri zbrinjavanju pedijatrijskih bolesnika sa preopterećenjem željezom zbog transfuzije potrebno je redovno provjeravati tjelesnu težinu, visinu i spolni razvoj prije uvođenja terapije i u redovnim vremenskim razmacima (svakih 12 mjeseci).

Disfunkcija srca poznata je komplikacija pri teškom preopterećenju željezom. Kod bolesnika sa teškim preopterećenjem željezom potrebno je, pri dugotrajnom liječenju deferasiroksom, pratiti srčanu funkciju.

#### Pomoćne supstance

##### Laktoza

Ove tablete sadrže laktozu hidrat. Bolesnici sa rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošljivosti galaktoze, nedostatka Lapp laktaze, smanjene apsorpcije glukoze i galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

##### Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po tableti, tj, zanemarive količine natrija.

#### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima ili drugi oblici interakcija**

Sigurnost lijeka deferasiroks u kombinaciji sa drugim helatorima željeza nije utvrđena. Stoga se on ne smije kombinovati s drugim helatorima željeza (vidjeti dio 4.3).

#### Interakcija sa hranom

Bioraspoloživost deferasiroksa bila je povećana u različitom obimu, kada se uzimao sa hranom. Stoga se deferasiroks mora uzimati na prazan želudac, najmanje 30 minuta prije jela, po mogućnosti svakoga dana u isto vrijeme (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

#### Lijekovi koji mogu smanjiti sistemsku izloženost lijeku deferasiroks

Metabolizam deferasiroksa ovisi o UGT-enzimima. U ispitivanju na zdravim dobrovoljcima, istovremena primjena deferasiroksa (jednokratna doza od 30 mg/kg) i jakog UGT induktora, rifampicina (ponovljena doza od 600 mg/dan) dovela je do smanjene izloženosti deferasiroksa za 44% (90% CI: 37% - 51%). Zbog toga, istovremeno uzimanje deferasiroksa sa potentnim UGT-induktorima (npr. rifampicin, karbamazepin, fenitoin, fenobarbital i ritonavir) može imati za posljedicu smanjenje djelotvornosti deferasiroksa (vidjeti poglavlje 4.4). Tokom i nakon primjene kombinacije potrebno je provjeravati vrijednosti serumskog feritina te, po potrebi, prilagoditi dozu deferasiroksa.

Holestiramin je značajno smanjio bioraspodivnost deferasiroksa u mehanicističkom ispitivanju provedenom kako bi se utvrdio stepen enterohepatičke recirkulacije (vidi poglavlje 5.2).

#### Interakcija sa midazolamom i drugim lijekovima koji se metaboliziraju putem CYP3A4

U ispitivanju na zdravim dobrovoljcima, istovremena primjena deferasiroksa i midazolama (CYP3A4 supstrat za ispitivanje) rezultirala je smanjenjem izloženosti midazolamu za 17% (90% CI: 8%- 26%). U kliničkom okruženju, ovaj efekat može biti jače izražen. Stoga je zbog mogućeg smanjenja djelotvornosti potreban oprez kada se deferasiroks kombinuje sa supstancama koje se metabolišu putem CYP3A4 (npr. ciklosporin, simvastatin, hormonski kontraceptivi, bepridil, ergotamin).

#### Interakcija sa repaglinidom i drugim lijekovima koji se metabolišu putem CYP2C8

U ispitivanju na zdravim dobrovoljcima, istovremena primjena deferasiroksa kao umjerenog CYP2C8 inhibitora (30 mg/kg na dan), uz repaglinid, supstrat CYP2C8, primijenjen u jednokratnoj dozi od 0.5 mg, povećala je AUC repaglinida za oko 2.3 puta (90% CI [2.03-2.63]) i C<sub>max</sub> repaglinida za 1.6 puta (90% CI [1.42-1.84]). Obzirom da interakcija nije bila utvrđena u dozama višim od 0.5 mg repaglinida, treba izbjegavati istovremenu primjenu deferasiroksa sa repaglinidom. Ako se čini da je ta kombinacija neophodna, treba oprezno pratiti kliničke znakove i mjeriti glukozu u krvi (vidi poglavlje 4.4). Ne može se isključiti interakcija između deferasiroksa i drugih supstrata CYP2C8 kao što je paklitaksel.

#### Interakcija s teofilinom i drugim lijekovima koji se metabolišu putem CYP1A2

U ispitivanju na zdravim dobrovoljcima, istovremena primjena deferasiroksa kao inhibitora CYP1A2 (višekratne doze od 30 mg/kg/dan) i supstrata CYP1A2 teofilina (jednokratna doza od 120 mg) rezultirala je povećanjem AUC teofilina za 84% (90% CI: 73% do 95%). C<sub>max</sub> se nije mijenjao nakon jednokratne doze, ali sa hroničnim doziranjem očekuje se povećanje C<sub>max</sub> teofilina. Zbog toga se ne preporučuje istovremena primjena deferasiroksa s teofilinom. Ako se deferasiroks i teofilin primjenjuju istovremeno treba razmotriti praćenje koncentracije teofilina i smanjenje doze teofilina. Ne mogu se isključiti interakcije između deferasiroksa i drugih supstrata CYP1A2. Za aktivne supstance koje se metabolišu uglavnom putem CYP1A2 te imaju uzak terapijski indeks (npr. klozapin, tizanidin) vrijede iste preporuke kao i za teofilin.

#### Druge informacije

Istovremena primjena deferasiroksa i antacida koji sadrže aluminijum nije formalno ispitana. Premda je afinitet deferasiroksa za aluminijum niži nego za željezo, ne preporučuje se uzimati deferasiroks tablete istovremeno sa antacidima koji sadrže aluminijum.

Istovremena primjena deferasiroksa sa lijekovima koji imaju dokazan ulcerogeni potencijal, poput nesteroidnih anti-inflamatornih lijekova (uključujući acetylsalicylic acid u visokoj dozi), kortikosteroida ili oralnih bisfosfonata može povećati rizik od gastrointestinalne toksičnosti (vidi poglavlje 4.4).

Istovremena primjena deferasiroksa sa antikoagulantima također može povećati rizik od gastrointestinalnog krvarenja. Kada se deferasiroks kombinuje sa tim lijekovima nužno je pažljivo kliničko praćenje.

Istovremena primjena deferasiroksa i busulfana imala je za posljedicu povećanje izloženosti busulfanu (AUC), ali mehanizam interakcije nije jasan. Ako je moguće, potrebno je ocijeniti farmakokinetiku (AUC, klirens) testne doze busulfana kako bi se omogućilo prilagođavanje doze.

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Ne postoje klinički podaci o izloženosti deferasiroksu u trudnoći. Ispitivanja kod životinja pokazala su određenu reproduksijsku toksičnost pri dozama koje su bile toksične za majku (vidi poglavlje 5.3). Mogući rizik kod ljudi nije poznat.

Kao mjera opreza, ne preporučuje se primjena deferasiroksa u trudnoći, osim ako to nije jasno neophodno.

Deferasiroks može smanjiti djelotvornost hormonskih kontraceptiva (vidjeti dio 4.5). Ženama u reproduktivnoj dobi se preporučuje korištenje dodatne ili zamjenske nehormonske metode kontracepcije tokom primjene lijeka deferasiroks.

##### Dojenje

Ispitivanja na životinjama pokazala su da se deferasiroks brzo i opsežno izlučuje u mlijeko ženki koje su dojile. Nije uočen učinak na potomstvo. Nije poznato da li se deferasiroks izlučuje u majčino mlijeko kod ljudi.

Za vrijeme uzimanja deferasiroksa ne preporučuje se dojenje.

##### Plodnost

Ne postoje podaci o uticaju na plodnost u čovjeka. U životinja nisu uočeni učinci na plodnost ni u mužjaka ni u ženki (vidi poglavlje 5.3).

#### **4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i mašinama**

Ispitivanja uticaja deferasiroksa na sposobnost upravljanja motornim vozilima i mašinama nisu provedena. Bolesnici kod kojih se javlja omaglica kao manje česta neželjena reakcija moraju biti oprezni pri upravljanju motornim vozilima i mašinama (vidjeti dio 4.8).

#### **4.8 Neželjena dejstva**

##### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće neželjene reakcije zabilježene tokom hroničnog liječenja deferasiroksom kod odraslih i kod pedijatrijskih bolesnika uključuju probavne poremećaje (uglavnom mučnina, povraćanje, proljev i bol u trbuhu) i kožni osip. Proljev je češće zabilježen kod pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do 5 godina, nego kod starijih bolesnika. Te neželjene reakcije su ovisne o dozi, uglavnom su blage do umjerene, općenito prolazne i većinom nestaju uz nastavak liječenja.

Tokom kliničkih ispitivanja uočen je porast vrijednosti serumskog kreatinina ovisan o dozi u oko 36% bolesnika, iako je većina ostala unutar normalnog raspona. Smanjenja u srednjoj vrijednosti klirensa kreatinina zapažena su i u pedijatrijskih i u odraslih bolesnika s beta-talasemijom i preopterećenjem željezom tokom prve godine liječenja, ali postoji dokaz da se on ne smanjuje dalje u narednim godinama liječenja. Prijavljena su povišenja jetrenih transaminaza. Preporučuje se napraviti rasporede sigurnosnog praćenja za bubrežne i jetrene parametre. Poremećaji sluha (slabiji sluh) i vida (zamućenja leće) su manje česti te se također preporučuju godišnji kontrolni pregledi (vidi poglavlje 4.4).

Uz primjenu lijeka deferasiroks prijavljene su teške kožne neželjene reakcije, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i reakciju na lijek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) (vidjeti dio 4.4).

#### Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije su podijeljene prema učestalosti koja se definiše kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10.000$ ); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su poredane prema opadajućoj ozbiljnosti.

Tabela 5

#### **Poremećaji krvi i limfnog sistema**

Nepoznato: Pancitopenija<sup>1</sup>, trombocitopenija<sup>1</sup>, pogoršana anemija<sup>1</sup>, neutropenija<sup>1</sup>

#### **Poremećaji imunog sistema**

Nepoznato: Reakcije preosjetljivosti (uključujući anafilaktičke reakcije i angioedem)<sup>1</sup>

#### **Poremećaji metabolizma i prehrane**

Nepoznato: Metabolička acidoza<sup>1</sup>

#### **Psijatrijski poremećaji**

Manje često: Anksioznost, poremećaji spavanja

#### **Poremećaji nervnog sistema**

Često: Glavobolja

Manje često: Omaglica

#### **Poremećaji oka**

Manje često: Katarakta, makulopatija

Rijetko: Optički neuritis

#### **Poremećaji uha i labirinta**

Manje često: Gluhoća

#### **Poremećaji disajnog sistema, torakalni i medijastinalni poremećaji**

Manje često: Laringealna bol

#### **Poremećaji probavnog sistema**

Često: Proljevanje, zatvor, povraćanje, mučnina, bol u trbuhu, distenzija trbuha, dispepsija

Manje često: Krvarenje u gastrointestinalnom traktu, želučani ulkus (uključujući višestruke ulceracije), duodenalni ulkus, gastritis

Rijetko: Ezofagitis

Nepoznato: Gastrointestinalna perforacija<sup>1</sup>, akutni pankreatitis<sup>1</sup>

#### **Poremećaji jetre i žuči**

Često: Povišene vrijednosti transaminaza

Manje često: Hepatitis, holelitijaza

Nepoznato: Zatajenje jetre<sup>1, 2</sup>

### **Poremećaji kože i potkožnog tkiva**

Često:	Osip, pruritus
Manje često:	Poremećaj pigmentacije
Rijetko:	Reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)
Nepoznato:	Stevens-Johnsonov sindrom <sup>1</sup> , hipersenzitivni vaskulitis <sup>1</sup> , urtikarija <sup>1</sup> , multiformni eritem <sup>1</sup> , alopecija <sup>1</sup> , toksična epidermalna nekroliza (TEN) <sup>1</sup>

### **Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema**

Vrlo često:	Povišena vrijednost kreatinina u krvi
Često:	Proteinurija
Manje često:	Poremećaj bubrenih tubula <sup>2</sup> (stečeni Fankonijev sindrom), glikozurija
Nepoznato:	Akutno zatajenje bubrega <sup>1,2</sup> , tubulointersticijski nefritis <sup>1</sup> , nefrolitijaza, bubrežna tubularna nekroza <sup>1</sup>

### **Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene**

Manje često:	Pireksija, edem, umor
--------------	-----------------------

<sup>1</sup>Neželjene reakcije zabilježene tokom post-marketinškog iskustva. Dobivene su iz izvještaja nastalih spontanim prijavljivanjem za koje nije uvijek moguće pouzdano utvrditi učestalost ili uzročnu povezanost sa izloženošću lijeku.

<sup>2</sup> Bili su prijavljeni teški oblici povezani s promjenama svijesti u sklopu hiperamonemične encefalopatije.

### Opis odabranih neželjenih reakcija

Žučni kamenci i srodni poremećaji zući zabilježeni su u otprilike 2% bolesnika. Povišene vrijednosti jetrenih transaminaza zabilježene su kao neželjene reakcije u 2% bolesnika. Povišenja jetrenih transaminaza veća za 10 puta od gornje granice referentnog raspona, koja upućuju na hepatitis, bila su manje česta (0.3%). Tokom postmarketinške primjene deferasiroksa zabilježeni su slučajevi zatajenja jetre, koji su ponekad doveli do smrti (vidjeti poglavlje 4.4).

Nakon stavljanja lijeka u promet bili su prijavljeni slučajevi metaboličke acidoze. Većina tih bolesnika imala je oštećenje bubrega, bubrežnu tubulopatiju (Fanconijev sindrom) ili proljev, ili stanja kod kojih je acidobazna neravnoteža poznata komplikacija (vidjeti poglavlje 4.4). Zabilježeni su slučajevi ozbiljnog akutnog pankreatitisa bez dokumentiranog osnovnog stanja žuči. Kao i kod liječenja ostalim helatorima željeza, gubitak sluha u području visokih frekvencija i zamućenje leće (rani stadijum katarakte) su manje često uočeni kod bolesnika liječenih deferasiroksom (vidjeti dio 4.4).

### Klirens kreatinina pri preopterećenju željezom izazvano transfuzijama

U retrospektivnoj meta-analizi 2102 odrasla i pedijatrijska bolesnika sa beta-talasemijom sa preopterećenjem željezom izazvano transfuzijama koji su liječeni deferasiroks tabletama za oralnu suspenziju u dva randomizirana i četiri otvorena ispitivanja u trajanju do pet godina, zapažena je srednja vrijednost smanjenja klirensa kreatinina od 13,2% kod odraslih bolesnika (95% CI: -14,4% do -12,1%; n=935) i 9,9% (95% CI: -11,1% do -8,6%; n=1142) kod pedijatrijskih bolesnika tokom prve godine liječenja. Kod 250 bolesnika koji su praćeni do pet godina nije primijećeno daljnje smanjenje u srednjim razinama klirensa kreatinina.

### Kliničko ispitivanje kod bolesnika sa talasemijskim sindromima koji nisu ovisni o transfuziji

U jednogodišnjem ispitivanju kod bolesnika sa talasemijskim sindromima koji nisu ovisni o transfuziji i sa

preopterećenjem željezom (tablete za oralnu suspenziju u dozi od 10 mg/kg/dan), najčešća neželjena dejstva povezana sa ispitivanim lijekom bila su dijareja (9,1%), osip (9,1%) i mučnina (7,3%). Abnormalne vrijednosti serumskog kreatinina bile su prijavljene u 5,5%, a klirensa kreatinina u 1,8% bolesnika. Porast jetrenih transaminaza za više od 2 puta od početnih vrijednosti odnosno za više od 5 puta od gornje granice normale prijavljena su u 1,8% bolesnika.

#### Pedijatrijska populacija

U dva klinička ispitivanja u trajanju od 5 godina nije uočeno djelovanje deferasiroksa na rast i spolni razvoj pedijatrijskih bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Dijareja je češće zabilježena kod pedijatrijskih bolesnika starosti od 2 do 5 godina, nego kod starijih bolesnika.

Bubrežna tubulopatija je prijavljena uglavnom kod djece i adolescenata sa beta-talasemijom tretiranih lijekom deferasiroks. U izvještajima nakon stavljanja lijeka u promet pojavio se visok udio slučajeva metaboličke acidoze kod djece u kontekstu Fanconijevog sindroma.

Prijavljen je akutni pankreatitis, naročito kod djece i adolescenata.

#### Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

#### **4.9 Predoziranje**

Rani znakovi akutnog predoziranja manifestuju se učincima na probavni sistem poput boli u abdomenu, proljeva, mučnine i povraćanja. Bili su prijavljeni jetreni i bubrežni poremećaji, uključujući slučajeve povišenja jetrenih enzima i kreatinina čije su se vrijednosti vratile u normalu nakon prestanka liječenja.

Pogrešno primijenjena jednokratna doza od 90 mg/kg dovela je do Fanconijevog sindroma koji se povukao nakon liječenja. Nema specifičnog antidota za deferasiroks. Za zbrinjavanje predoziranja mogli bi biti indicirani standardni postupci kao i simptomatsko liječenje, ovisno o tome što je prikladno sa medicinskog stajališta

## **5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE**

### **5.1 Farmakodinamske karakteristike**

Farmakoterapijska grupa: helatori željeza; ATC-šifra: V03AC03.

### Mehanizam djelovanja

Deferasiroks je visokoselektivni helator za željezo (III), djelotvoran pri oralnoj primjeni. To je trovalentni ligand, koji veže željezo visokom afinitetom, u omjeru 2:1. Deferasiroks pospješuje izlučivanje željeza, prvenstveno stolicom. Afinitet deferasiroksa za cink i bakar je slab te ne uzrokuje stalno niske nivoe tih metala u krvi.

### Farmakodinamski efekti

U ispitivanju metaboličke ravnoteže željeza kod bolesnika sa talasemijom i preopterećenjem željezom, srednja vrijednost neto izlučenog željeza pri dozama deferasiroksa od 10, 20, odnosno 40 mg/kg iznosila je 0.119, 0.329, odnosno 0.445 mg Fe/kg tjelesne težine na dan.

### Klinička djelotvornost i sigurnost

Ispitivanja kliničke djelotvornosti provedena se s deferasiroks tabletama za oralnu suspenziju.

Deferasiroks je ispitan kod 411 odraslih (dob  $\geq 16$  godina) i 292 pedijatrijska (dob od 2 do 16 godina) bolesnika sa hroničnim preopterećenjem željezom zbog transfuzija krvi. 52 pedijatrijska bolesnika bila su u dobi od 2 do 5 godina. Osnovne bolesti, zbog kojih je bila nužna transfuzija, uključivale su betatalasemiju, bolest srpastih ćelija i druge prirodene i stečene anemije (mijelodisplastični sindromi, Diamond-Blackfanov sindrom, aplastična anemija i ostale vrlo rijetke anemije).

Pri dnevnim dozama od 20, odnosno 30 mg/kg, tokom godine dana kod odraslih i pedijatrijskih bolesnika sa beta-talasemijom koji su često primali transfuzije, smanjili su se pokazatelji ukupnog željeza u tijelu; koncentracija željeza u jetri smanjila se prosječno za -0.4, odnosno za -8.9 mg Fe/g jetre (težina suhog biopsijskog materijala (sbm)), a koncentracija serumskog feritina smanjila se u prosjeku za -36, odnosno za -926  $\mu\text{g}/\text{l}$ . Pri istim dozama, omjer izlučenog: unesenog željeza iznosio je 1.02 (ukazuje na neto uklanjanje željeza): 1.67 (ukazuje na neto uklanjanje željeza), respektivno. Deferasiroks je sličan učinak izazvao i kod bolesnika sa ostalim anemijama i preopterećenjem željezom. Dnevnim dozama od 10 mg/kg tokom godine dana mogao se održavati nivo željeza u jetri i vrijednost serumskog feritina te indukovati neto ravnoteža željeza kod bolesnika koji su primali rijetke transfuzije ili eksangvino-transfuzije.

Serumski feritin određivan jednom mjesečno odražavao je promjene u koncentraciji željeza u jetri, što upućuje na zaključak da se promjene serumskog feritina mogu koristiti za praćenje odgovora na liječenje. Ograničeni klinički podaci (29 bolesnika sa urednom funkcijom srca prije početka liječenja) dobiveni pomoću magnetske rezonancije (MRI) ukazuju na zaključak da liječenje deferasiroksom u dozama od 10 do 30 mg/kg/dan tokom godine dana može također smanjiti nivoe željeza u srcu (prosječni porast MRI T2\* sa 18.3 na 23.0 milisekunde).

Glavna analiza rezultata ključnog komparativnog kliničkog ispitivanja koje je obuhvatilo 586 bolesnika sa beta-talasemijom i transfuzijskim preopterećenjem željezom nije dokazala neinferiornost (odnosno jednaku učinkovitost) deferasiroksa u odnosu na deferoksamin, kada je u analizu bila uključena cijela populacija bolesnika. *Post hoc* analiza ovog ispitivanja je pokazala da su mjerila neinferiornosti, čini se, bila zadovoljena u podskupine bolesnika sa koncentracijom željeza u jetri  $\geq 7$  mg Fe/g težine suhog biopsijskog materijala liječenih deferasiroksom (20 i 30 mg/kg) ili deferoksaminom (35 do  $\geq 50$  mg/kg). Međutim, kod bolesnika sa koncentracijom željeza u jetri  $< 7$  mg Fe/g suhe težine liječenih deferasiroksom (5 i 10 mg/kg) ili deferoksaminom (20 do 35 mg/kg) neinferiornost nije potvrđena, zbog neravnoteže u doziranju dvaju helatora. Neravnoteža se javila, jer su bolesnici liječeni deferoksaminom mogli nastaviti uzimati dozu koju su primali i prije uključivanja u kliničko ispitivanje, čak i ako je ta doza bila viša od one definisane protokolom. U tom ključnom kliničkom ispitivanju sudjelovalo je 56 bolesnika mlađih od 6 godina, od kojih je njih 28 primalo deferasiroks.

Preklinička i klinička ispitivanja pokazala su, čini se, da bi deferasiroks mogao biti jednako učinkovit kao i deferoksamin, ako bi se primjenjivao u omjeru doza 2:1 (tj. doza deferasiroksa trebala bi iznositi polovicu brojčane vrijednosti doze deferoksamina). Međutim, ta preporuka o doziranju nije provjerena prospektivnim kliničkim ispitivanjima.

Osim toga, kod bolesnika sa različitim rijetkim anemijama ili sa bolešću srpastih ćelija koji su imali koncentraciju željeza u jetri  $\geq 7$  mg Fe/g sbm, primjenom deferasiroksa u dozama do 20 i 30 mg/kg postignuto je sniženje koncentracije željeza u jetri i serumskog feritina uporedivo sa onim postignutim u bolesnika s beta-talasemijom.

Placebom kontrolisano randomizirano ispitivanje provedeno je na 225 bolesnika s MDS-om (niski/srednji-1 rizik) i preopterećenjem željezom izazvano transfuzijama. Rezultati ove studije ukazuju da postoji pozitivan utjecaj deferasiroksa na preživljenje bez događaja (engl. event-free survival, EFS, mjera kompozitnog ishoda koja uključuje nefatalne srčane ili jetrene događaje) i razine serumskog feritina. Sigurnosni profil je u skladu s prethodnim ispitivanjima kod odraslih bolesnika s MDS-om.

U 5-godišnjem observacijskom ispitivanju u kojem je 267 djece u dobi od 2 do <6 godina (pri uključivanju u ispitivanje) sa transfuzijskom hemosiderozom primalo deferasiroks, nije bilo klinički značajnih razlika u sigurnosnom profilu i podnošljivosti lijeka deferasiroksa u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do <6 godina u poređenju sa opštom populacijom odraslih i starijih pedijatrijskih bolesnika, uključujući poraste u serumskom kreatininu od >33% i iznad gornje granice normale prilikom  $\geq 2$  uzastopne kontrole (3,1%), i porast alanine aminotransferaze (ALT) iznad 5-orostruke vrijednosti gornje granice normale (4,3%). Pojedinačni slučajevi porasta ALT-a i aspartat aminotransferaze prijavljeni su u 20,0% odnosno 8,3% od 145 bolesnika koji su završili ispitivanje.

U ispitivanju za procjenu sigurnosti deferasiroks filmom obloženih tableta i tableta za oralnu suspenziju, 173 odrasla i pedijatrijska bolesnika sa talasemijom ovisnom o transfuziji ili mijelodisplastičnim sindromom liječeni su tokom 24 sedmice. Uočen je uporediv sigurnosni profil za filmom obložene tablete i tablete za oralnu suspenziju.

Otvoreno ispitivanje s randomizacijom 1:1 provedeno je na 224 pedijatrijska bolesnika u dobi od 2 do < 10 godina) i 116 (51,8%) bolesnika je prethodno primalo ICT (medijan dobi 7,5 godina; 71,6% u dobi od 2 do < 10 godina) od kojih je 68,1% prethodno primalo deferasiroks. U primarnoj analizi provedenoj nakon 24 tjedna liječenja kod bolesnika koji prethodno nisu primali ICT, stopa pridržavanja bila je 84,26% u skupini koja je primala deferasiroks tablete za oralnu suspenziju i 86,84% u skupini koja je primala deferasiroks granule, bez statistički značajne razlike. Slično tome, nije bilo statistički značajne razlike u srednjoj vrijednosti promjena serumskog feritina (SF) od početne vrijednosti između dvije skupine (-171,52  $\mu\text{g/l}$  [95% CI: -517,40; 174,36] za tablete za oralnu suspenziju [engl. dispersible tablets, DT] i 4,84  $\mu\text{g/l}$  [95% CI: -333,58; 343,27] za formulaciju granula, razlika između srednjih vrijednosti [granule - DT] 176,36  $\mu\text{g/l}$  [95% CI: -129,00, 481,72], dvostrana p-vrijednost = 0,25). Zaključak ispitivanja bio je da nema razlika u pridržavanju liječenja i djelotvornosti između skupine koja je primala deferasiroks granule i skupine koja je primala deferasiroks tablete za oralnu suspenziju u različitim vremenskim tačkama (24 i 48 nedjelja). Sigurnosni profil bio je, sveukupno gledano, usporediv između formulacija granula i tableta za oralnu suspenziju.

Kod bolesnika sa talasemijskim sindromima koji nisu ovisni o transfuziji i preopterećenjem željezom, liječenje lijekom deferasiroks je procjenjivano u randomiziranom, dvostruko-slijepom, placebokontrolisanom ispitivanju u trajanju od jedne godine. Ispitivanje je poredilo djelotvornost dva različita protokola deferasiroksa (početne doze od 5 i 10 mg/kg/dan, 55 bolesnika u svakoj grupi) i odgovarajućeg placebo (56 bolesnika). Ispitivanje je uključilo 145 odraslih i 21 pedijatrijskog bolesnika.

Primarni parameter djelotvornosti je bila promjena u koncentraciji željeza u jetri (LIC) od početne vrijednosti nakon 12 mjeseci liječenja. Jedan od sekundarnih parametara djelotvornosti je bila promjena nivoa serumskog feritina između početne vrijednosti i četvrtog kvartala. Pri početnoj dozi od 10 mg/kg/dan, deferasiroks je doveo do smanjenja indikatora ukupnog željeza u tijelu. Prosječno, koncentracije željeza u jetri su se smanjile za 3.80 mg Fe/g težine suhog tkiva jetre kod bolesnika liječenih deferasiroksom (početna doza 10 mg/kg/dan) i porasle za 0.38 mg Fe/g težine suhog tkiva jetre kod bolesnika liječenih placebom ( $p < 0.001$ ). Prosječno, serumski feritin je smanjen za 222.0  $\mu\text{g/l}$  u bolesnika liječenih lijekom deferasiroks (početna doza 10 mg/kg/dan) i porastao za 115  $\mu\text{g/l}$  u bolesnika liječenih placebom ( $p < 0.001$ ).

## 5.2 Farmakokinetičke karakteristike

### Apsorpcija

Deferasiroks se nakon oralne primjene apsorbira sa srednjim vremenom do maksimalne koncentracije ( $t_{\text{max}}$ ) u plazmi od oko 1.5 do 4 sata. Apsolutna bioraspodjelivost (AUC) deferasiroksa iz tableta iznosi oko 70% u poređenju s intravenskom dozom. Ukupna izloženost (AUC) otprilike se udvostručila nakon uzimanja lijeka uz doručak s visokim sadržajem masti (sadržaj masti  $> 50\%$  uzetih kalorija), a nakon uzimanja lijeka uz standardni doručak povećala se za oko 50%. Bioraspodjelivost (AUC) deferasiroksa sadržajem masti.

### Distribucija

Deferasiroks se u visokom stepenu veže na bjelančevine plazme (99%), gotovo isključivo na serumski albumin te u odraslih ima mali volumen distribucije od oko 14 litara.

### Biotransformacija

Glavni metabolički put deferasiroksa je glukuronidacija, s naknadnim izlučivanjem putem žuči. U crijevu se može pojaviti dekonjugacija glukuronida, sa posljedičnom reapsorpcijom (enterohepatička recirkulacija): u ispitivanju na zdravim dobrovoljcima, primjena holestiramina nakon jednokratne doze deferasiroksa je dovela do 45% pada izloženosti deferasiroksu (AUC).

Glukuronidacija deferasiroksa pretežno se zbiva posredstvom UGT1A1, a u manjem stepenu i posredstvom UGT1A3. Izgleda da je u ljudi metabolizam kataliziran sistemom CYP450 (oksidativni metabolizam) vrlo slabo zastupljen (oko 8%). *In vitro* nije uočeno da bi hidroksiureja inhibirala metabolizam deferasiroksa.

### Eliminacija

Deferasiroks i njegovi metaboliti prvenstveno se izlučuju stolicom (84% doze). Izlučivanje deferasiroksa i njegovih metabolita putem bubrega je minimalno (8% doze). Srednje poluvrijeme eliminacije ( $t_{1/2}$ ) kretalo se u rasponu od 8 do 16 sati. U izlučivanje deferasiroksa putem žuči sudjeluju prijenosnici MRP2 i MXR (BCRP).

### Linearnost/nelinearnost

$C_{\text{max}}$  i AUC<sub>0-24h</sub> deferasiroksa povećavaju se otprilike linearno s porastom doze u uvjetima stanja dinamičke ravnoteže. Primjenom višestrukih doza izloženost se povećavala s faktorom akumulacije od 1,3 do 2,3.

### Obilježja kod bolesnika

#### *Pedijatrijski bolesnici*

Ukupna izloženost deferasiroksu adolescenata (12 do ≤17 godina) i djece (2 do <12 godina) nakon jednokratne i višestrukih doza bila je niža od one u odraslih bolesnika. Kod djece mlađe od 6 godina izloženost je bila oko 50% niža od one kod odraslih. Budući da se doziranje individualno prilagođava u skladu sa odgovorom bolesnika, ne očekuje se da bi to moglo imati kliničke posljedice.

#### *Spol*

Kod žena je prividni klirens deferasiroksa umjereno niži (za 17,5%) nego u muškaraca. Budući da se doziranje individualno prilagođava u skladu s odgovorom, ne očekuje se da bi to moglo imati kliničke posljedice.

#### *Stariji bolesnici*

Farmakokinetika deferasiroksa nije ispitivana u starijih bolesnika (u dobi od 65 godina ili starijih).

#### *Oštećenje bubrega ili jetre*

Farmakokinetika deferasiroksa nije ispitivana u bolesnika s oštećenjem bubrega. Razine jetrenih transaminaza do 5 puta veće od gornje granice normalnog raspona nisu utjecale na farmakokinetiku deferasiroksa.

U kliničkom ispitivanju u kojem su primijenjene jednokratne doze od 20 mg/kg deferasiroks tableta za oralnu suspenziju, prosječna izloženost je povećana za 16% u ispitanika s blagim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij A) i za 76% u ispitanika s umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij u usporedbi sa ispitanicima sa normalnom funkcijom jetre. Prosječni C<sub>max</sub> deferasiroksa u ispitanika sa blagim ili umjerenim oštećenjem jetre je povećan za 22%. U jednog ispitanika sa teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij C), izloženost je bila povećana za 2,8 puta (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

### **5.3 Pretklinički podaci o sigurnosti**

Pretklinički podaci dobiveni uobičajenim ispitivanjima sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i karcinogenog potencijala nisu ukazali na nikakav poseban rizik za ljude. Najvažniji nalazi bili su bubrežna toksičnost i zamućenje leće (katarakta). Slični su nalazi dobiveni i u neonatalnih i mladih životinja. Smatra se da je bubrežna toksičnost najvećim dijelom posljedica gubitka željeza u životinja u kojih prethodno nije postojalo preopterećenje željezom.

Testovi genotoksičnosti *in vitro* bili su negativni (Amesov test, test hromosomskih aberacija) dok je deferasiroks *in vivo* pri letalnim dozama izazvao stvaranje mikronukleusa u koštanoj srži, no ne i u jetri štakora koji nisu bili preopterećeni željezom. Takvi učinci nisu uočeni u štakora s prethodno izazvanim preopterećenjem željezom. Deferasiroks se nije pokazao karcinogenim u štakora u 2-godišnjem ispitivanju, ni u transgeničnih p53+/- heterozigotnih miševa u 6-mjesečnom ispitivanju.

Potencijalna reprodukcijaska toksičnost deferasiroksa ispitivana je u štakora i kunića. Deferasiroks se nije pokazao teratogenim, no izazvao je povećanu učestalost promjena na kostima i povećanu stopu mrtvorodne mladunčadi štakora pri visokim dozama, koje su bile izrazito toksične za ženke koje nisu bile preopterećene željezom. Deferasiroks nije imao nikakvih drugih učinaka na plodnost i razmnožavanje.

### **6.1 Popis pomoćnih supstanci**

laktoza hidrat  
celuloza, mikrokristalna  
krospovidon tip A  
povidon K30  
natrijum laurilsulfat

silicijum dioksid, koloidni, bezvodni  
magnezijum stearat

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zbog stvaranje pjene i sporog suspendiranja, ne preporučuje se priprema suspenzije u gaziranim napicima ni mlijeku.

### **6.3 Rok upotrebe**

24 mjeseca

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi do 30°C.

### **6.5 Vrsta i sastav unutarnjeg pakovanja (spremnika)**

PVC/PE/PVDC/PE/PVC-Aluminium blister

Pakovanje: 30 tableta za oralnu suspenziju.

### **6.6 Uputstva za upotrebu/rukovanje**

Nema posebnih uputstava.

### **6.7. Režim izdavanja**

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

## **7. PROIZVOĐAČ**

Pliva Hrvatska d.o.o

Prilaz baruna Filipovića 25

10000 Zagreb,

Hrvatska

### **Proizvođači gotovog lijeka**

Pliva Hrvatska d.o.o

Prilaz baruna Filipovića 25

10000 Zagreb,

Hrvatska

Merckle GmbH

Ludwig-Merckle-Strasse 3, Blaubeuren,

89143 Baden-Wuerttemberg,

Njemačka

### **Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet**

Pliva d.o.o. Sarajevo

Trg heroja 10,

Sarajevo,

Bosna i Hercegovina

## **8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Deferasiroks Pliva, 30 x 500 mg, tableta za oralnu suspenziju: 04-07.3-2-117/24 od 21.10.2024. godine

Datum revizije: 21.10.2024. godine