SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Thaladef, 90 mg, film tablete
Thaladef, 360 mg, film tablete

INN: deferasiroks

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Thaladef, 90 mg, film tablete:
Jedna tableta sadrži 90 mg deferasiroksa.

Thaladef, 360 mg, film tablete:
Jedna tableta sadrži 360 mg deferasiroksa.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

90 mg tableta	27 mg laktoze, monohidrat
360 mg tableta	108 mg laktoze, monohidrat

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Thaladef, 90 mg, film tablete:
Žuta, ovalna, bikonveksna film tableta, zakošenih ivica sa utisnutim oznakama D na jednoj strani i 90 na drugoj strani.

Thaladef, 360 mg, film tablete:
Žuta, ovalna, bikonveksna film tableta, zakošenih ivica sa utisnutim oznakama D na jednoj strani i 360 na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Thaladef je indikovan za terapiju hroničnog preopterećenja gvožđem koje je nastalo kao posledica čestih transfuzija krvi (≥ 7 ml/kg/mesec koncentrovanih eritrocita) kod pacijenata sa beta talasemijom major, uzrasta od 6 godina i starijih.

Lek Thaladef je takođe indikovan za terapiju hroničnog preopterećenja gvožđem 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 gvožđem koje je nastalo kao posledica čestih transfuzija krvi (≥ 7 ml/kg/mesec koncentrovanih eritrocita) uzrasta od 2 do 5 godina,

- kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata sa beta talasemijom major sa preopterećenjem gvožđem koje je nastalo kao posledica povremenih transfuzija krvi (< 7 ml/kg/mesec koncentrovanih eritrocita) uzrasta od 2 godine i starijih,
- kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata sa drugim anemijama uzrasta od 2 godine i starijih.

Lek Thaladef je takođe indikovan za terapiju hroničnog preopterećenja gvožđem koje zahteva helacionu terapiju, kada je terapija deferoksaminom kontraindikovana ili neadekvatna, kod pacijenata uzrasta od 10 godina i starijih sa talasemijskim sindromima koji ne zavise od transfuzije.

4.2. Doziranje i način primene

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

Doziranje

Preopterećenje gvožđem 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 gvožđem (npr. 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 helacijom gvožđa je da se ukloni količina gvožđa primljena transfuzijom i ukoliko je to potrebno da se smanji postojeće opterećenje gvožđem.

Potreban je oprez tokom helacione terapije kako bi se smanjio rizik od prekomerne helacije kod svih pacijenata (videti odeljak 4.4).

Lekovi koji sadrže deferasiroks dostupni su na tržištu u obliku film tableta i disperzibilnih tableta pod različitim zaštićenim nazivima. Zbog različitih farmakokinetičkih profila, potrebna je 30% niža doza deferasiroks film tableta u poređenju sa deferasiroks disperzibilnim tabletama (videti odeljak 5.1).

Tabela 1 Preporučene doze za preopterećenje gvožđem koje je posledica transfuzija krvi

	Film tablete	**Transfuzije**		**Feritin u serumu**
Početna doza	**14 mg/kg/dan**	Posle 20 jedinica (oko 100 ml/kg) koncentrovanih eritrocita	ili	> 1000 mikrograma/l
Alternativna početna doza	21 mg/kg/dan	> 14 ml/kg/mesečno jedinica koncentrovanih eritrocita (približno > 4 jedinice/mesečno za odrasle)		
	7 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			

Praćenje		**Mesečno**
Ciljni opseg		**500-1000 mikrograma/l**
Koraci prilagođavanja (svakih 3-6 meseci)	**Povećanje** 3,5-7 mg/kg/dan Do 28 mg/kg/dan	> 2500 mikrograma/l
	Smanjenje 3,5-7 mg/kg/dan Kod pacijenata sa dozom >21 mg/kg/dan Kada je cilj postignut	< 2500 mikrograma/l 500-1000 mikrograma/l
Maksimalna doza	**28 mg/kg/dan**	
Razmotriti obustavu terapije		**< 500 mikrograma/l**

Početna doza
Preporučena početna dnevna doza leka Thaladef, film tablete je 14 mg/kg telesne mase.

Primena početne dnevne doze od 21 mg/kg deferasiroks film tableta se može razmotriti kod pacijenata kojima je potrebno smanjiti povišenu koncentraciju 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 7 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 Thaladef film tableta može se razmotriti trećina 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 Thaladef film tablete od 14 mg/kg/dan). Kada se ovo postigne u dnevnoj dozi manjoj od 14 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 koncentracije feritina u serumu određuju svakog meseca i da se, ako je potrebno, doza leka Thaladef prilagođava na svakih 3 do 6 meseci, na osnovu trenda promene koncentracije feritina u serumu. Prilagođavanje doze može biti postepeno, u koracima od 3,5 mg/kg do 7 mg/kg, a najvažnije je da se prilagodi odgovoru svakog pacijenta ponaosob, kao i terapijskom cilju (održavanje ili smanjenje opterećenja gvožđem). Kod pacijenata kod kojih nije postignuta adekvatna kontrola sa dozama od 21 mg/kg (npr. koncentracije feritina u serumu su stalno iznad 2500 mikrograma/l i koje ne pokazuju opadajući trend tokom vremena), mogu se razmotriti doze do 28 mg/kg. Trenutno su ograničeni dostupni podaci o efikasnosti i bezbednosti dugotrajne primene leka Thaladef 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 21 mg/kg i daljim povećanjem doze (do maksimalnih 28 mg/kg) se ne postigne zadovoljavajuća kontrola, trebalo bi razmotriti izmenu terapije. Ako se ne postigne zadovoljavajuća kontrola sa dozama iznad 21 mg/kg, terapiju ne treba nastavljati tako visokim dozama i kada god je moguće, treba

razmotriti izmenu terapije. Ne preporučuje se primena doza iznad 28 mg/kg, jer sa primenom ovih doza postoje samo ograničena iskustva (videti odeljak 5.1).

Kod pacijenata koji su lečeni dozama većim od 21 mg/kg, treba razmotriti smanjivanje doze u koracima od 3,5 mg/kg do 7 mg/kg, kada je postignuta kontrola (npr. koncentracije feritina u serumu su stalno ispod 2500 mikrograma/l i pokazuju opadajući trend tokom vremena). Kod pacijenata kod kojih je postignuta ciljna koncentracija feritina u serumu (obično između 500 i 1000 mikrograma/l), treba razmotriti smanjivanje doze u koracima od 3,5 mg/kg do 7 mg/kg da bi se održao ciljni opseg koncentracije feritina u serumu i da bi se smanjio rizik od prekomerne helacije. 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

Helacionu terapiju treba započeti samo kada postoji dokaz preopterećenja gvožđem (koncentracija gvožđa u jetri [engl. *liver iron concentration,* LIC] ≥ 5 mg Fe/g suvog tkiva jetre ili je koncentracija feritina u serumu konstantno preko 800 mikrograma/l). LIC je metoda koja se preferira kod određivanja preopterećenja gvožđem 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 (videti odeljak 4.4).

Lekovi koji sadrže deferasiroks dostupni su na tržištu u obliku film tableta i disperzibilnih tableta pod različitim zaštićenim nazivima. Zbog različitih farmakokinetičkih profila, potrebna je 30% niža doza deferasiroks film tableta u poređenju sa deferasiroks disperzibilnim tabletama (videti odeljak 5.1).

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

	Film tablete	**Koncentracija gvožđa u jetri (LIC)***		**Feritin u serumu**
Početna doza	**7 mg/kg/dan**	≥ 5 mg Fe/g suvog tkiva jetre	ili	> 800 mikrograma/l
Praćenje				**Mesečno**
Koraci prilagođavanja (svakih 3-6 meseci)	**Povećanje** 3,5-7 mg/kg/dan	≥ 7 mg Fe/g suvog tkiva jetre	ili	> 2000 mikrograma/l
	Smanjenje 3,5-7 mg/kg/dan	< 7 mg Fe/g suvog tkiva jetre	ili	≤ 2000 mikrograma/l
Maksimalna doza	**14 mg/kg/dan** Za odrasle			
	7 mg/kg/dan Za pedijatrijske pacijente			≤ 2000 mikrograma/l
	7 mg/kg/dan Za odrasle i za pedijatrijske pacijente	Nije procenjeno i		
Obustava terapije		**< 3 mg Fe/g suvog tkiva jetre**	ili	**< 300 mikrograma/l**
Ponovno		**Ne preporučuje se**		

započinjanje terapije

*LIC (engl. *liver iron concentration*) je preferirana metoda za određivanje prepoterećenja gvožđem.

Početna doza
Preporučena početna dnevna doza leka Thaladef, film tablete kod pacijenata sa talasemijskim sindromima koji ne zavise od transfuzije krvi je 7 mg/kg telesne mase.

Prilagođavanje doze
Preporučuje se da se prati koncentracija feritina u serumu svakog meseca da bi se procenio odgovor pacijenta na terapiju i da bi se smanjio rizik od prekomerne helacije (videti odeljak 4.4). Nakon svakih 3 do 6 meseci terapije, potrebno je razmotriti mogućnost povećanja doze postepeno u koracima od 3,5 mg/kg do 7 mg/kg, ukoliko je LIC ≥ 7 mg Fe/g suvog tkiva jetre ili ukoliko je koncentracija feritina u serumu konstantno preko 2000 mikrograma/l i ne pokazuje opadajući trend tokom vremena, a pacijent dobro podnosi lek. Ne preporučuje se primena doza iznad 14 mg/kg, s obzirom na to da nema iskustva sa primenom ovih doza kod pacijenata sa talasemijskim sindromima koji ne zavise od transfuzije krvi.

Kod pedijatrijskih i odraslih pacijenata kod kojih koncentracija LIC nije utvrđena i kod kojih je koncentracija feritina u serumu ≤ 2000 mikrograma/l, doza ne sme da pređe 7 mg/kg.

Kod pacijenata kod kojih se doza poveća na > 7 mg/kg, preporučuje se smanjenje doze na 7 mg/kg ili manje kada je LIC < 7 mg Fe/g suvog tkiva jetre ili je koncentracija feritina u serumu ≤ 2000 mikrograma/l.

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

<u>*Posebne populacije pacijenata*</u>

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 prilagođavanje doze.

Pedijatrijska populacija
Preopterećenje gvožđem koje je posledica transfuzija krvi:
Preporučene doze za pedijatrijske pacijente uzrasta od 2 do 17 godina sa preopterećenjem gvožđem koje je posledica transfuzija krvi iste su kao i za odrasle pacijente (videti odeljak 4.2). Preporučuje se praćenje koncentracija feritina u serumu svakog meseca da bi se procenio odgovor pacijenta na terapiju i da bi se smanjio rizik od prekomerne helacije (videti odeljak 4.4). 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 gvožđem 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 veće 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 koji ne zavise od transfuzija krvi, doza ne sme biti veća od 7 mg/kg. Kod ovih pacijenata, od velike važnosti je pažljivo praćenje LIC i koncentracije feritina u serumu kako bi se izbegla prekomerna helacija (videti odeljak 4.4). Osim mesečnog određivanja feritina u serumu, LIC je potrebno pratiti svaka tri meseca kada je koncentracija feritina u serumu ≤ 800 mikrograma/l.

Deca od rođenja do 23 meseca:

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

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega
Deferasiroks nije ispitivan kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega i kontraindikovan je kod pacijenata sa procenjenim klirensom kreatinina < 60 ml/min (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre
Deferasiroks se ne preporučuje kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* klasa C). Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* klasa B), doza treba da bude značajno smanjena sa naknadnim postepenim povećanjem doze do 50% (videti odeljak 4.4 i 5.2) i lek Thaladef 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 upotrebu.

Lek Thaladef, film tableta mora da se proguta cela sa malo vode. Pacijenti koji ne mogu da progutaju celu tabletu, mogu da izmrve film tabletu i lek uzmu tako što će celu dozu leka posuti po mekoj hrani npr. jogurt ili sok od jabuke (pire od jabuke). Doza se mora uzeti odmah u celosti i ne sme se čuvati za kasnije.
Film tablete treba uzeti jednom dnevno, po mogućstvu svakoga dana u isto vreme i mogu se uzeti na prazan stomak ili sa lakim obrokom (videti odeljke 4.5 i 5.2).

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih 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 koncentracijama kreatinina u serumu u granicama normalnih vrednosti za određeni uzrast.

Tokom kliničkih studija, povećanje koncentracije kreatinina u serumu za > 33% u ≥ 2 uzastopna slučaja, ponekad iznad gornje granice normalnih vrednosti, javio se kod oko 36% pacijenata. Ovi porasti su bili dozno zavisni. Kod oko dve trećine pacijenata povišene koncentracije kreatinina u serumu su se vratile na nivo ispod 33%, bez prilagođavanja doze. Kod preostale trećine pacijenata povećane koncentracije kreatinina u serumu nisu imale promenu smanjenjem doze ili obustavom leka. U nekim slučajevima, samo stabilizacija koncentracija kreatinina u serumu 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 povećanja koncentracije kreatinina u serumu nisu razjašnjeni. Treba obratiti posebnu pažnju na praćenje koncentracije kreatinina u serumu 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 u vezi sa bubrezima pri primeni doza leka

Thaladef, disperzibilnih tableta većih od 30 mg/kg, ne može se isključiti povećani rizik od neželjenih događaja u vezi sa bubrezima kada se doza leka Thaladef, film tableta poveća iznad 21 mg/kg.

Preporučuje se procena kreatinina u serumu dva puta pre započinjanja terapije. **Kreatinin u serumu, klirens kreatinina** (procenjen prema *Cockcroft-Gault*-u ili MDRD formuli kod odraslih i *Schwartz*-ovoj formuli kod dece) i/ili koncentraciju cistatina C u plazmi **treba pratiti pre terapije, jednom nedeljno tokom prvog meseca nakon početka terapije ili modifikacije terapije lekom Thaladef (uključujući i zamenu formulacije) i jednom mesečno posle toga.** Pacijenti sa ranijim 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 Thaladef kod pacijenata kod kojih se javi metabolička acidoza.

Nakon stavljanja leka u promet, kod pacijenata lečenih deferasiroksom, uglavnom dece, bili su prijavljeni slučajevi teških oblika bubrežne tubulopatije (kao što je Fankonijev sindrom) i insuficijencije bubrega povezani sa promenama svesti u sklopu hiperamonemične encefalopatije. Preporučuje se razmatranje hiperamonemične encefalopatije i merenje koncentracije amonijaka kod pacijenata kod kojih dođe do neobjašnjivih promena mentalnog stanja tokom terapije deferasiroksom.

Tabela 3 Prilagođavanje doze i obustava terapije kod praćenja bubrežne funkcije

	Kreatinin u serumu		**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) - U nastavku terapije	Nedeljno Mesečno	i i	Nedeljno Mesečno
Smanjenje dnevne doze za 7 mg/kg/dan (formulacija film tableta), *ako su navedeni bubrežni parametri zabeleženi tokom **dve** uzastopne posete i ne mogu se povezati sa drugim uzrocima*			
Odrasli pacijenti Pedijatrijski pacijenti	> 33% iznad preterapijskog proseka > vrednosti GGN** koje odgovaraju uzrastu	i i/ili	Opadanje <DGN* (<90 ml/min) 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 koncentracijama 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 Thaladef.

Pacijente bi trebalo uputiti kod nefrologa i razmotriti dodatna specijalistička ispitivanja (poput biopsije bubrega), ukoliko se uprkos smanjenju doze ili prekidu terapije pojavi sledeće:
• kreatinin u serumu ostaje značajno povećan 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. Nakon stavljanja leka u promet prijavljeni su slučajevi insuficijencije jetre, od kojih su neki bili sa smrtnim ishodom. Kod pacijenata lečenih deferasiroksom, naročito kod dece, može doći do teških oblika povezanih sa promenama svesti u okviru hiperamonemične encefalopatije. Preporučuje se razmatranje hiperamonemične encefalopatije i merenje koncentracije amonijaka kod pacijenata kod kojih dođe do neobjašnjivih promena mentalnog stanja tokom terapije lekom Thaladef. Potrebno je paziti na održavanje odgovarajuće hidratacije kod pacijenata kod kojih dođe do deplecije volumena (npr. usled dijareje ili povraćanja), naročito kod dece s akutnom bolešću. Najviše izveštaja o insufucijenciji jetre se odnosilo na pacijente sa značajnim komorbiditetima uključujući prethodno postojeća hronična oboljenja jetre (uključujući cirozu jetre i hepatitis C) i višestruko otkazivanje organa. 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 Thaladef se mora obustaviti ukoliko postoji uporan i progresivan rast vrednosti transaminaza u serumu koji se ne može pripisati drugim uzrocima. Kada se definitivno utvrdi uzrok poremećaja vrednosti testova funkcije jetre ili kada se iste vrate na normalne vrednosti, uz oprez se može razmotriti ponovno započinjanje terapije sa manjim dozama leka koje se mogu postepeno povećavati.

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

Tabela 4 Sažetak preporuka za praćenje bezbednosti leka:

Test	**Učestalost**
Kreatinin u serumu	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 kalijuma, fosfata, magnezijuma ili urata u serumu, 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 deferasiroksa može biti ograničena i inferiorna u odnosu na rizik. Kao posledica toga, ne preporučuje se terapija deferasiroksom 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 ne zavisi od transfuzija krvi su veoma ograničeni (videti odeljak 5.1). Zato je potrebno pažljivo pratiti terapiju deferasiroksom u pedijatrijskoj populaciji kako bi se otkrile neželjene reakcije i pratilo preopterećenje gvožđem. Osim toga, pre primene leka Thaladef u terapiji dece sa talasemijom koja ne zavisi od transfuzija krvi, kod kojih je došlo do teškog preopterećenja gvožđem, 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 mali broj trombocita. Lekari i pacijenti treba da budu oprezni zbog znakova i simptoma gastrointestinalnih ulceracija i hemoragija tokom terapije lekom Thaladef. U slučaju gastrointestinalnih ulceracija ili hemoragije, primenu leka Thaladef treba odmah prekinuti i započeti dodatnu procenu i terapiju. Treba biti oprezan kod pacijenata koji uzimaju lek Thaladef u kombinaciji sa lekovima koji 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/mm^3 (50 x 10^9/l) (videti odeljak 4.5).

Poremećaji kože
U toku terapije lekom Thaladef 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 manjim dozama koje bi se postepeno povećavale. U teškim slučajevima lek se ponovo može uvesti u kombinaciji sa kratkotrajnom terapijom oralnim kortikosteroidima. Zabeležene su teške neželjene reakcije kože uključujući *Stevens-Johnson*-ov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i reakcije na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) koje mogu biti životno ugrožavajuće ili sa smrtnim ishodom. Ako se sumnja na bilo koju tešku neželjenu reakciju kože, primenu leka Thaladef treba odmah prekinuti i ne sme se ponovno započeti. Kada se lek propisuje, potrebno je posavetovati pacijente o znacima i simptomima teških neželjenih reakcija kože i pažljivo ih pratiti.

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 Thaladef 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 preporučuje 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 Thaladef u nastanku ili pogoršanju ovih pojava. Terapiju lekom Thaladef treba prekinuti kod pacijenata kod kojih se pojavi nerazjašnjena citopenija.

Ostala upozorenja
Preporučuje se praćenje koncentracije feritina u serumu jednom mesečno kako bi se procenio odgovor pacijenta na terapiju i da bi se izbegla prekomerna helacija (videti odeljak 4.2). Preporučuje se smanjenje doze ili praćenje funkcije bubrega i jetre i koncentracije feritina u serumu tokom perioda terapije visokim dozama i kada su koncentracije feritina u serumu blizu ciljnog opsega. Ukoliko se koncentracija feritina u serumu konstantno smanjuje ispod 500 mikrograma/l (kod preopterećenja gvožđem koje je posledica transfuzije krvi) ili ispod 300 mikrograma/l (kod talasemijskih sindroma koji ne zavise od transfuzija krvi), potrebno je razmotriti prekid terapije.

Rezultate testova kreatinina u serumu, feritina i transaminaza u serumu 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 gvožđem kao posledice transfuzija 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 preopterećenja gvožđem. Zbog toga se kod pacijenata na dugotrajnoj terapiji lekom Thaladef mora kontrolisati funkcija srca.

Lek Thaladef sadrži laktozu i natrijum

Laktoza
Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ne smeju da uzimaju ovaj lek.

Natrijum
Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po tableti, odnosno suštinski je “bez natrijuma”.

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
C_{max} deferasiroks film tableta je povećan (za 29%) kada se uzimaju zajedno sa hranom koja ima visok sadržaj masti. Lek Thaladef, film tablete može da se uzima ili na prazan stomak ili sa lakim obrokom, po mogućnosti svakog dana u isto vreme (videti odeljke 4.2 i 5.2).

Lekovi koji mogu da smanje sistemsku izloženost leku Thaladef
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/dan) dovela je do smanjenja izloženosti deferasiroksu za 44% (90% CI: 37%-51%). Zbog toga, istovremena primena leka Thaladef i snažnog UGT induktora (npr. rifampicin, karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, ritonavir) može dovesti do smanjenja

efikasnosti leka Thaladef. Treba pratiti koncentraciju feritina u serumu kod pacijenta za vreme i posle istovremene primene i prilagođavati dozu leka Thaladef, ukoliko je potrebno.

Holestiramin je značajno smanjio izloženost deferasiroksu u mehanističkoj studiji (engl. *mechanistic study*) sprovedenoj radi određivanja stepena enterohepatične recirkulacije (engl. *mechanistic study*) (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) dovela je do smanjenja izloženosti midazolamu za 17% (90% CI: 8% - 26%). U kliničkim okolnostima, ovaj uticaj 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 CYP2C8, datog u pojedinačnoj dozi od 0,5 mg, došlo je do povećanja vrednosti AUC repaglinida oko 2,3 puta (90% CI [2,03-2,63]) i C_{max} 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 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 CYP1A2 (pojedinačna doza od 120 mg) došlo je do povećanja vrednosti AUC 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 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 koji 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.

Istovremena primena deferasiroksa i busulfana imala je za posledicu povećanje izloženosti busulfanu (AUC), ali mehanizam interakcije nije jasan. Ako je moguće, potrebno je proceniti farmakokinetiku (AUC, klirens) test doze busulfana kako bi se omogućilo prilagođavanje doze.

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 Thaladef u trudnoći osim ukoliko je to zaista neophodno.

Lek Thaladef 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 Thaladef.

Dojenje
Studije na životinjama pokazuju 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 majčino mleko. Dojenje se ne preporučuje tokom uzimanja leka Thaladef.

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

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Deferasiroks ima minimalni uticaj na sposobnost upravljanja vozilima 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 kliničkim studijama 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 koncentracije kreatinina u serumu javio se kod oko 36% pacijenata, mada je kod većine ostao u normalnom opsegu. Smanjenja u srednjoj vrednosti klirensa kreatinina zabeležena su i kod pedijatrijskih i kod odraslih pacijenata sa beta talasemijom i preopterećenjem gvožđem tokom prve godine terapije, ali postoji dokaz da se 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).

Teške neželjene reakcije kože na lek (engl. *Severe cutaneous adverse reactions,* SCAR) uključujući *Stevens-Johnson*-ov sindrom (engl. *Stevens-Johnson syndrome,* SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (engl. *toxic epidermal necrolysis,* TEN) i reakcije na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), zabeležene su tokom upotrebe leka Thaladef (videti odeljak 4.4).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija
Neželjene reakcije su rangirane prema sledećoj konvenciji: veoma često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 do < 1/10), povremeno (≥ 1/1000 do < 1/100); retko (≥ 1/10000 do < 1/1000); veoma retko (< 1/10000), nepoznato (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	
Nepoznato:	Pancitopenija[1], trombocitopenija[1], pogoršana anemija[1], neutropenija[1]

Poremećaji imunskog sistema	
Nepoznato:	Reakcije preosetljivosti (uključujući anafilaktičke reakcije i angioedem)[1]
Poremećaji metabolizma i ishrane	
Nepoznato:	Metabolička acidoza[1]
Psihijatrijski poremećaji	
Povremeno:	Anksioznost, poremećaj sna
Poremećaji nervnog sistema	
Često:	Glavobolja
Povremeno:	Vrtoglavica
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
Nepoznato:	Gastrointestinalna perforacija[1], akutni pankreatitis[1]
Hepatobilijarni poremećaji	
Često:	Porast vrednosti transaminaza
Povremeno:	Hepatitis, holelitijaza
Nepoznato:	Insuficijencija jetre[1, 2]
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Često:	Osip, svrab
Povremeno:	Poremećaj pigmentacije
Retko:	Reakcije na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)
Nepoznato:	*Stevens-Johnson*-ov sindrom[1], hipersenzitivni vaskulitis[1], urtikarija[1], multiformni eritem[1], alopecija[1], toksična epidermalna nekroliza (TEN)[1]
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	
Veoma često:	Porast koncentracije kreatinina u krvi
Često:	Proteinurija
Povremeno:	Poremećaj renalnih tubula[2] (stečeni Fankonijev sindrom), glikozurija
Nepoznato:	Akutna bubrežna insuficijencija[1, 2], 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 spontanih prijava za koje nije uvek moguće pouzdano utvrditi učestalost ili uzročnu povezanost sa izloženošću leku.
[2] Bili su prijavljeni teški oblici povezani sa promenama svesti u okviru hiperamonemične encefalopatije.

Opis odabranih neželjenih reakcija

Žučni konkrementi i poremećaji žučnih puteva su zabeleženi kod oko 2% pacijenata. Porast vrednosti transaminaza jetre prijavljen je kao neželjena reakcija 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 (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 terapija drugim 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 gvožđem koje je posledica transfuzija krvi
U retrospektivnoj meta analizi sprovedenoj kod 2102 odrasla i pedijatrijska pacijenta sa beta talasemijom i preopterećenjem gvožđem usled transfuzija krvi lečenih deferasiroks disperzibilnim tabletama u okviru dve randomizovane i četiri otvorene kliničke studije u trajanju do pet godina, primećeno je smanjenje srednje vrednosti klirensa kreatinina 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 gvožđem (disperzibilne tablete u dozi od 10 mg/kg/dan), najčešći neželjeni događaji povezani sa primenom leka su bili 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

Rani znaci akutnog predoziranja su digestivne reakcije kao što je abdominalni bol, dijareja, mučnina i povraćanje. Prijavljeni su poremećaji jetre i bubrega uključujući slučajeve povišenih vrednosti enzima jetre i kreatinina sa povratkom na normalne vrednosti po prestanku terapije. Pogrešno primenjena pojedinačna doza od 90 mg/kg dovela je do Fankonijevog sindroma koji se povukao posle terapije.

Ne postoji specifični antidot za deferasiroks. Može biti indikovana standardna procedura za lečenje predoziranja kao i simptomatska terapija, prema medicinskoj potrebi.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: svi ostali terapijski proizvodi; 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 u odnosu 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.

Farmakodinamsko dejstvo

U ispitivanju metaboličke ravnoteže gvožđa kod odraslih osoba sa talasemijom kod kojih je došlo do preopterećenja gvožđem, 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 (niže navedeno kao „deferasiroks“). U poređenju sa deferasiroks disperzibilnim tabletama, doza deferasiroks film tableta je 30% niža od doze deferasiroks disperzibilnih tableta, zaokruženo na najbližu celu tabletu (videti odeljak 5.2).

Deferasiroks je ispitivan kod 411 odraslih pacijenata (uzrasta ≥ 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 [MDS], *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, dovela je do smanjenja pokazatelja ukupnog 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 feritin u serumu 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 gvožđem 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 feritin u serumu i da dovedu do ravnoteže ukupnog gvožđa kod pacijenata koji ne dobijaju često transfuzije ili dobijaju eksangvinotransfuzije. Feritin u serumu, procenjen na osnovu mesečnog praćenja, odražava promene koncentracije gvožđa u jetri što ukazuje na to da se trend promene koncentracija feritina u serumu 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 koncentraciju 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 neinferiornost 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 neinferiornosti. 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 neinferiornost 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 doze deferoksamina). Za deferasiroks film tablete može se razmotriti odnos doza 3:1 (tj. doza deferasiroks film tableta koja iznosi trećinu brojčane vrednosti doze deferoksamina). Međutim, ta preporuka o doziranju nije proverena prospektivnim 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.

Randomizovana, placebom kontrolisana studija sprovedena je kod 225 pacijenata sa MDS (rizik Mali/Int-1) i preopterećenjem gvožđem koje je posledica transfuzija. Rezultati studije ukazuju na pozitivan uticaj deferasiroksa na preživljavanje bez događaja (engl. *event-free survival*, EFS, kompozitni ishod uključujući kardiološke događaje bez smrtnog ishoda ili događaje u vezi jetre) i koncentracija feritina u serumu. Bezbednosni profil bio je u skladu sa prethodnim studijama kod odraslih pacijenata sa MDS.

U 5-ogodišnjoj opservacionoj studiji, u kojoj je 267 dece uzrasta od 2 do 6 godina (u trenutku uključivanja) sa transfuzionom hemosiderozom primalo deferasiroks, nije bilo klinički značajnih razlika u bezbednosnom profilu i profilu podnošljivosti leka Thaladef kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 2 do 6 godina u poređenju sa opštom populacijom odraslih i starijom pedijatrijskom populacijom, uključujući porast koncentracije kreatinina u serumu 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-aminostransferaze (AST) prijavljivani su kod 20,0%, odnosno 8,3% od 145 pacijenata koji su završili studiju.

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

Otvorena studija sa randomizacijom 1:1 sprovedena je kod 224 pedijatrijska pacijenta uzrasta od 2 do < 18 godina sa anemijom koja zavisi od transfuzija i preopterećenjem gvožđem kako bi se procenila komolijansa, efikasnost i bezbednost deferasiroksa u formulaciji granula u poređenju sa formulacijom disperzibilnih tableta. Većina pacijenata (142; 63,4%) u studiji imala je beta talasemiju major, 108 (48,2%) pacijenta prethodno nije primalo terapiju helatorima gvožđa (engl. *iron chelation therapy*, ICT) (medijana uzrasta 2 godine; 92,6% u uzrastu od 2 do < 10 godina) i 116 (51,8%) pacijenata je prethodno primalo ICT (medijana uzrasta 7,5 godina; 71,6% u uzrastu od 2 do < 10 godina) od kojih je 68,1% prethodno primalo deferasiroks. U primarnoj analizi sprovedenoj nakon 24 nedelje lečenja kod pacijenata koji prethodno nisu primali ICT, stopa pridržavanja bila je 84,26% u grupi koja je primala deferasiroks disperzibilne tablete i 86,84% u grupi koja je primala deferasiroks granule, bez statistički značajne razlike. Slično tome, nije bilo statistički značajne razlike u srednjoj vrednosti promena serumskog feritina (SF) od početne vrednosti između dve grupe (-171,52 mikrogram/l [95% CI: -517,40; 174,36] za disperzibilne tablete [engl. *dispersible tablets*, DT] i 4,84 mikrogram/l [95% CI: -333,58; 343,27] za formulaciju granula, razlika između srednjih vrednosti

[granule – DT] 176,36 µg/l [95% CI: -129,00, 481,72], dvostrana p-vrednost = 0,25). Zaključak ispitivanja bio je da nema razlika u pridržavanju lečenja i efikasnosti između grupe koja je primala deferasiroks granule i grupe koja je primala deferasiroks disperzibilne tablete u različitim vremenskim tačkama (24 i 48 nedelja). Bezbednosni profil bio je, sveukupno gledano, uporediv između formulacija granula i disperzibilnih tableta.

Kod pacijenata sa talasemijskim sindromima koji ne zavise od transfuzija krvi i preopterećenjem gvožđem, lečenje deferasiroks disperzibilnim tabletama je procenjivano 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 praćenja efikasnosti je bila promena u koncentraciji gvožđa u jetri (LIC) od početne vrednosti nakon 12 meseci terapije. Jedan od sekundarnih parametara praćenja efikasnosti je bila promena koncentracije feritina u serumu između početne vrednosti i četvrtog kvartala. Pri početnoj dozi od 10 mg/kg/dan, primena deferasiroks disperzibilnih tableta je dovela do smanjenja indikatora ukupnog 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 feritina u serumu 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 ($p < 0,001$).

5.2. Farmakokinetički podaci

Deferasiroks film tablete pokazuju veću bioraspoloživost u poređenju sa formulacijom deferasiroks, disperzibilne tablete. Nakon prilagođavanja jačine, formulacija film tableta (jačine 360 mg) ekvivalentna je formulaciji disperzibilnih tableta (jačine 500 mg) u odnosu na srednju vrednost AUC u stanju gladovanja. C_{max} je povećan za 30% (90% CI: 20,3% - 40,0%); međutim, analiza kliničkog izlaganja/odgovora nije pokazala dokaz o klinički značajnim događajima takvog povećanja.

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 (AUC) deferasiroksa (disperzibilna tableta) iznosi oko 70% u poređenju sa intravenskom dozom. Apsolutna bioraspoloživost formulacije film tableta nije utvrđena. Bioraspoloživost deferasiroks film tableta bila je 36% veća od bioraspoloživosti disperzibilnih tableta.

Studija uticaja hrane obuhvatala je primenu film tableta kod zdravih dobrovoljaca u stanju gladovanja, sa obrocima sa niskim sadržajem masti (sadržaj masti < 10% kalorija) ili obrocima sa visokim sadržajem masti (sadržaj masti > 50% kalorija) i pokazala je da su AUC i C_{max} blago smanjeni nakon obroka sa niskim sadržajem masti (za 11% i 16%). Nakon obroka sa visokim sadržajem masti, AUC i C_{max} su bili povećani (za 18% i 29%). Povećanja C_{max} koja su posledica promene formulacije leka i uzimanja obroka sa niskim sadržajem masti mogu biti aditivna pa se preporučuje da se film tablete uzimaju ili na prazan stomak ili uz lagan obrok.

Distribucija
Deferasiroks se u velikoj meri vezuje za proteine plazme (99%) i to skoro isključivo za albumin u serumu, 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): u studiji kod zdravih dobrovoljaca, davanje holestiramina posle pojedinačne doze deferoksamina je dovela do smanjenja izloženosti (AUC) 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 *in vitro* inhibicija metabolizma deferasiroksa hidroksiureom.

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 AUC_{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.

Posebne populacije pacijenata

Pedijatrijski pacijenti
Ukupna izloženost adolescenata (uzrasta 12 do ≤ 17 godina) i dece (uzrasta 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).

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre
Farmakokinetika deferasiroksa nije ispitivana kod pacijenata sa oštećenjem 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 oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* klasa A) i za 76% kod ispitanika sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* klasa B) u poređenju sa ispitanicima sa normalnom funkcijom jetre. Prosečna C_{max} deferasiroksa kod ispitanika sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre je bila povećana za 22%. Izloženost je bila povećana 2,8 puta kod jednog ispitanika sa teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* klasa 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 karcinogenost 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 mrtvorođenih mladunaca pacova pri visokim dozama koje su bile veoma toksične za majke koje nisu bile preopterećene gvožđem. Deferasiroks nije izazvao druge uticaje na plodnost ili na reprodukciju.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:
celuloza, mikrokristalna (E 460);
kroskarmeloza-natrijum;
hidroksipropilceluloza, niskosupstituisana (E463);
poloksamer 188;
povidon K 30;
laktoza, monohidrat;
silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni (E 551);
natrijum-stearilfumarat;
ricinusovo ulje, hidrogenizovano.

Film (obloga) tablete:
Opadry Yellow 03H520019:
HPMC 2910/Hipromeloza (E464);
Titan-dioksid (E171);
Propilenglikol (E1520);
Talk (E553b);
Gvožđe (III)-oksid, žuti (E172).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je PVC/PE/PVDC-aluminijum blister koji sadrži 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 3 blistera (ukupno 30 film 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

PHARMAS D.O.O. BEOGRAD
Viline vode bb, Beograd-Palilula

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

Broj prve dozvole:
Thaladef, film tablete, 30 x 90 mg: 000461933 2023
Thaladef, film tablete, 30 x 360 mg: 000461242 2023

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

Datum prve dozvole: 27.01.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Januar, 2026.