

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija videti odeljak 4.8.

1. IME LEKA

Exjade[®], 125 mg, disperzibilne tablete

Exjade[®], 250 mg, disperzibilne tablete

Exjade[®], 500 mg, disperzibilne tablete

INN: deferasiroks

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Exjade, 125 mg, disperzibilne tablete:

Jedna tableta sadrži 125 mg deferasiroksa.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna tableta sadrži 136 mg laktoze.

Exjade, 250 mg, disperzibilne tablete:

Jedna tableta sadrži 250 mg deferasiroksa.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna tableta sadrži 272 mg laktoze.

Exjade, 500 mg, disperzibilne tablete:

Jedna tableta sadrži 500 mg deferasiroksa.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna tableta sadrži 544 mg laktoze.

Za kompletan spisak pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Disperzibilna tableta.

Exjade, 125 mg, disperzibilne tablete:

Okrugle, ravne tablete fasetiranih ivica bele do svetložute boje, sa utisnutim oznakama J125 na jednoj strani i NVR na drugoj strani.

Približne dimenzije tablete su 12 mm x 3,6 mm.

Exjade, 250 mg, disperzibilne tablete:

Okrugle, ravne tablete, fasetiranih ivica bele do svetložute boje, sa utisnutim oznakama J250 na jednoj strani i NVR na drugoj strani.

Približne dimenzije tablete su 15 mm x 4,7 mm.

Exjade, 500 mg, disperzibilne tablete:

Okrugle, ravne tablete, fasetiranih ivica bele do svetložute boje sa utisnutim oznakama J500 na jednoj strani i NVR na drugoj strani.

Približne dimenzije tablete su 20 mm x 5,6 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Exjade je indikovano za terapiju hroničnog preopterećenja gvoždem koje je nastalo kao posledica čestih transfuzija krvi (≥ 7 mL/kg/mesec koncentrovanih eritrocita) kod pacijenata sa beta talasemijom major, uzrasta 6 godina i starijih.

Lek Exjade je takođe indikovano za terapiju hroničnog preopterećenja gvoždem koje je nastalo kao posledica transfuzija krvi kada je terapija deferoksaminom kontraindikovana ili neadekvatna u sledećim grupama pacijenata:

- kod pedijatrijskih pacijenata sa beta-talasemijom major sa preopterećenjem gvoždem koje je nastalo kao posledica čestih transfuzija krvi (≥ 7 mL/kg/mesec koncentrovanih eritrocita) uzrasta 2 do 5 godina,
- kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata sa beta-talasemijom major sa preopterećenjem gvoždem koje je nastalo kao posledica povremenih transfuzija krvi (< 7 mL/kg/mesec koncentrovanih eritrocita) uzrasta 2 godine i starijih,
- kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata sa drugim anemijama uzrasta 2 godine i starijih.

Lek Exjade je takođe indikovano za terapiju hroničnog preopterećenja gvoždem koje zahteva helaciju, kada je terapija deferoksaminom kontraindikovana ili neadekvatna, kod pacijenata uzrasta 10 godina i starijih sa talasemijskim sindromima nezavisnim od transfuzije.

4.2. Doziranje i način primene

Terapiju lekom Exjade bi trebalo da započne i vodi lekar sa iskustvom u lečenju hroničnog preopterećenja gvoždem.

Doziranje leka

Preopterećenje gvoždem koje je posledica transfuzija krvi

Preporučuje se da se terapija započne posle transfuzije od oko 20 jedinica koncentrovanih eritrocita (JKE) (što je oko 100 mL/kg) ili onda kada se, na osnovu kliničkog pregleda, dobije dokaz o postojanju hroničnog preopterećenja gvoždem (na primer feritin u serumu > 1000 mikrograma/L). Doze (u mg/kg) se moraju izračunati i zaokružiti na najbliži ceo broj koji se poklapa sa jačinom tablete.

Cilj terapije helacije gvožđa je da ukloni količinu gvožđa primljenu u transfuziji i ukoliko je to potrebno da smanji postojeće opterećenje gvoždem.

U slučaju prelaska sa film tableta na disperzibilne tablete, doza disperzibilnih tableta bi trebalo da bude veća za 40% od doze film tableta, zaokruženo na najbližnju celu tabletu.

Odgovarajuće doze za oba farmaceutska oblika su prikazane u tabeli ispod.

| Tabela 1 Preporučene doze za preopterećenje gvoždem koje je posledica transfuzija krvi | | | | |
|--|---|---------------------------------------|---|------------------------------|
| | Film tablete | Disperzibilne tablete | Transfuzije | Serumski feritin |
| Početna doza | 14 mg/kg/dan | 20 mg/kg/dan | Posle 20 jedinica (oko 100 mL/kg) koncentrovanih eritrocita | ili >1000 mikrograma/L |
| Alternativna početna doza | 21 mg/kg/dan | 30 mg/kg/dan | >14 mL/kg/mesečno jedinica koncentrovanih eritrocita (približno >4 jedinice/mesečno za odrasle) | |
| | 7 mg/kg/dan | 10 mg/kg/dan | <7 mL/kg/mesečno jedinica koncentrovanih eritrocita (približno <2 jedinice/mesečno za odrasle) | |
| Za pacijente koji su dobro kontrolisani deferoksaminom | Jedna trećina doze deferoksamina | Polovina doze deferoksamina | | |
| Praćenje | | | | Mesečno |
| Ciljni opseg | | | | 500-1000 mikrograma/L |
| Koraci podešavanja | Povećanje | | | >2500 mikrogram/L |
| (svakih 3-6 meseci) | 3,5 – 7 mg/kg/dan Do 28 mg/kg/dan | 5-10 mg/kg/dan Do 40 mg/kg/dan | | |
| | Smanjenje | | | |
| | 3,5 – 7 mg/kg/dan | 5-10 mg/kg/dan | | <2500 mikrogram/L |
| | Kod pacijenata sa dozom >21 mg/kg/dan - Kada je cilj postignut | Kod pacijenata sa dozom >30 mg/kg/dan | | 500-1000 mikrogram/L |
| Maksimalna doza | 28 mg/kg/dan | 40 mg/kg/dan | | |
| Razmotriti obustavu terapije | | | | <500 mikrogram/L |

Početna doza

Preporučena početna dnevna doza leka Exjade, disperzibilnih tableta je 20 mg/kg telesne mase.

Primena početne dnevne doze od 30 mg/kg se može razmotriti kod pacijenata kojima je potrebno smanjiti koncentraciju povišenog gvožđa u telu i koji takođe primaju više od 14 mL/kg/mesec koncentrovanih eritrocita (približno > 4 jedinice/mesec za odrasle).

Primena početne dnevne doze od 10 mg/kg se može razmotriti kod pacijenata kojima nije potrebno smanjenje koncentracije gvožđa u telu i koji takođe primaju manje od 7 mL/kg/mesec koncentrovanih

eritrocita (približno < 2 jedinice/mesec za odrasle). Odgovor pacijenta na terapiju se mora pratiti i trebalo bi razmotriti povećanje doze ako nije postignuta zadovoljavajuća efikasnost (videti odeljak 5.1).

Kod pacijenata koji su dobro kontrolisani deferoksaminom, za početnu dozu leka Exjade disperzibilnih tableta može se razmotriti polovina doze deferoksamina izražena numerički (npr. pacijenti koji primaju 40 mg/kg/dan deferoksamina tokom 5 dana u nedelji (ili ekvivalentno tome) mogli bi da budu prevedeni na početnu dnevnu dozu leka Exjade, disperzibilnih tableta od 20 mg/kg/dan). Kada se ovo postigne u dnevnoj dozi manjoj od 20 mg/kg telesne mase, mora se pratiti odgovor pacijenta na terapiju i treba razmotriti povećanje doze ako nije postignuta zadovoljavajuća efikasnost (videti odeljak 5.1).

Prilagođavanje doze

Preporučuje se da se vrednosti feritina u serumu određuju svakog meseca i da se, ako je potrebno, doza leka Exjade prilagođava na svakih 3 do 6 meseci, na osnovu trenda promene vrednosti feritina u serumu. Prilagođavanje doze može biti postepeno, za po 5 do 10 mg/kg, a najvažnije da se prilagodi odgovoru svakog pacijenta ponaosob, kao i terapijskom cilju (održavanje ili smanjenje opterećenja gvoždem). Kod pacijenata kod kojih nije postignuta adekvatna kontrola sa dozama od 30 mg/kg (npr. vrednosti serumskog feritina su stalno iznad 2500 mikrograma/L i koje ne pokazuju opadajući trend tokom vremena), mogu se razmotriti doze do 40 mg/kg. Trenutno je ograničena dostupnost podataka o efikasnosti i bezbednosti dugotrajne primene leka Exjade, disperzibilnih tableta u dozama iznad 30 mg/kg (264 pacijenata je praćeno prosečno 1 godinu nakon povećanja doze). Ako je postignuta veoma slaba kontrola hemosideroze sa dozama do 30 mg/kg, i daljim povećanjem doze (do maksimalnih 40 mg/kg) se ne postigne zadovoljavajuća kontrola, trebalo bi razmotriti izmenu terapije. Ako se ne postigne zadovoljavajuća kontrola sa dozama iznad 30 mg/kg, terapiju ne treba nastavljati sa tako visokim dozama i kada god je moguće, treba razmotriti izmenu terapije. Ne preporučuje se primena doza iznad 40 mg/kg, jer sa primenom ovih doza postoje samo ograničena iskustva.

Kod pacijenata koji su lečeni dozama većim od 30 mg/kg, treba razmotriti smanjivanje doze u koracima od 5 mg/kg do 10 mg/kg kada je postignuta kontrola (npr. vrednosti serumskog feritina su stalno ispod 2500 mikrograma/L i pokazuju opadajući trend tokom vremena). Kod pacijenata kod kojih je postignuta ciljna vrednost serumskog feritina (obično između 500 i 1000 mikrograma/L), treba razmotriti smanjivanje doze u koracima od 5 mg/kg do 10 mg/kg da bi se održao ciljni opseg vrednosti serumskog feritina. Ukoliko koncentracija feritina u serumu konstantno pada ispod 500 mikrograma/L, treba razmotriti mogućnost obustavljanja terapije (videti odeljak 4.4).

Talasemijski sindromi koji ne zavise od transfuzija krvi

Helaciju treba započeti samo kada postoji dokaz preopterećenja gvoždem (koncentracija gvožđa u jetri [LIC] \geq 5 mg Fe/g suvog tkiva jetre ili koncentracija serumskog feritina koja je konstantno preko 800 mikrograma/L). LIC je metoda koja se preferira kod određivanja preopterećenja gvoždem i treba je primeniti kad god je to moguće. Potreban je oprez tokom helacione terapije kako bi se smanjio rizik od prekomerne helacije kod svih pacijenata.

U slučaju prelaska sa film tableta na disperzibilne tablete, doza disperzibilnih tableta treba da bude veća za 40% od doze film tableta, zaokruženo na najpribližniju celu tabletu.

Odgovarajuće doze za oba farmaceutska oblika su prikazane u tabeli ispod.

Tabela 2 Preporučene doze za talasemijske sindrome koji ne zavise od transfuzije krvi

| | Film tablete | Disperzibilne tablete | Koncentracija gvožđa u jetri (LIC)* | Serumski feritin |
|--|---------------------|------------------------------|--|-------------------------|
| Početna doza | 7 mg/kg/dan | 10 mg/kg/dan | ≥5 mg Fe/g suvog tkiva jetre | ili >800 mikrograma/L |
| Praćenje | | | | Mesečno |
| Koraci podešavanja (svakih 3-6 meseci) | | Povećanje | ≥7 mg Fe/g suvog tkiva jetre | ili >2000 mikrograma/L |
| | 3,5 – 7 mg/kg/dan | 5-10 mg/kg/dan | | |
| | | Smanjenje | <7 mg Fe/g suvog tkiva jetre | ili ≤2000 mikrograma/L |
| | 3,5 – 7 mg/kg/dan | 5-10 mg/kg/dan | | |
| Maksimalna doza | 14 mg/kg/dan | 20 mg/kg/dan | | |
| | 7 mg/kg/dan | 10 mg/kg/dan | | |
| | | Za odrasle | Nije procinjeno | i ≤2000 mikrograma/L |
| | | Za pedijatrijske pacijente | | |
| Obustava terapije | | | <3 mg Fe/g suvog tkiva jetre | ili <300 mikrograma/L |
| Ponovno započinjanje terapije | | | Ne preporučuje se | |

*LIC (engl. *Liver Iron Concentration*) je preferirana metoda za određivanje prepoterećenja gvožđem

Početna doza

Preporučena početna dnevna doza leka Exjade, disperzibilnih tableta kod pacijenata sa talasemijskim sindromima nezavisnim od transfuzije krvi je 10 mg/kg telesne mase.

Prilagođavanje doze

Preporučuje se da se prate koncentracije feritina u serumu svakog meseca. Nakon svakih 3 do 6 meseci terapije, potrebno je razmotriti mogućnost povećanja doze postepeno za po 5 do 10 mg/kg, ukoliko je LIC ≥ 7 mg Fe/g suvog tkiva jetre ili ukoliko je koncentracija serumskog feritina konstantno preko 2000 mikrograma/L i ne pokazuje opadajući trend tokom vremena, i pacijent dobro podnosi lek. Ne preporučuje se primena doza iznad 20 mg/kg, s obzirom na to da nema iskustva sa primenom ovih doza kod pacijenata sa talasemijskim sindromima nezavisnim od transfuzije krvi.

Kod pacijenata kod kojih koncentracija LIC nije utvrđena i kod kojih je koncentracija serumskog feritina ≤2000 mikrograma/L, doza ne sme da pređe 10 mg/kg.

Kod pacijenata 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 suvog tkiva jetre ili je serumski feritin ≤ 2000 mikrograma/L.

Prekid lečenja

Nakon što se postigne zadovoljavajuća koncentracija gvožđa u organizmu (LIC <3 mg Fe/g suvog tkiva jetre ili koncentracija serumskog feritina < 300 mikrograma/L) lečenje je potrebno prekinuti. Nema dostupnih podataka o ponovljenom lečenju pacijenata kod kojih dođe do ponovne akumulacije gvožđa nakon postizanja zadovoljavajuće koncentracije gvožđa u organizmu, pa se zato ponovno lečenje ne preporučuje.

Posebne populacije

Stariji pacijenti (65 godina i više)

Preporuke za doziranje kod starijih pacijenata su iste kao što je opisano u prethodnom delu. U kliničkim studijama, stariji pacijenti su imali češće neželjene reakcije nego mlađi pacijenti (posebno dijareja) i treba ih pažljivo pratiti zbog neželjenih reakcija koje mogu da zahtevaju podešavanje doze.

Pedijatrijska populacija

Preopterećenje gvoždem koje je posledica transfuzija krvi:

Preporučene doze za pedijatrijske pacijente uzrasta od 2 do 17 godina sa preopterećenjem gvoždem koje je posledica transfuzija krvi iste su kao i za odrasle pacijente. Promene telesne mase pedijatrijskih pacijenata tokom vremena, moraju se uzeti u obzir kada se izračunava doza.

Kod dece uzrasta od 2 do 5 godina sa preopterećenjem gvoždem koje je posledica transfuzije krvi, izloženost leku je niža nego kod odraslih (videti odeljak 5.2). U ovoj uzrasnoj grupi će usled toga, možda biti potrebno primeniti više doze nego kod odraslih. Ipak, početna doza mora biti ista kao i kod odraslih, a kasnije se individualno titrira.

Talasemijski sindromi koji ne zavise od transfuzija krvi:

Kod pedijatrijske populacije sa talasemijskim sindromima nezavisnim od transfuzija krvi, doza ne sme biti veća od 10 mg/kg. Kod ovih pacijenata, od velike važnosti je pažljivo praćenje LIC i serumskog feritina kako bi se izbegla prekomerna helacija. Osim mesečnog određivanja serumskog feritina, LIC je potrebno pratiti svaka tri meseca kada je serumski feritin ≤ 800 mikrograma/L.

Deca od rođenja do 23 meseca:

Bezbednost i efikasnost leka Exjade kod dece od rođenja do 23 meseca još uvek nije utvrđena. Nema dostupnih podataka.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega

Lek Exjade nije ispitivan kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega i kontraindikovano je kod pacijenata sa procenjenim klirensom kreatinina <60 mL/min (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre

Lek Exjade se ne preporučuje kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh Class C). Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh Class B), doza treba da bude značajno smanjena sa naknadnim postepenim povećanjem doze do 50 % (videti odeljak 4.4 i 5.2) i lek Exjade se mora oprezno primenjivati kod ovih pacijenata. Kod svih pacijenata potrebno je kontrolisati funkciju jetre pre započinjanja terapije, svake dve nedelje u toku prvog meseca terapije i jednom mesečno nakon toga (videti odeljak 4.4).

Način primene

Za oralnu primenu.

Lek Exjade, disperzibilna tableta mora da se uzima jednom dnevno na prazan stomak, najmanje 30 minuta pre jela, po mogućstvu svakoga dana u isto vreme (videti odeljke 4.5 i 5.2).

Disperzibilne tablete treba dispergovati mešanjem u čaši vode ili soka od pomorandže ili jabuke (100-200 mL) sve dok se ne dobije fina suspenzija. Nakon što se suspenzija popije, ostatak se mora resuspendovati dodavanjem još malo vode ili soka i popiti. Tablete se ne smeju žvakati, niti gutati cele (videti odeljak 6.2).

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u odeljku 6.1.

Kombinovanje sa drugim helatorima gvožđa jer bezbednost ovakvih kombinacija nije utvrđena (videti odeljak 4.5).

Pacijenti sa procenjenim klirensom kreatinina <60 mL/min.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Bubrežna funkcija

Deferasiroks je ispitivan samo kod pacijenata sa početnim vrednostima serumskog kreatinina u granicama normalnih vrednosti za određeni uzrast.

Tokom kliničkih studija, porast serumskog kreatinina za >33% u ≥ 2 uzastopna slučaja, ponekad iznad gornje granice normalnih vrednosti, javio se kod oko 36% pacijenata. Ovi porasti su bili doзно zavisni. Kod oko dve trećine pacijenata povišeni serumski kreatinin se vratio na nivo ispod 33% bez podešavanja doze. Kod preostale trećine pacijenata povišeni serumski kreatinin nije uvek reagovao na smanjenje doze ili obustavu leka. U nekim slučajevima, samo stabilizacija vrednosti serumskog kreatinina je uočena nakon smanjenja doze. Prijavljeni su slučajevi akutne bubrežne insuficijencije u postmarketinškim praćenjima primene deferasiroksa (videti odeljak 4.8). U nekim postmarketinškim slučajevima, pogoršanje bubrežne funkcije je dovelo do bubrežne insuficijencije koja je zahtevala privremenu ili trajnu dijalizu.

Uzroci porasta serumskog kreatinina nisu razjašnjeni. Treba obratiti posebnu pažnju na praćenje serumskog kreatinina kod pacijenata koji istovremeno uzimaju lekove koji slabe bubrežnu funkciju, i kod pacijenata koji uzimaju visoke doze deferasiroksa i/ili primaju mali broj transfuzija (<7 mL/kg/mesec koncentrovanih eritrocita ili <2 jedinice/mesec za odrasle). Iako u kliničkim studijama nije primećeno povećanje neželjenih događaja na nivou bubrega pri primeni doza leka Exjade, disperzibilnih tableta većih od 30 mg/kg, ne može se isključiti povećani rizik od renalnih neželjenih događaja kada se doza leka Exjade, disperzibilnih tableta poveća iznad 30 mg/kg.

Preporučuje se procena serumskog kreatinina dva puta pre započinjanja terapije. **Serumski kreatinin, klirens kreatinina** (procenjen prema Cockcroft-Gault-u ili MDRD formuli kod odraslih i Schwartz-ovoj formuli kod dece) i/ili nivo cistatina C u plazmi **treba pratiti pre terapije, jednom nedeljno tokom prvog meseca nakon početka terapije ili modifikacije terapije lekom Exjade (uključujući i zamenu formulacije), i jednom mesečno posle toga**. Pacijenti sa prethodnim bubrežnim poremećajima i pacijenti koji primaju lekove koji slabe bubrežnu funkciju mogu biti izloženi većem riziku za pojavu komplikacija. Kod pacijenata kod kojih se pojavi dijareja ili povraćanje treba paziti na održavanje adekvatne hidratacije.

Nakon stavljanja leka u promet bili su prijavljeni slučajevi metaboličke acidoze koja se javljala tokom lečenja deferasiroksom. Većina ovih pacijenata je imala oštećenje funkcije bubrega, bubrežnu tubulopatiju (Fankonijev sindrom) ili dijareju, ili stanja kod kojih je poremećaj acido-bazne ravnoteže poznata komplikacija. U ovoj populaciji potrebno je pratiti acido-baznu ravnotežu kako je klinički indikovano. Potrebno je razmotriti prekid terapije lekom Exjade kod pacijenata kod kojih se javi metabolička acidoza.

Tabela 3 Prilagođavanje doze i obustava terapije kod praćenja bubrežne funkcije

| | Serumski kreatinin | | Klirens kreatinina |
|--|--------------------|---|----------------------|
| Pre početka terapije | Dvostruko (2x) | i | Jednostruko (1x) |
| Kontraindikovano | | | <60 mL/min |
| Praćenje | | | |
| - Prvog meseca nakon početka terapije ili izmene doze (uključujući i zamenu formulacije) | Nedeljno | i | Nedeljno |
| - U nastavku terapije | Mesečno | i | Mesečno |

Smanjenje dnevne doze za 10 mg/kg/dan (formulacija disperzibilna tableta), *ako su navedeni bubrežni parametri zabeleženi tokom dve uzastopne posete i ne mogu se povezati sa*

| <i>drugim uzrocima</i> | | | |
|---|---|-------|-----------------------------|
| Odrasli pacijenti | >33% iznad preterapijskog proseka | i | Opadanje <DGN* (<90 mL/min) |
| Pedijatrijski pacijenti | > vrednosti GGN** koje odgovaraju uzrastu | i/ili | Opadanje <DGN* (<90 mL/min) |
| Nakon smanjivanja doze, obustava terapije, ako | | | |
| Odrasli i deca | Ostaje >33% iznad preterapijskog proseka | i/ili | Opadanje <DGN* (<90 mL/min) |
| * DGN – donja granica normalnog opsega | | | |
| ** GGN – gornja granica normalnog opsega | | | |

Terapija se može ponovo započeti u zavisnosti od individualnih kliničkih okolnosti.

Smanjenje doze ili prekid terapije se takođe može razmotriti ako se pojave abnormalnosti u nivoima markera bubrežne tubularne funkcije i/ili ako je klinički indikovano:

- proteinurija (ispitivanje je potrebno sprovesti pre terapije i mesečno nakon toga)
- glikozurija kod osoba koje nemaju dijabetes i niska koncentracija serumskog kalijuma, fosfata, magnezijuma ili urata, fosfaturija, aminoacidurija (pratiti po potrebi).

Bubrežna tubulopatija je uglavnom prijavljivana kod dece i adolescenata obolelih od beta-talasemije koji su na terapiji lekom Exjade.

Pacijente bi trebalo uputiti kod nefrologa, i razmotriti dodatna specijalistička ispitivanja (poput biopsije bubrega) ukoliko se uprkos smanjenju doze ili prekidu terapije pojavi sledeće:

- serumski kreatinin ostaje značajno povišen i
- trajan poremećaj drugog markera bubrežne funkcije (npr. proteinurija, Fankonijev sindrom).

Funkcija jetre

Zabeleženo je povećanje vrednosti dobijenih u funkcionalnim testovima jetre kod pacijenata na terapiji deferasiroksom. U postmarketinškom iskustvu prijavljeni su slučajevi insuficijencije jetre, ponekad sa smrtnim ishodom, kod pacijenata na terapiji deferasiroksom. Najviše izveštaja o insuficijenciji jetre se odnosilo na pacijente sa značajnim oboljenjima uključujući prethodno postojeću cirozu jetre. Ipak, ne može se isključiti uloga deferasiroksa kao doprinosećeg ili pogoršavajućeg faktora (videti odeljak 4.8).

Preporučljivo je da se serumske transaminaze, bilirubin i alkalna fosfataza provere pre uvođenja terapije, na svake dve nedelje tokom prvog meseca i na dalje jednom mesečno. Terapija lekom Exjade se mora obustaviti ukoliko postoji uporan i progresivan rast vrednosti serumskih transaminaza koji se ne može pripisati drugim uzrocima. Kada se definitivno utvrdi uzrok poremećaja vrednosti testova funkcije jetre ili kada se iste vrate na normalni nivo, može se razmotriti uz oprez ponovno započinjanje terapije sa nižim dozama leka koje se mogu postepeno povećavati.

Lek Exjade se ne preporučuje kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh Clas C) (videti odeljak 5.2).

Tabela 4 Sažetak preporuka za praćenje bezbednosti leka:

| Ispitivanje | Učestalost |
|--|--|
| Serumski kreatinin | Dva puta pre terapije. Nedeljno tokom prvog meseca terapije ili nakon korigovanja doze (uključujući i zamenu formulacije). Nakon toga mesečno. |
| Klirens kreatinina i/ili cistatin C u plazmi | Pre terapije. Nedeljno tokom prvog meseca terapije ili nakon korigovanja doze (uključujući i zamenu formulacije). Nakon toga mesečno. |

| | |
|---|--|
| Proteinurija | Pre terapije. Nakon toga mesečno. |
| Ostali markeri tubularne funkcije bubrega (poput glikozurije kod pacijenata koji nisu dijabetičari i niske koncentracije serumskog kalijuma, fosfata, magnezijuma ili urata, fosfaturije, aminoacidurije) | Po potrebi. |
| Serumske transaminaze, bilirubin, alkalna fosfataza | Pre terapije. Svake 2 nedelje tokom prvog meseca terapije. Nakon toga mesečno. |
| Ispitivanje sluha i vida | Pre terapije. Nakon toga godišnje. |
| Telesna masa, visina i polni razvoj | Pre terapije. Godišnje kod pedijatrijskih pacijenata. |

Kod pacijenata sa kratkim očekivanim vremenom preživljavanja (npr. visokorizični mijelodisplastični sindrom), naročito kada komorbiditeti mogu da povećaju rizik od neželjenih događaja, korist od leka Exjade može biti ograničena i inferiorna u odnosu na rizik. Kao posledica toga, ne preporučuje se terapija lekom Exjade kod ovih pacijenata.

Neophodan je oprez prilikom primene leka kod starijih pacijenata zbog češće pojave neželjenih reakcija (posebno, dijareje).

Podaci o upotrebi kod dece sa talasemijom koja nije zavisna od transfuzija krvi su veoma ograničeni (videti odeljak 5.1). Zato je potrebno pažljivo pratiti terapiju lekom Exjade u pedijatrijskoj populaciji kako bi se otkrile neželjene reakcije i pratilo preopterećenje gvoždem. Osim toga, pre primene leka Exjade u terapiji dece sa talasemijom koja nije zavisna od transfuzija krvi kod kojih je došlo do teškog preopterećenja gvoždem, lekar mora biti upoznat sa tim da trenutno nisu poznate posledice dugotrajne izloženosti kod ovih pacijenata.

Gastrointestinalni poremećaji

Kod pacijenata koji su primali deferasiroks, uključujući decu i adolescente, prijavljene su ulceracije i hemoragije u gornjem delu gastrointestinalnog trakta. Kod nekih pacijenata zabeležene su multiple ulceracije (videti odeljak 4.8). Prijavljeni su slučajevi ulceracija sa perforacijom digestivnog trakta kao komplikacijom. Takođe su prijavljeni slučajevi gastrointestinalnih hemoragija sa smrtnim ishodom, posebno kod starijih pacijenata koji su imali uznapredovalo hematološko maligno oboljenje i/ili nizak broj trombocita. Lekari i pacijenti treba da budu oprezni zbog znakova i simptoma gastrointestinalnih ulceracija i hemoragija tokom terapije lekom Exjade i odmah započnu dodatnu procenu i terapiju ako se sumnja na ozbiljne gastrointestinalne neželjene reakcije. Treba biti oprezan kod pacijenata koji uzimaju lek Exjade u kombinaciji sa lekovima za koje se zna da imaju ulcerogeni potencijal, kao što su NSAIL, kortikosteroidi, ili oralni bisfosfonati, kod pacijenata koji primaju antikoagulantnu terapiju i kod pacijenata sa brojem trombocita ispod $50000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^9/\text{L}$) (videti odeljak 4.5).

Poremećaji kože

U toku terapije lekom Exjade može se javiti osip po koži. Osip se u većini slučajeva spontano povlači. Ukoliko je neophodno da se terapija obustavi, terapija se može ponovo uvesti kada se osip povuče ali sa nižim dozama koje bi se postepeno povećavale. U teškim slučajevima lek se ponovo može uvesti u kombinaciji sa kratkotrajnom terapijom oralnim kortikosteroidima. Nakon stavljanja leka u promet zabeleženi su slučajevi *Stevens-Johnson*-ovog sindroma (SJS) i toksične epidermalne nekrolize (TEN). Ne može se isključiti rizik od drugih ozbiljnijih kožnih reakcija uključujući DRESS (reakcija na lek praćena eozinofilijom i sistemskim simptomima). Ako se sumnja na SJS ili bilo koju drugu ozbiljnu kožnu reakciju, primenu leka Exjade treba odmah prekinuti i ne sme se ponovno započeti.

Reakcije preosetljivosti

Prijavljivani su slučajevi ozbiljnih reakcija preosetljivosti (kao što su anafilaksa i angioedem) kod pacijenata koji su lečeni deferasiroksom, sa početkom javljanja reakcije, u većini slučajeva, u toku prvog meseca terapije (videti odeljak 4.8). Ako se javi ova reakcija, terapiju lekom Exjade treba prekinuti i sprovesti adekvatnu medicinsku intervenciju. Ne sme se ponovo započinjati terapija deferasiroksom kod pacijenata koji su imali reakciju preosetljivosti na lek, zbog rizika od anafilaktičkog šoka (videti odeljak 4.3).

Poremećaji oka i uha

Prijavljivani su poremećaji sluha (oslabljen sluh) i vida (zamućenje sočiva) (videti odeljak 4.8). Ispitivanje sluha i vida (uključujući pregled očnog dna (fundoskopiju)) se preporučuju pre započinjanja terapije i kasnije u redovnim vremenskim intervalima (na 12 meseci). Ako se poremećaji uoče tokom terapije, treba razmotriti obustavljanje terapije ili smanjenje doze.

Poremećaji krvi

Postoje postmarketinški izveštaji o leukopeniji, trombocitopeniji ili pancitopeniji (ili pogoršanja ovih citopenija) i pogoršanoj anemiji kod pacijenata na terapiji deferasiroksom. Većina ovih pacijenata su imali prethodno hematološke poremećaje koji su često bili povezani sa insuficijencijom koštane srži. Ipak ne može se isključiti uloga leka Exjade u nastanku ili pogoršanju ovih pojava. Terapiju lekom Exjade treba prekinuti kod pacijenata kod kojih se pojavi nerazjašnjena citopenija.

Ostala upozorenja

Preporučuje se praćenje koncentracije serumskog feritina jednom mesečno kako bi se procenio odgovor pacijenta na terapiju (videti odeljak 4.2). Ukoliko koncentracija serumskog feritina konstantno pada ispod 500 mikrograma/L (kod preopterećenja gvoždem koje je posledica transfuzije krvi) ili ispod 300 mikrograma/L (kod talasemijskih sindroma nezavisnih od transfuzije krvi), potrebno je razmotriti prekid terapije.

Rezultate testova serumskog kreatinina, serumskog feritina i serumskih transaminaza treba beležiti i redovno procenjivati trend ovih vrednosti.

U dve kliničke studije, utvrđeno je da deferasiroks primenjivan tokom 5 godina ne utiče na rast i polni razvoj pedijatrijskih pacijenata (videti odeljak 4.8). Međutim, potrebne su opšte mere predostrožnosti u vođenju pedijatrijskih pacijenata sa preopterećenjem gvoždem kao posledice transfuzije krvi, u vidu merenja telesne mase, visine i praćenja njihovog polnog razvoja pre terapije i u redovnim vremenskim intervalima (svakih 12 meseci).

Poremećaj funkcije srca je poznata komplikacija teškog opterećenja gvoždem. Zbog toga se kod pacijenata na dugotrajnoj terapiji lekom Exjade mora kontrolisati funkcija srca.

Sadržaj laktoze

Exjade, disperzibilna tableta sadrži laktozu.

Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom Lapp laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Bezbednost primene deferasiroksa u kombinaciji sa drugim helatorima gvožđa nije ustanovljena. Zbog toga se ne sme kombinovati sa drugim helatorima gvožđa (videti odeljak 4.3).

Interakcija sa hranom

Bioraspoloživost deferasiroksa bila je u različitom stepenu povećana kada je lek uzet zajedno sa hranom. Zbog toga, lek Exjade, disperzibilna tableta mora da se uzima na prazan stomak, najmanje 30 minuta pre uzimanja hrane, a po mogućnosti svakog dana u isto vreme (videti odeljke 4.2 i 5.2).

Lekovi koji mogu da smanje sistemska izloženost leku Exjade

Metabolizam deferasiroksa zavisi od UGT enzima. U studiji sprovedenoj kod zdravih dobrovoljaca, istovremena primena deferasiroksa (pojedinačna doza od 30 mg/kg u formulaciji disperzibilne tablete) i snažnog UGT induktora, rifampicina (ponavljana doza od 600 mg/dnevno) dovela je do smanjenja izloženosti deferasiroksu za 44% (90% CI: 37%-51%). Zbog toga istovremena primena leka Exjade i snažnog UGT induktora (npr. rifampicin, karbamazepin, fenitoin, fenobarbiton, ritonavir) može dovesti do smanjenja efikasnosti leka Exjade. Treba pratiti koncentraciju serumskog feritina kod pacijenta za vreme i posle istovremene primene, i prilagođavati dozu leka Exjade ukoliko je potrebno.

Holestiramin je značajno smanjio izloženost deferasiroksu u mehanističkoj studiji sprovedenoj radi određivanja stepena enterohepatičke recirkulacije (engl. *enterohepatic recycling*) (videti odeljak 5.2).

Interakcija sa midazolamom i drugim lekovima koji se metabolišu putem CYP3A4

U studiji kod zdravih dobrovoljaca, istovremena primena deferasiroks disperzibilnih tableta i midazolama (CYP3A4 probni supstrat) dovelo je do smanjenja izloženosti midazolamu za 17% (90% CI: 8% - 26%). U kliničkim okolnostima, ovaj efekat može da bude jače izražen. Prema tome, zbog mogućeg smanjenja efikasnosti, neophodan je oprez kada se deferasiroks primenjuje istovremeno sa lekovima koji se metabolišu preko CYP3A4 (npr. ciklosporin, simvastatin, hormonski kontraceptivi, bepridil, ergotamin).

Interakcija sa repaglinidom i drugim lekovima koji se metabolišu putem CYP2C8

U studiji sprovedenoj kod zdravih dobrovoljaca, prilikom istovremene primene deferasiroksa kao umerenog CYP2C8 inhibitora (30 mg/kg/dnevno, u formulaciji disperzibilne tablete) sa repaglinidom, supstratom za CYP2C8, datog u pojedinačnoj dozi od 0,5 mg, došlo je do povećanja vrednosti PIK repaglinida za oko 2,3 puta (90% CI [2,03-2,63]), i C_{max} za oko 1,6 puta (90%CI [1,42-1,84]). S obzirom na to da interakcija nije ustanovljena sa dozama iznad 0,5 mg repaglinida, trebalo bi izbegavati istovremenu primenu deferasiroksa sa repaglinidom. Ako je istovremena primena neophodna, potrebno je pažljivo pratiti kliničko stanje pacijenta i koncentraciju glukoze u krvi (videti odeljak 4.4). Ne može se isključiti ni interakcija između deferasiroksa i drugih supstrata za CYP2C8 kao što je paklitaksel.

Interakcija sa teofilinom i drugim lekovima koji se metabolišu putem CYP1A2

U studiji sprovedenoj kod zdravih dobrovoljaca, prilikom istovremene primene deferasiroksa kao CYP1A2 inhibitora (ponavljane doze od 30 mg/kg/dan, u formulaciji disperzibilne tablete) i teofilina, supstrata za CYP1A2 (pojedinačna doza od 120 mg) došlo je do povećanja vrednosti PIK teofilina za 84% (90% CI: 73% do 95%). Vrednost C_{max} nakon primene pojedinačne doze nije promenjena, ali povećanje C_{max} teofilina se očekuje pri hroničnoj primeni leka. Zbog toga se ne preporučuje istovremena primena deferasiroksa i teofilina. Ako se deferasiroks i teofilin koriste istovremeno, treba pratiti koncentraciju teofilina i treba razmotriti smanjenje doze teofilina. Interakcije između deferasiroksa i drugih supstrata za CYP1A2 se ne mogu isključiti. Za lekove koji se uglavnom metabolišu preko CYP1A2 a koji imaju uzak terapijski indeks (npr. klozapin, tizanidin), treba primenjivati iste preporuke kao i za teofilin.

Ostale informacije

Istovremena primena deferasiroksa i antacida koji sadrže aluminijum nije zvanično ispitivana. Iako deferasiroks ima manji afinitet za aluminijum nego za gvožđe, ne preporučuje se primena deferasiroks tableta zajedno sa antacidima koji sadrže aluminijum.

Istovremena primena deferasiroksa sa lekovima za koje se zna da imaju ulcerogeni potencijal, kao što su NSAIL (uključujući velike doze acetilsalicilne kiseline), kortikosteroidi ili oralni bisfosfonati može povećati rizik od gastrointestinalne toksičnosti (videti odeljak 4.4). Istovremena primena deferasiroksa sa antikoagulansima takođe može da poveća rizik od pojave gastrointestinalne hemoragije. Neophodno je pažljivo kliničko praćenje prilikom istovremene primene deferasiroksa sa ovim lekovima.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dostupnih kliničkih podataka vezanih za uticaj deferasiroksa na trudnoću. Ispitivanja na životinjama su pokazala izvesnu reproduktivnu toksičnost pri dozama koje su bile toksične za majku (videti odeljak 5.3). Nije poznat mogući rizik za ljude.

Kao mera opreza, ne preporučuje se upotreba leka Exjade u trudnoći osim ukoliko je to zaista neophodno.

Lek Exjade može da smanji efikasnost hormonskih kontraceptiva (videti odeljak 4.5). Ženama u reproduktivnom periodu se preporučuje da koriste dodatne ili alternativne nehormonske metode kontracepcije dok uzimaju lek Exjade.

Dojenje

U studijama na životinjama otkriveno je da se deferasiroks brzo i u velikoj meri izlučuje u majčino mleko. Nije zapaženo delovanje na potomstvo. Nije poznato da li se deferasiroks izlučuje u humano mleko. Dojenje se ne preporučuje tokom uzimanja leka Exjade.

Plodnost

Nisu dostupni podaci o uticaju na plodnost kod ljudi. Kod životinja, nisu pronađeni neželjeni efekti na plodnost mužjaka i ženki (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Exjade ima minimalni uticaj na sposobnost upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama. Pacijenti kod kojih se javi povremena neželjena reakcija kao što je vrtoglavica treba da budu oprezni dok voze ili rukuju mašinama (videti odeljak 4.8).

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće reakcije opisane u toku hronične terapije deferasiroks disperzibilnim tabletama kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata obuhvataju poremećaje gastrointestinalnog trakta (uglavnom mučnina, povraćanje, dijareja ili bol u abdomenu) i osip po koži. Dijareja se češće prijavljuje kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 2 do 5 godina i kod starijih pacijenata. Ove reakcije zavise od primenjene doze, uglavnom su blage do umerene, prolazne i u većini slučajeva se povlače iako se nastavi sa terapijom.

Tokom kliničkih studija, dozno zavisni porast vrednosti serumskog kreatinina se javio kod oko 36% pacijenata, mada je kod većine od njih ostao u normalnom opsegu. Smanjenja u srednjoj vrednosti klirensa kreatinina zabeležena su i kod pedijatrijskih i kod odraslih pacijenata sa beta-talasemijom i preopterećenjem gvoždem tokom prve godine terapije, ali postoji dokaz da se on ne smanjuje dalje u narednim godinama terapije. Prijavljivana su povećanja vrednosti transaminaza jetre. Preporučuje se pravljenje rasporeda bezbednosnog praćenja parametara bubrega i jetre. Poremećaji sluha (slabiji sluh) i vida (zamućenja sočiva) su povremeni, i takođe se preporučuju godišnji kontrolni pregledi (videti odeljak 4.4).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije su rangirane prema sledećoj konvenciji: veoma česte ($\geq 1/10$), česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremene ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retke ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retke ($< 1/10000$), nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti, redosled neželjenih reakcija dat je prema opadajućoj ozbiljnosti.

Tabela 5

| | |
|--|--|
| Poremećaji krvi i limfnog sistema | |
| Nepoznata učestalost: | pancitopenija ¹ , trombocitopenija ¹ , pogoršana anemija ¹ neutropenija ¹ |
| Poremećaji imunskog sistema | |
| Nepoznata učestalost: | reakcije preosetljivosti (uključujući anafilaktičke reakcije i |

| | |
|--|---|
| | angioedem) ¹ |
| Poremećaji metabolizma i ishrane | |
| Nepoznata učestalost: | metabolička acidoza ¹ |
| Psihijatrijski poremećaji: | |
| Povremeno: | anksioznost, poremećaj sna |
| Poremećaji nervnog sistema: | |
| Često: | glavobolja |
| Povremeno: | vertoglavica |
| Poremećaji oka: | |
| Povremeno: | katarakta, makulopatija |
| Retko: | optički neuritis |
| Poremećaji uha i labirinta | |
| Povremeno: | gluvoća |
| Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji | |
| Povremeno: | laringealni bol |
| Gastrointestinalni poremećaji | |
| Često: | dijareja, konstipacija, povraćanje, mučnina, bol u abdomenu, abdominalna distenzija, dispesija |
| Povremeno: | gastrointestinalna hemoragija, ulkus želuca (uključujući multiple ulkuse), duodenalni ulkus, gastritis |
| Retko: | ezofagitis |
| Nepoznata učestalost: | gastrointestinalna perforacija ¹ , akutni pankreatitis ¹ |
| Hepatobilijarni poremećaji | |
| Često: | porast vrednosti transaminaza |
| Povremeno: | hepatitis, holecistitisa |
| Nepoznata učestalost: | insuficijencija jetre ¹ |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | |
| Često: | osip, svrab |
| Povremeno: | poremećaj pigmentacije |
| Nepoznata učestalost: | <i>Stevens-Johnson-ov sindrom</i> ¹ , hipersenzitivni vaskulitis ¹ , urtikarija ¹ , multiformni eritem ¹ , alopecija ¹ , toksična epidermalna nekroliza (TEN) ¹ |
| Poremećaji bubrega i urinarnog sistema | |
| Veoma često: | porast vrednosti kreatinina u krvi |
| Često: | proteinurija |
| Povremeno: | poremećaj renalnih tubula (stečeni Fankonijev sindrom), glikozurija |
| Nepoznata učestalost: | akutna bubrežna insuficijencija ¹ , tubulointersticijalni nefritis ¹ , nefrolitijaza ¹ , bubrežna tubularna nekroza ¹ |
| Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene | |
| Povremeno: | pireksija, edem, zamor |

¹ Neželjene reakcije prijavljene tokom postmarketinškog iskustva. One su prikupljene iz spontanijh prijava za koje nije uvek moguće pouzdano utvrditi učestalost ili uzročnu povezanost sa izloženošću leku.

Opis odabranih neželjenih reakcija

Žučni konkrementi i poremećaji žučnih puteva su zabeleženi kod oko 2% pacijenata. Porast vrednosti transaminaza jetre kao neželjena reakcija prijavljena je kod oko 2% pacijenata. Porast transaminaza za više od deset puta u odnosu na normalne vrednosti, koji bi ukazivao na hepatitis, bio je povremen (0,3%). U postmarketinškom iskustvu, insuficijencija jetre, ponekad sa smrtnim ishodom, prijavljivana je kod pacijenata na terapiji deferasiroksom u formulaciji disperzibilnih tableta, naročito kod pacijenata sa prethodno postojećom cirozom jetre (videti odeljak 4.4). Nakon stavljanja leka u promet bili su prijavljeni slučajevi metaboličke acidoze. Većina ovih pacijenata je imala oštećenje funkcije bubrega, bubrežnu tubulopatiju (Fankonijev sindrom) ili dijareju, ili stanja kod kojih je poremećaj acido-bazne ravnoteže poznata komplikacija (videti odeljak 4.4). Slučajevi ozbiljnog akutnog pankreatitisa su zabeleženi bez dokumentovanog postojećeg oboljenja žučnih puteva. Kao i kod ostalih terapija helatorima gvožđa, povremeno su bili zapaženi gubitak sluha pri visokim frekvencama i zamućenje sočiva (rana katarakta) kod pacijenata koji su lečeni deferasiroksom (videti odeljak 4.4).

Klirens kreatinina kod preopterećenja gvoždem koje je posledica transfuzija krvi

U retrospektivnoj meta analizi sprovedenoj kod 2102 odrasla i pedijatrijska pacijenta sa beta talasemijom i preopterećenjem gvoždem usled transfuzija krvi lečenih deferasiroks disperzibilnim tabletama u okviru dve randomizovane i četiri otvorene kliničke studije u trajanju do pet godina, srednja vrednost klirensa kreatinina opala je za 13,2% kod odraslih pacijenata (95 % CI: -14,4% do -12,1%; n=935) i 9,9% (95 % CI: -11,1% do -8,6%; n=1142) kod pedijatrijskih pacijenata tokom prve godine terapije. Kod 250 pacijenata koji su praćeni tokom pet godina, nije bilo zabeleženo dalje smanjenje srednjih vrednosti klirensa kreatinina.

Klinička studija kod pacijenata sa talasemijskim sindromima koji ne zavise od transfuzija krvi

U jednogodišnjoj studiji kod pacijenta sa talasemijskim sindromima koji ne zavise od transfuzija krvi i sa preopterećenjem gvoždem (disperzibilne tablete u dozi od 10 mg/kg/dan), najčešće neželjene reakcije povezane sa primenom leka su bile dijareja (9,1%), osip (9,1%) i mučnina (7,3%). Zabeležen je poremećaj vrednosti serumskog kreatinina kod 5,5% pacijenata, i klirensa kreatinina kod 1,8% pacijenata. Porast vrednosti transaminaza jetre 2 puta veći od početnih vrednosti i 5 puta veći od gornje granice normalnih vrednosti su zabeleženi kod 1,8% pacijenata.

Pedijatrijska populacija

U dve kliničke studije, nije zabeležen uticaj na rast i polni razvoj pedijatrijskih pacijenata lečenih deferasiroksom u trajanju do 5 godina (videti odeljak 4.4).

Dijareja je češće prijavljivana kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 2 do 5 godina nego kod starijih pacijenata.

Bubrežna tubulopatija je uglavnom prijavljivana kod dece i adolescenata sa beta-talasemijom koji su lečeni deferasiroksom. U postmarketinškim izveštajima, visok procenat slučajeva metaboličke acidoze se javio kod dece u sklopu Fankonijevog sindroma.

Prijavljivan je akutni pankreatitis, naročito kod dece i adolescenata.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Slučajevi predoziranja (2 do 3 puta više od propisane doze u toku nekoliko nedelja) su bili prijavljivani. U jednom slučaju, ovo je dovelo do supkliničkog hepatitisa koji se povukao posle prekida terapije. Pojedinačne doze od 80 mg/kg deferasiroks disperzibilnih tableta kod pacijenata sa talasemijom kod kojih postoji preopterećenje gvoždem dovele su do blage mučnine i dijareje.

Akutni znaci predoziranja mogu da uključe mučninu, povraćanje, glavobolju i dijareju. Predoziranje se može lečiti izazivanjem povraćanja ili gastričnom lavažom kao i simptomatskom terapijom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Helirajuća sredstva za gvožđe

ATC šifra: V03AC03

Mehanizam delovanja

Deferasiroks je oralno aktivan helator koji je visoko selektivan za gvožđe (III). To je trovalentni ligand koji vezuje gvožđe sa visokim afinitetom od 2:1. Deferasiroks pojačava izlučivanje gvožđa, prvenstveno putem stolice. Deferasiroks ima nizak afinitet za cink i bakar, i ne dovodi do konstantno niskih koncentracija ovih metala u serumu.

Farmakodinamski efekti

U ispitivanju metaboličke ravnoteže gvožđa kod odraslih osoba sa talasemijom kod kojih je došlo do preopterećenja gvoždem, deferasiroks u dnevnim dozama od 10, 20 i 40 mg/kg (farmaceutski oblik disperzibilna tableta) izaziva prosečno neto izlučivanje od 0,119; 0,329, i 0,445 mg Fe/kg telesne mase/dnevno.

Klinička efikasnost i bezbednost

Studije kliničke efikasnosti su sprovedene sa deferasiroks disperzibilnim tabletama.

Deferasiroks je ispitivan kod 411 odraslih pacijenata (starosti ≥ 16 godina) i 292 pedijatrijska pacijenta (uzrasta od 2 do <16 godina) sa hroničnim preopterećenjem gvožđa zbog transfuzija krvi. Od pedijatrijskih pacijenata 52 su bila uzrasta od 2 do 5 godina. Postojeća oboljenja kod kojih je potrebna transfuzija obuhvataju: beta-talasemiju, srpastu anemiju i ostale urođene ili stečene anemije (mijelodisplastični sindrom, Diamond-Blackfan sindrom, aplastična anemija i ostale veoma retke anemije).

Svakodnevna terapija deferasiroks disperzibilnim tabletama u dozama od 20 i 30 mg/kg tokom godinu dana kod osoba koje su često dobijale transfuzije, bilo da se radi o odraslima ili deci sa beta talasemijom, dovele su do smanjenja pokazatelja ukupne koncentracije gvožđa u organizmu; koncentracija gvožđa u jetri bila je smanjena u proseku za oko -0,4 odnosno -8,9 mg Fe/g jetre (suvog tkiva jetre dobijenog biopsijom), a serumski feritin smanjen je u proseku za oko -36 odnosno -926 mikrograma/L. Pri ovim istim dozama odnos izlučivanje gvožđa/unos gvožđa bio je 1,02 (što pokazuje neto ravnotežu gvožđa), odnosno 1,67 (što pokazuje neto uklanjanje gvožđa). Deferasiroks je doveo do sličnih odgovora kod pacijenata sa preopterećenjem gvoždem koji imaju druge vrste anemija. Dnevne doze od 10 mg/kg (formulacija disperzibilna tableta) u toku jedne godine mogu da održavaju koncentracije gvožđa u jetri i serumski feritin i da dovedu do ravnoteže ukupnog gvožđa kod pacijenata koji ne dobijaju često transfuzije ili dobijaju eksangvinotransfuzije. Serumski feritin, procenjen na osnovu mesečnog praćenja, odražava promene koncentracija gvožđa u jetri što ukazuje na to da se trend promene vrednosti serumskog feritina može koristiti za praćenje odgovora na terapiju. Ograničeni klinički podaci (29 pacijenata sa normalnom funkcijom

srca na početku) korišćenjem MRI ukazuju da terapija deferasiroksom 10-30 mg/kg/dnevno (disperzibilna tableta) tokom 1 godine može takođe smanjiti nivo gvožđa u srcu (u proseku, MRI T2* je povećan sa 18,3 na 23,0 milisekunde).

Glavna analiza pivotalne komparativne studije kod 586 pacijenata obolelih od beta-talasemije i transfuzijskog preopterećenja gvožđem nije pokazala ne-inferiornost deferasiroks disperzibilne tablete u odnosu na deferoksamin u analizi ukupne populacije pacijenata. U *post hoc* analizi ove studije zaključeno je da je u podgrupi pacijenata sa koncentracijom gvožđa u jetri ≥ 7 mg Fe/g (suve mase) na terapiji deferasiroks disperzibilnim tabletama (20 i 30 mg/kg) ili deferoksaminom (35 do ≥ 50 mg/kg), postignut kriterijum ne-inferiornosti. Međutim, kod pacijenata sa koncentracijom gvožđa u jetri < 7 mg Fe/g (suve mase) koji su lečeni deferasiroks disperzibilnim tabletama (5 i 10 mg/kg) ili deferoksaminom (20 do 35 mg/kg), nije ustanovljena ne-inferiornost zbog neravnoteže u doziranju ova dva helatora. Ova neravnoteža se pojavila zato što je pacijentima na deferoksaminu bilo dozvoljeno da zadrže doze koje su primali pre kliničke studije iako su bile veće od doza propisanih u protokolu. U ovoj pivotalnoj studiji je učestvovalo 56 pacijenata uzrasta ispod 6 godina, a 28 od njih je uzimalo deferasiroks disperzibilne tablete.

Prema pretkliničkim i kliničkim studijama, deferasiroks disperzibilne tablete bi mogle da budu aktivne kao i deferoksamin, kada se koristi u doznom odnosu 2:1 (tj. doza deferasiroks disperzibilne tablete koja je numerički polovina od doze deferoksamina). Ipak, ova preporuka doziranja nije adekvatno procenjena u kliničkim studijama.

Dodatno, kod pacijenata sa koncentracijom gvožđa u jetri ≥ 7 mg Fe/g (suve mase) sa različitim retkim anemijama ili srpastom anemijom, primena deferasiroks disperzibilne tablete u dozi do 20 i 30 mg/kg dovodi do smanjenja koncentracije gvožđa u jetri i serumskog feritina koje je uporedivo sa postignutim efektom kod pacijenata sa beta-talasemijom.

U 5-ogodišnjoj opservacionoj studiji, u kojoj je 267 dece uzrasta 2 do < 6 godina (u trenutku uključivanja) sa transfuzionom hemosiderozom primalo deferasiroks, nije bilo klinički značajnih razlika u bezbednosnom profilu i profilu podnošljivosti leka Exjade kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta 2 do < 6 godina u poređenju sa opštom populacijom odraslih i starijom pedijatrijskom populacijom, uključujući porast serumskog kreatinina od $> 33\%$ i iznad gornjih granica normalnih vrednosti u ≥ 2 uzastopne kontrole (3,1%), i porast vrednosti alanin-aminotransferaze (ALT) veći od 5-ostruke vrednosti gornje granice normalne vrednosti (4,3%). Pojedinačni slučajevi porasta vrednosti ALT i aspartat-aminotransferaze (AST) prijavljivani su kod 20,0%, odnosno 8,3% od 145 pacijenata respektivno koji su završili studiju.

U studiji u kojoj je procenjena bezbednost deferasiroks film tableta i disperzibilnih tableta, 173 odrasla i pedijatrijska pacijenta sa talasemijom koja je zavisna od transfuzije krvi ili sa mijelodisplastičnim sindromom, bili su lečeni 24 nedelje. Uporediv bezbednosni profil uočen je kod film tableta i disperzibilnih tableta.

Kod pacijenata sa talasemijskim sindromima nezavisnim od transfuzija krvi i preoterećenjem gvožđem, lečenje deferasiroks disperzibilnim tabletama je procenjavano u randomizovanoj, dvostruko slepoj, placebom kontrolisanoj studiji u trajanju od jedne godine. U studiji je poređena efikasnost dva različita režima doziranja deferasiroks disperzibilnih tableta (početne doze od 5 i 10 mg/kg/dan, sa 55 pacijenata u svakoj grupi) i odgovarajućeg placeba (56 pacijenta). Studija je uključila 145 odraslih i 21 pedijatrijskog pacijenta. Primarni parametar efikasnosti je bila promena u koncentraciji gvožđa u jetri (LIC) od početne vrednosti nakon 12 meseci terapije. Jedan od sekundarnih parametara efikasnosti je bila promena koncentracije serumskog feritina između početne vrednosti i četvrtog kvartala. Pri početnoj dozi od 10 mg/kg/dan, primena deferasiroks disperzibilnih tableta je dovela do smanjenja indikatora ukupne koncentracije gvožđa u organizmu. Prosečno, koncentracije gvožđa u jetri su se smanjile za 3,80 mg Fe/g mase suvog tkiva jetre kod pacijenata lečenih deferasiroks disperzibilnim tabletama (početna doza 10 mg/kg/dan) i porasle za 0,38 mg Fe/g mase suvog tkiva jetre kod pacijenata lečenih placebom ($p < 0,001$). Prosečno, koncentracija serumskog feritina je smanjena za 222,0 mikrograma/L kod pacijenata lečenih deferasiroks disperzibilnim tabletama (početna doza 10 mg/kg/dan) i povećana za 115 mikrograma/L kod pacijenata lečenih placebom ($p < 0,001$).

Evropska Agencija za lekove je odložila obavezu podnošenja rezultata ispitivanja sa lekom Exjade u jednoj ili više podgrupa pedijatrijske populacije u lečenju hroničnog preopterećenja gvoždem koje zahteva helacionu terapiju (videti odeljak 4.2 za informacije o primeni u pedijatrijskoj populaciji).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Deferasiroks (disperzibilna tableta) se resorbuje posle oralne primene sa medijanom vremena do postizanja maksimalne koncentracije u plazmi (t_{max}) oko 1,5 do 4 sata. Apsolutna bioraspoloživost (PIK) deferasiroksa (disperzibilna tableta) iznosi oko 70% u poređenju sa intravenskom dozom. Ukupna izloženost (PIK) bila je približno udvostručena kada se lek uzima zajedno sa doručkom bogatim mastima (sadržaj masti >50% kalorija) i za oko 50% kada se uzima zajedno sa standardnim doručkom. Bioraspoloživost (PIK) deferasiroksa bila je umereno povećana (približno 13-25%) kada se uzima 30 minuta pre obroka koji je sadržao normalan ili visok sadržaj masti.

Distribucija

Deferasiroks se u velikoj meri vezuje za proteine plazme (99%), i to skoro isključivo za serumski albumin, i ima mali volumen distribucije od oko 14 litara kod odraslih.

Biotransformacija

Glukuronidacija je glavni metabolički put deferasiroksa sa naknadnim izlučivanjem putem žuči. Verovatno je da se u crevima odvija dekonjugacija glukuronida i naknadna reapsorpcija (enterohepatička recirkulacija (engl. *enterohepatic recycling*)): u studiji kod zdravih dobrovoljaca, davanje holestiramina posle pojedinačne doze deferoksamina je dovela do smanjenja izloženosti (PIK) deferoksaminu za 45%.

Glukuronidacija deferasiroksa uglavnom se odvija pomoću UGT1A1, a u manjoj meri pomoću UGT1A3. Metabolizam deferasiroksa (oksidativni) koji je katalizovan CYP450 kod ljudi je izgleda neznatan (oko 8%). Nije opisana inhibicija metabolizma deferasiroksa hidroksiurejom *in vitro*.

Eliminacija

Deferasiroks i njegovi metaboliti se prvenstveno izlučuju putem stolice (84% doze). Izlučivanje deferasiroksa i njegovih metabolita putem bubrega je minimalno (8% doze). Prosečno poluvreme eliminacije ($t_{1/2}$) je u opsegu između 8 i 16 sati. Transporteri MRP2 i MXR (BCRP) su uključeni u izlučivanje deferasiroksa putem žuči.

Linearnost/nelinearnost

Vrednost C_{max} i PIK_{0-24h} deferasiroksa raste približno linearno sa porastom doze u uslovima ravnotežnog stanja. Posle ponovljene primene leka izloženost je porasla za faktor akumulacije od 1,3 do 2,3.

Karakteristike pacijenata

Pedijatrijski pacijenti

Ukupna izloženost adolescenata (12 do ≤17 godina) i dece (2 do <12 godina) u odnosu na deferasiroks posle pojedinačne i ponovljenih doza niža je nego kod odraslih pacijenata. Kod dece mlađe od 6 godina izloženost je bila za oko 50% niža nego kod odraslih. Ne očekuju se kliničke posledice pošto je doziranje individualno prilagođeno u zavisnosti od odgovora.

Pol

Osobe ženskog pola imaju nešto niži klirens deferasiroksa (za 17,5%) u odnosu na muškarce. Ne očekuju se kliničke posledice pošto je doziranje individualno prilagođeno u zavisnosti od odgovora.

Stariji pacijenti

Farmakokinetika deferasiroksa nije ispitivana kod starijih pacijenata (starosti 65 godina i starijih).

Poremećaj funkcije bubrega ili jetre

Farmakokinetika deferasiroksa nije ispitivana kod pacijenata sa poremećajem funkcije bubrega. Povećanje vrednosti transaminaza jetre do 5 puta u odnosu na gornju granicu normalne vrednosti nije uticalo na farmakokinetiku deferasiroksa.

U kliničkoj studiji sa pojedinačnom dozom od 20 mg/kg deferasiroks disperzibilnih tableta, prosečna izloženost je povećana za 16% kod ispitanika sa blagim poremećajem funkcije jetre (Child-Pugh Class A) i za 76% kod ispitanika sa umerenim poremećajem funkcije jetre (Child-Pugh Class B) u poređenju sa ispitanicima sa normalnom funkcijom jetre. Prosečna C_{max} deferasiroksa kod ispitanika sa blagim do umerenim poremećajem funkcije jetre je bila povećana za 22%. Izloženost je bila povećana 2,8 puta kod jednog ispitanika sa teškim poremećajem funkcije jetre (Child-Pugh Class C) (videti odeljke 4.2 i 4.4).

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci zasnovani na konvencionalnim studijama bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i karcinogenog potencijala nisu otkrili poseban rizik za ljude. Glavni nalazi bili su bubrežna toksičnost i zamućenje sočiva (katarakta). Slični nalazi zabeleženi su kod novorođenih i mladih životinja. Bubrežna toksičnost smatra se uglavnom posledicom gubitka gvožđa kod životinja koje prethodno nisu bile preopterećene gvožđem.

Testovi genotoksičnosti *in vitro* su bili negativni (Ames-ov test, test hromozomskih aberacija), dok je deferasiroks u letalnim dozama kod pacova koji nisu preopterećeni gvožđem prouzrokovao formaciju mikronukleusa *in vivo* u koštanoj srži, ali ne i u jetri. Ovakav efekat nije zabeležen kod pacova sa preopterećenjem gvožđem. Deferasiroks nije pokazao kancerogenost kada je davan pacovima tokom 2-godišnje studije i miševima sa transgenima p53+/-heterozigotnim tokom 6-mesečne studije.

Potencijalna reproduktivna toksičnost procenjena je kod pacova i kunića. Deferasiroks nije teratogen, ali izaziva povećanje učestalosti skeletnih varijacija i mrtvorodenih mladunaca pacova pri visokim dozama koje su bile veoma toksične za majke koje nisu bile preopterećene gvožđem. Deferasiroks nije izazvao druge efekte na fertilitet ili na reprodukciju.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

laktoza, monohidrat;
krospovidon tip A;
celuloza, mikrokristalna;
povidon K30;
natrijum-laurilsulfat;
silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
magnezijum-stearat.

6.2. Inkompatibilnost

Ne preporučuje se dispergovanje u pićima koja sadrže ugljendioksid ili u mleku zbog pravljenja pene i spore disperzije.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30 °C u originalnom pakovanju, radi zaštite od vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je PVC/PE/PVDC- aluminijumski blister, koji sadrži 7 disperzibilnih tableta.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 4 blistera (ukupno 28 disperzibilnih tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO NOVARTIS PHARMA SERVICES INC. BEOGRAD (NOVI BEOGRAD)
Omladinskih Brigada 90 A, Beograd-Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole:

Exjade, disperzibilna tableta, 28 x 125 mg: 515-01-01309-17-001

Exjade, disperzibilna tableta, 28 x 250 mg: 515-01-01311-17-001

Exjade, disperzibilna tableta, 28 x 500 mg: 515-01-01316-17-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole:

Exjade, disperzibilna tableta, 28 x 125 mg: 04.05.2007.

Exjade, disperzibilna tableta, 28 x 250 mg: 04.05.2007.

Exjade, disperzibilna tableta, 28 x 500 mg: 04.05.2007.

Datum poslednje obnove dozvole:

Exjade, disperzibilna tableta, 28 x 125 mg: 06.11.2017.

Exjade, disperzibilna tableta, 28 x 250 mg: 06.11.2017.

Exjade, disperzibilna tableta, 28 x 500 mg: 06.11.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Novembar, 2017.