

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

ZILART 125 mg tablete za oralnu suspenziju
ZILART 250 mg tablete za oralnu suspenziju
ZILART 500 mg tablete za oralnu suspenziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

ZILART 125 mg tablete za oralnu suspenziju

Svaka tableta za oralnu suspenziju sadrži 125 mg deferasiroksa.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Svaka tableta za oralnu suspenziju sadrži 109,82 mg laktoze hidrata.

ZILART 250 mg tablete za oralnu suspenziju

Svaka tableta za oralnu suspenziju sadrži 250 mg deferasiroksa.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Svaka tableta za oralnu suspenziju sadrži 219,63 mg laktoze hidrata.

ZILART 500 mg tablete za oralnu suspenziju

Svaka tableta za oralnu suspenziju sadrži 500 mg deferasiroksa.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Svaka tableta za oralnu suspenziju sadrži 439,25 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta za oralnu suspenziju

ZILART 125 mg tablete za oralnu suspenziju

Bjelkaste, okrugle, plosnate tablete ukošenih rubova, približne dimenzije tablete 12 mm x 3,7 mm, s otisnutom oznakom „D“ na vrhu i „125“ na dnu jedne strane i bez oznake na drugoj strani.

ZILART 250 mg tablete za oralnu suspenziju

Bjelkaste, okrugle, plosnate tablete ukošenih rubova, približne dimenzije tablete 15 mm x 4,7 mm, s otisnutom oznakom „D“ na vrhu i „250“ na dnu jedne strane i bez oznake na drugoj strani.

ZILART 500 mg tablete za oralnu suspenziju

Bjelkaste, okrugle, plosnate tablete ukošenih rubova, približne dimenzije tablete 20 mm x 5,4 mm, s otisnutom oznakom „D“ na vrhu i „500“ na dnu jedne strane i bez oznake na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

ZILART je indiciran za liječenje kroničnog preopterećenja željezom zbog čestih transfuzija krvi (≥ 7 ml/kg/mjesec koncentrata eritrocita) u bolesnika s beta-talasemijom major u dobi od 6 godina i starijih.

ZILART je također indiciran za liječenje kroničnog preopterećenja željezom zbog transfuzija krvi kada je terapija deferoksaminom kontraindicirana ili neodgovarajuća u sljedećim skupinama bolesnika:

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

ZILART je također indiciran za liječenje kroničnog preopterećenja željezom koje zahtijeva terapiju kelatorima željeza kad je terapija deferoksaminom kontraindicirana ili neodgovarajuća za bolesnike u dobi od 10 godina i starije sa sindromima talasemije neovisnim o transfuziji.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom ZILART mora započeti i dalje pratiti liječnik iskusan u liječenju kroničnog preopterećenja željezom.

Doziranje

Preopterećenje željezom izazvano transfuzijama

Preporučuje se započeti liječenje nakon transfuzije od približno 20 jedinica (oko 100 ml/kg) koncentrata eritrocita (KE) ili kada na temelju kliničkog praćenja postoji dokaz kroničnog preopterećenja željezom (npr. serumski feritin > 1000 $\mu\text{g/l}$). Doze (u mg/kg) se moraju izračunati i zaokružiti do najbliže doze cijele tablete.

Cilj terapije, koja se sastoji od keliranja željeza, je ukloniti količinu željeza primljenu transfuzijom i, po potrebi, smanjiti postojeće opterećenje željezom.

U slučaju prelaska s filmom obloženih tableta na tablete za oralnu suspenziju, doza tableta za oralnu suspenziju treba biti 40% viša od doze filmom obloženih tableta, zaokruženo na najbližu cijelu tabletu.

Odgovarajuće doze za obje formulacije lijeka prikazane su u tablici u nastavku.

Tablica 1 Preporučene doze za preopterećenje željezom izazvano transfuzijama

	Filmom obložene tablete	Tablete za oralnu suspenziju	Transfuzije	Serumski feritin
Početna doza	14 mg/kg/dan	20 mg/kg/dan	Nakon 20 jedinica (oko 100 ml/kg) KE-a	ili >1000 µg/l
Druge moguće početne doze	21 mg/kg/dan	30 mg/kg/dan	>14 ml/kg/mjesec KE-a (otprilike >4 jedinice/mjesec za odraslu osobu)	
	7 mg/kg/dan	10 mg/kg/dan	<7 ml/kg/mjesec KE-a (otprilike <2 jedinice/mjesec za odraslu osobu)	
Za bolesnike dobro održavane na deferoksaminu	Jedna trećina doze deferoksamina	Polovica doze deferoksamina		
Praćenje				Mjesečno
Ciljni raspon				500-1000 µg/l
Koraci u prilagodbi doze (svakih 3-6 mjeseci)	Povećanje 3,5 - 7 mg/kg/dan Do 28 mg/kg/dan	5-10 mg/kg/dan Do 40 mg/kg/dan		>2500 µg/l
	Smanjenje 3,5 - 7 mg/kg/dan U bolesnika liječenih dozama >21 mg/kg/dan - Kada se postigne cilj	5-10 mg/kg/dan U bolesnika liječenih dozama >30 mg/kg/dan		<2500 µg/l
Maksimalna doza	28 mg/kg/dan	40 mg/kg/dan		500-1000 µg/l
Razmatranje prekida				<500 µg/l

Početna doza

Preporučena početna dnevna doza ZILART tableta za oralnu suspenziju je 20 mg/kg tjelesne težine.

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

Početna dnevna doza od 10 mg/kg može se razmotriti u bolesnika u kojih ne treba snižavati razine željeza u tijelu, a koji također primaju manje od 7 ml/kg/mjesec koncentrata eritrocita (približno <2 jedinice/mjesec za odraslog). Mora se pratiti odgovor bolesnika i razmotriti povišenje doze ako se ne postigne dovoljna djelotvornost (vidjeti dio 5.1).

U bolesnika u kojih je dobra regulacija već postignuta liječenjem deferoksaminom početna doza ZILART tableta za oralnu suspenziju može iznositi polovicu brojčane vrijednosti doze deferoksamina (npr. bolesnik koji prima 40 mg/kg/dan deferoksamina tijekom 5 dana na tjedan (ili ekvivalentno), može se prebaciti na početnu dnevnu dozu ZILART tableta za oralnu suspenziju od 20 mg/kg/dan). Kada to rezultira dnevnom dozom manjom od 20 mg/kg tjelesne težine, mora se pratiti odgovor bolesnika i razmotriti povećanje doze ako se ne postigne dovoljna djelotvornost (vidjeti dio 5.1).

Prilagodba doze

Preporučuje se pratiti vrijednost serumskog feritina svaki mjesec i, ukoliko je potrebno, dozu lijeka ZILART prilagođavati svakih 3 do 6 mjeseci, ovisno o trendovima kretanja serumskog feritina. Prilagodbe doze, ako je potrebno, se mogu provoditi u koracima po 5 do 10 mg/kg vodeći računa o individualnom odgovoru bolesnika i terapijskim ciljevima (održavanje ili smanjenje opterećenja željezom). U bolesnika neodgovarajuće kontroliranih dozama od 30 mg/kg (tj. razine feritina u serumu su stalno iznad 2500 µg/l i ne pokazuju trend opadanja tijekom vremena) može se razmotriti primjena doza do 40 mg/kg. Trenutačno se raspolaže tek ograničenim podacima o dugotrajnoj djelotvornosti i sigurnosti ZILART tableta za oralnu suspenziju pri dozama iznad 30 mg/kg (264 bolesnika koji su bili praćeni prosječno 1 godinu nakon povećavanja doze). Ako je pri dozama do 30 mg/kg postignuta vrlo slaba kontrola hemosideroze, moguće je da se zadovoljavajuća kontrola neće postići ni daljnjim povećanjem doze (na najviše 40 mg/kg) pa je u tom slučaju potrebno razmotriti druge mogućnosti liječenja. Ako se pri dozama iznad 30 mg/kg ne postiže zadovoljavajuća kontrola, liječenje takvim dozama se ne treba nastaviti i potrebno je razmotriti druge mogućnosti liječenja kad god je to moguće. Ne preporučuje se primjena doza iznad 40 mg/kg zbog ograničenog iskustva s dozama iznad te razine.

U bolesnika liječenih dozama većim od 30 mg/kg treba razmotriti snižavanje doze u koracima od 5 do 10 mg/kg u slučaju kada je postignuta kontrola (npr. razine feritina u serumu su stalno ispod 2500 µg/l i pokazuju trend opadanja tijekom vremena). U bolesnika u kojih je razina feritina u serumu dostigla cilj (obično između 500 i 1000 µg/l) treba se razmotriti snižavanje doze u koracima od 5 do 10 mg/kg kako bi se održale razine feritina u serumu unutar ciljnog raspona. Ako feritin u serumu pada dosljedno ispod 500 µg/l treba se razmotriti prekid liječenja (vidjeti dio 4.4).

Sindromi talasemije neovisni o transfuziji

Kelacijska se terapija započinje kad postoji dokaz preopterećenja željezom (koncentracija željeza u jetri [LIC, engl. *liver iron concentration*] ≥ 5 mg Fe/g težine suhog tkiva jetre ili serumskog feritina dosljedno >800 µg/l). LIC je preferirana metoda određivanja preopterećenja željezom koju treba primjenjivati kad god je to moguće. Nužan je oprez u svih bolesnika tijekom terapije kelatorima željeza kako bi se rizik prekomjerne kelacije sveo na najmanju moguću mjeru u svih bolesnika.

U slučaju prelaska s filmom obloženih tableta na tablete za oralnu suspenziju, doza tableta za oralnu suspenziju treba biti 40% viša od doze filmom obloženih tableta, zaokruženo na najbližu cijelu tabletu.

Odgovarajuće doze za obje formulacije lijeka prikazane su u tablici u nastavku.

Tablica 2 Preporučene doze za sindrome talasemije neovisne o transfuziji

	Filmom obložene tablete	Tablete za oralnu suspenziju	Koncentracija željeza u jetri (LIC)*	Serumski feritin
Početna doza	7 mg/kg/dan	10 mg/kg/dan	≥5 mg Fe/g težine suhog tkiva jetre	ili >800 µg/l
Praćenje				Mjesečno
Koraci u prilagodbi doze (svakih 3-6 mjeseci)	Povećanje 3,5 - 7 mg/kg/dan	5-10 mg/kg/dan	≥7 mg Fe/g težine suhog tkiva jetre	ili >2000 µg/l
	Smanjenje 3,5 - 7 mg/kg/dan	5-10 mg/kg/dan	<7 mg Fe/g težine suhog tkiva jetre	ili ≤2000 µg/l
Maksimalna doza	14 mg/kg/dan	20 mg/kg/dan		
	7 mg/kg/dan	10 mg/kg/dan		
	Za odrasle osobe Za pedijatrijske bolesnike		Nije procijenjeno	i ≤2000 µg/l
Prekid			<3 mg Fe/g težine suhog tkiva jetre	ili <300 µg/l
Ponovno liječenje	Nije preporučljivo			

*LIC je preferirana metoda određivanja preopterećenja željezom.

Početna doza

Preporučena početna dnevna doza ZILART tableta za oralnu suspenziju u bolesnika sa sindromima talasemije neovisnim o transfuziji je 10 mg/kg tjelesne težine.

Prilagodba doze

Preporučuje se pratiti vrijednost serumskog feritina svaki mjesec. Nakon svakih 3 do 6 mjeseci liječenja potrebno je razmotriti mogućnost povećanja doze za 5 do 10 mg/kg ako je u bolesnika LIC ≥7 mg Fe/g težine suhog tkiva jetre, odnosno ako je serumski feritin dosljedno >2000 µg/l bez naznaka silaznog trenda, a bolesnik dobro podnosi lijek. Doze iznad 20 mg/kg ne preporučuju se zbog toga što nema iskustva s dozama iznad te razine u bolesnika sa sindromima talasemije neovisnim o transfuziji.

U bolesnika u kojih LIC nije utvrđen i serumski feritin je ≤2000 µg/l, doziranje ne smije prelaziti 10 mg/kg.

U bolesnika u kojih je doza povećana na >10 mg/kg, preporučuje se smanjenje doze na 10 mg/kg ili manje kad je LIC <7 mg Fe/g težine suhog tkiva jetre ili je serumski feritin ≤2000 µg/l.

Prekid liječenja

Nakon što se postigne zadovoljavajuća razina željeza u tijelu (LIC <3 mg Fe/g težine suhog tkiva jetre ili serumski feritin <300 µg/l) liječenje je potrebno prekinuti. Nema dostupnih podataka o ponovnom liječenju bolesnika u kojih, nakon što je postignuta zadovoljavajuća razina željeza u organizmu, dođe do ponovne akumulacije željeza te se stoga ponovno liječenje ne može preporučiti.

Posebne populacije

Stariji bolesnici (≥65 godina starosti)

Preporučeno doziranje za starije bolesnike je isto kao i gore opisano. U kliničkim ispitivanjima je u starijih bolesnika zabilježena viša učestalost nuspojava nego u mlađih bolesnika (osobito proljev) te ih se stoga mora pomno pratiti s obzirom na nuspojave, jer će možda biti potrebna prilagodba doze.

Pedijatrijska populacija

Preopterećenje željezom izazvano transfuzijama:

Preporučeno doziranje za pedijatrijske bolesnike u dobi od 2 do 17 godina s transfuzijskim preopterećenjem željezom je isto kao i za odrasle bolesnike. Pri izračunavanju doze mora se uzeti u obzir promjena tjelesne težine pedijatrijskih bolesnika tijekom vremena.

Izloženost lijeku u djece s transfuzijskim preopterećenjem željezom od 2 do 5 godina starosti niža je nego u odraslih (vidjeti dio 5.2). U toj se dobnoj skupini, stoga, može pokazati potrebnim primjenjivati više doze nego u odraslih. Početna doza, međutim, mora biti ista onoj za odrasle, a kasnije se može individualno titrirati.

Sindromi talasemije neovisni o transfuziji:

U pedijatrijskih bolesnika sa sindromima talasemije neovisnim o transfuziji doza ne smije prelaziti 10 mg/kg. U tih je bolesnika ključno pažljivo praćenje LIC-a i serumskog feritina kako bi se izbjegla prekomjerna kelacija. Osim mjesečnog određivanja serumskog feritina, LIC je potrebno pratiti svaka 3 mjeseca kad je serumski feritin ≤800 µg/l.

Djeca od rođenja do 23 mjeseca:

Sigurnost i djelotvornost lijeka ZILART u djece od rođenja do 23 mjeseca starosti nisu ustanovljene. Nema podataka o primjeni u djece.

Bolesnici s oštećenjem bubrega

ZILART nije ispitivan u bolesnika s oštećenjem bubrega te je kontraindiciran u bolesnika s procijenjenim klirensom kreatinina <60 ml/min (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Bolesnici s oštećenjem jetre

ZILART se ne preporučuje u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (Child Pugh stadij C). U bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre (Child Pugh stadij B) dozu treba značajno sniziti nakon čega slijedi progresivno povećavanje doze do granice od 50% (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). ZILART se mora primjenjivati s oprezom u tih bolesnika. U svih bolesnika mora se pratiti funkcija jetre prije liječenja, zatim svaka 2 tjedna tijekom prvog mjeseca liječenja, a nakon toga svaki mjesec (vidjeti dio 4.4).

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

ZILART tablete za oralnu suspenziju se moraju uzimati jednom dnevno na prazan želudac, najmanje 30 minuta prije obroka, po mogućnosti uvijek u isto vrijeme svakog dana (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2).

Tablete za oralnu suspenziju se suspendiraju miješanjem u čaši vode ili narančinog ili jabučnog soka (100 do 200 ml) do dobivanja fine suspenzije. Ako nakon gutanja suspenzije u čaši zaostane talog mora ga se ponovno suspendirati u malom volumenu vode ili soka i progutati. Tablete se ne smiju žvakati niti gutati cijele (također vidjeti dio 6.2).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Kombinacija s drugim terapijama kelacije željeza jer sigurnost tih kombinacija nije ustanovljena (vidjeti dio 4.5).

Bolesnici s procijenjenim klirensom kreatinina <60 ml/min.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Funkcija bubrega

Deferasiroks je ispitivan samo u bolesnika čije su vrijednosti kreatinina u serumu na početku liječenja bile unutar granica normalnog raspona odgovarajućeg za dob.

Tijekom kliničkih ispitivanja u otprilike 36% bolesnika dogodila su se povišenja serumskog kreatinina za >33% kod ≥ 2 uzastopne provjere, katkada i iznad gornje granice normalnog raspona. Vrijednosti su bile ovisne o dozi. U oko dvije trećine bolesnika s povišenim serumskim kreatininom, one su se bez prilagodbe doze vratile ispod razine od 33%. U preostale trećine bolesnika povišene vrijednosti serumskog kreatinina nisu uvijek reagirale na smanjenje doze ni prekid doziranja. U nekim je slučajevima bila zapažena samo stabilizacija vrijednosti serumskog kreatinina nakon smanjenja doze. Nakon stavljanja deferasiroksa u promet prijavljeni su slučajevi akutnog zatajenja bubrega (vidjeti dio 4.8). U nekim slučajevima nakon stavljanja lijeka u promet pogoršanje funkcije bubrega je dovelo do zatajenja bubrega koje je zahtijevalo privremenu ili trajnu dijalizu.

Uzroci porasta serumskog kreatinina nisu razjašnjeni. Stoga treba obratiti posebnu pozornost na praćenje serumskog kreatinina u bolesnika koji istodobno primaju lijekove koji smanjuju bubrežnu funkciju te u bolesnika koji primaju visoke doze deferasiroksa i/ili manju količinu transfuzija (<7 ml/kg/mjesec koncentrata eritrocita ili <2 jedinice/mjesec u odraslih). Premda u kliničkim ispitivanjima nije bilo opaženo povećanje bubrežnih štetnih događaja nakon postupnog povećavanja doza ZILART tableta za oralnu suspenziju iznad 30 mg/kg, ne može se isključiti povećani rizik bubrežnih štetnih događaja uz ZILART tablete za oralnu suspenziju primijenjene u dozama iznad 30 mg/kg.

Prije početka terapije preporučuje se određivanje serumskog kreatinina u duplikatu. **Serumski kreatinin, klirens kreatinina** (u odraslih procijenjen Cockcroft-Gaultovom ili MDRD formulom, a u djece Schwartzovom formulom) i/ili razine cistatina C u plazmi **trebaju se pratiti prije terapije, svaki tjedan tijekom prvog mjeseca nakon početka ili modifikacije terapije lijekom ZILART (uključujući promjenu formulacije lijeka), a zatim jednom mjesečno.** Bolesnici s već postojećim bubrežnim poremećajima i bolesnici koji primaju lijekove koji smanjuju funkciju bubrega mogu imati veći rizik od komplikacija. Nužan je oprez kako bi se održala odgovarajuća hidracija u bolesnika koji razviju proljev ili povraćanje.

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

Tablica 3: Prilagođavanje doze i prekid liječenja u slučaju praćenja funkcije bubrega

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

Liječenje se može ponovno uvesti ovisno o individualnim kliničkim okolnostima.

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

- proteinurija (pretraga se treba provesti prije terapije i mjesečno poslije toga)
- glikozurija u osoba koje nemaju šećernu bolest, niske razine natrija, fosfata, magnezija ili urata u serumu, fosfaturija, aminoacidurija (pratiti po potrebi).

Bubrežna tubulopatija je uglavnom prijavljivana u djece i adolescenata s beta-talasemijom liječenih lijekom ZILART.

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

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

Funkcija jetre

U bolesnika liječenih deferasiroksom opažena su povišenja vrijednosti testova jetrene funkcije. Prijavljeni su slučajevi zatajenja jetre, ponekad fatalni, u bolesnika liječenih deferasiroksom nakon stavljanja lijeka u promet. Većina izvještaja o zatajenju jetre je uključivala bolesnike koji su imali ozbiljnije bolesti, uključujući već postojeću cirozu jetre. Međutim, uloga deferasiroksa kao faktora koji doprinosi ili pogoršava stanje ne može se isključiti (vidjeti dio 4.8).

Preporučuje se provjeriti serumske transaminaze, bilirubin i alkalnu fosfatazu prije početka liječenja, svaka 2 tjedna tijekom prvog mjeseca te nakon toga jednom mjesečno. Uoči li se ustrajno i progresivno povećanje razina serumskih transaminaza koje se ne može pripisati drugim uzrocima, primjena lijeka ZILART mora se prekinuti. Nakon što se otkrije uzrok abnormalnosti testova jetrene funkcije, ili nakon povrata na normalne razine, može se razmotriti ponovno oprezno uvođenje liječenja nižom dozom, koja se postupno može povećavati.

ZILART se ne preporučuje bolesnicima s teškim oštećenjem jetre (Child Pugh stadij C) (vidjeti dio 5.2).

Tablica 4 Sažetak sigurnosnih preporuka za praćenje

Pretrage	Učestalost
Serumski kreatinin	Dva puta prije terapije. Tjedno tijekom prvog mjeseca terapije ili nakon izmjene doze (uključujući promjenu formulacije lijeka). Poslije toga mjesečno.
Klirens kreatinina i/ili cistatin C u plazmi	Prije terapije. Tjedno tijekom prvog mjeseca terapije ili nakon izmjene doze (uključujući promjenu formulacije lijeka). Poslije toga mjesečno.
Proteinurija	Prije terapije. Poslije toga mjesečno
Ostali markeri tubularne funkcije bubrega (poput glikozurije u bolesnika koji nisu dijabetičari i niske razine serumskog kalija, fosfata, magnezija ili urata, fosfaturije, aminoacidurije)	Po potrebi.
Serumske transaminaze, bilirubin, alkalna fosfataza	Prije terapije. Svaka 2 tjedna tijekom prvog mjeseca terapije. Poslije toga mjesečno.
Ispitivanje sluha i vida	Prije terapije. Poslije toga godišnje.
Tjelesna težina, visina i spolni razvoj	Prije terapije. Godišnje u pedijatrijskih bolesnika.

U bolesnika s kratkim očekivanim trajanjem života (npr. mijelodisplastični sindromi visokog rizika), osobito ako druge istodobne bolesti mogu povećati rizik od štetnih događaja, korist primjene lijeka ZILART može biti ograničena i može biti manja od rizika. Kao posljedica toga, u tih se bolesnika ne preporučuje liječenje lijekom ZILART.

Oprez je nužan pri primjeni u starijih bolesnika zbog viših učestalosti nuspojava (osobito proljeva).

Podaci o primjeni u djece s talasemijom neovisnoj o transfuziji vrlo su ograničeni (vidjeti dio 5.1). Zbog toga je terapiju lijekom ZILART u pedijatrijskoj populaciji potrebno pažljivo pratiti kako bi se otkrile nuspojave i pratilo opterećenje željezom. Osim toga, prije primjene lijeka ZILART u liječenje djece s talasemijom neovisnoj o transfuziji u kojih je došlo do teškog preopterećenja željezom, liječnik mora biti svjestan da posljedice dugotrajne izloženosti u tih bolesnika trenutačno nisu poznate.

Poremećaji probavnog sustava

U bolesnika koji primaju deferasiroks, uključujući djecu i adolescente, prijavljene su ulceracije i krvarenja u gornjem dijelu gastrointestinalnog trakta. U nekih bolesnika opažene su višestruki ulkusi (vidjeti dio 4.8). Postoje izvještaji o ulkusima zakompliciranim s perforacijama probavnog sustava. Također, bila su prijavljena gastrointestinalna krvarenja sa smrtnim ishodom, osobito u starijih bolesnika sa zloćudnim hematološkim bolestima i/ili niskim brojem trombocita. Liječnici i bolesnici moraju stalno paziti na znakove i simptome koji upućuju na gastrointestinalne ulceracije i krvarenja tijekom terapije lijekom ZILART te odmah započeti dodatne pretrage i liječenje u slučaju sumnje na ozbiljnu gastrointestinalnu nuspojavu. Nužan je oprez u bolesnika koji uzimaju ZILART u kombinaciji s lijekovima koje imaju dokazani ulcerogeni potencijal, poput nesteroidnih protuupalnih lijekova, kortikosteroida ili oralnih bisfosfonata, u bolesnika koji primaju antikoagulanse, kao i u bolesnika s brojem trombocita ispod $50\,000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^9/l$) (vidjeti dio 4.5).

Poremećaji kože

Tijekom liječenja lijekom ZILART moguća je pojava kožnih osipa. Osipi u većini slučajeva prolaze spontano. Ako se pokaže potrebnim prekinuti liječenje, ono se može ponovo nastaviti, nakon što osip prođe, nižom dozom koja se postupno povećava. U teškim slučajevima ponovno uvođenje lijeka može biti provedeno u kombinaciji s peroralnim steroidima tijekom kraćega perioda primjene. Prijavljene su teške kožne nuspojave uključujući Stevens-Johnsonovog sindroma (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i reakciju na lijek praćenu eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), koje mogu biti opasne po život ili smrtonosne. Ako se sumnja na bilo kakvu tešku kožnu nuspojavu, primjenu lijeka ZILART treba odmah prekinuti i ne smije se ponovno započeti. Kod propisivanja lijeka bolesnike je potrebno upozoriti na znakove i simptome teških kožnih reakcija te ih pažljivo nadzirati.

Reakcije preosjetljivosti

U bolesnika koji primaju deferasiroks prijavljeni su slučajevi ozbiljnih reakcija preosjetljivosti (poput anafilaksije i angioedema), pri čemu se nastup reakcija u većini slučajeva događa unutar prvog mjeseca liječenja (vidjeti dio 4.8). Ako nastupe takve reakcije, primjena lijeka ZILART se treba prekinuti i poduzeti odgovarajuće medicinske intervencije. Deferasiroks se ne smije ponovno uvesti u bolesnika koji su doživjeli reakciju preosjetljivosti zbog rizika od anafilaktičkog šoka (vidjeti dio 4.3).

Vid i sluh

Prijavljeni su poremećaji sluha (slabiji sluh) i vida (zamućenja leće) (vidjeti dio 4.8). Testiranje sluha i vida (uključujući fundoskopiju) preporučuje se prije početka liječenja i zatim u redovitim vremenskim razmacima (svakih 12 mjeseci). Ako se tijekom liječenja uoče poremećaji može se razmotriti smanjenje doze ili prekid liječenja.

Poremećaji krvi

Nakon stavljanja lijeka u promet bili su prijavljeni slučajevi leukopenije, trombocitopenije ili pancitopenije (ili pogoršanja tih citopenija) i pogoršanja anemije u bolesnika liječenih deferasiroksom. Većina tih bolesnika je imala prethodne hematološke poremećaje koji su često povezani sa zatajenjem koštane srži. Međutim, ne može se isključiti uloga u doprinosu ili pogoršanju ovih stanja. U bolesnika koji su razvili neobjašnjivu citopeniju treba razmotriti prekid liječenja.

Druga razmatranja

Preporučuje se praćenje serumskog feritina jednom mjesečno zbog procjene bolesnikova odgovora na terapiju (vidjeti dio 4.2). Ako serumski feritin stalno pada ispod 500 µg/l (kod transfuzijskog preopterećenja željezom) ili ispod 300 µg/l (kod sindroma talasemije neovisne o transfuziji), treba se razmotriti prekid liječenja.

Rezultate testova serumskog kreatinina, serumskog feritina i serumskih transaminaza potrebno je bilježiti i redovito procjenjivati trendove kretanja tih vrijednosti.

U dva klinička ispitivanja rast i spolni razvoj pedijatrijskih bolesnika liječenih deferasiroksom u trajanju do 5 godina nije bio oštećen (vidjeti dio 4.8). Međutim, kao opću mjeru predostrožnosti, pri liječenju pedijatrijskih bolesnika s preopterećenjem željezom zbog transfuzije potrebno je pratiti tjelesnu težinu, visinu i spolni razvoj prije terapije i u redovitim vremenskim razmacima (svakih 12 mjeseci).

Disfunkcija srca poznata je komplikacija teškog preopterećenja željezom. U bolesnika s teškim preopterećenjem željezom potrebno je, pri dugotrajnom liječenju lijekom ZILART, pratiti funkciju srca.

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

Sadržaj laktoze

Svaka tableta za oralnu suspenziju sadrži laktozu.

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Sigurnost deferasiroksa u kombinaciji s drugim kelatorima željeza nije utvrđena. Stoga se lijek ne smije kombinirati s drugim terapijama kelacije željeza (vidjeti dio 4.3).

Interakcija s hranom

Bioraspoloživost deferasiroksa bila je povećana u različitom opsegu kada se lijek uzimao s hranom. Stoga se ZILART tablete za oralnu suspenziju moraju uzimati na prazan želudac, najmanje 30 minuta prije jela, po mogućnosti svakoga dana u isto vrijeme (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Lijekovi koji mogu smanjiti sistemsku izloženost lijeku ZILART

Metabolizam deferasiroksa ovisi o UGT-enzimima. U ispitivanju na zdravim dobrovoljcima, istodobna primjena deferasiroksa (jednokratna doza od 30 mg/kg, formulacija tablete za oralnu suspenziju) i potentnog UGT induktora, rifampicina (ponovljena doza od 600 mg/dan) dovela je do smanjene izloženosti deferasiroksa za 44% (90% CI: 37% - 51%). Zbog toga, istodobna primjena lijeka ZILART s potentnim UGT-induktorima (npr. rifampicin, karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, ritonavir) može imati za posljedicu smanjenje djelotvornosti lijeka ZILART. Tijekom i nakon primjene kombinacije potrebno je pratiti serumski feritin u bolesnika te prilagoditi dozu lijeka ZILART ako je potrebno.

Kolestiramin je značajno smanjio izloženost deferasiroksa u mehanicističkom ispitivanju provedenom kako bi se odredio stupanj enterohepatičkoga kruženja (vidjeti dio 5.2).

Interakcija s midazolomom i drugim lijekovima koji se metaboliziraju putem CYP3A4

U ispitivanju na zdravim dobrovoljcima, istodobna primjena deferasiroks tableta za oralnu suspenziju i midazolama (test supstrat za CYP3A4) rezultirala je smanjenjem izloženosti midazolamu za 17% (90% CI: 8% - 26%). U kliničkom okruženju, ovaj učinak može biti jače izražen. Stoga je zbog mogućeg smanjenja djelotvornosti nužan oprez kada se deferasiroks kombinira s lijekovima koji se metaboliziraju preko CYP3A4 (npr. ciklosporin, simvastatin, hormonski kontraceptivni lijekovi, bepridil, ergotamin).

Interakcija s repaglinidom i drugim lijekovima koji se metaboliziraju putem CYP2C8

U ispitivanju na zdravim dobrovoljcima, istodobna primjena deferasiroksa kao umjerenog inhibitora CYP2C8 (30 mg/kg dnevno, formulacija tablete za oralnu suspenziju) s repaglinidom, supstratom CYP2C8, u jednokratnoj dozi od 0,5 mg, povećala je AUC repaglinida za oko 2,3 puta (90% CI [2,03 2,63]) i C_{max} repaglinida za 1,6 puta (90% CI [1,42 1,84]). Budući da interakcija nije bila ustanovljena s dozama višim od 0,5 mg repaglinida, treba izbjegavati istodobnu primjenu deferasiroksa s repaglinidom. Ako se čini da je ta kombinacija neophodna, treba oprezno pratiti kliničke znakove i glukozu u krvi (vidjeti dio 4.4). Ne može se isključiti interakcija između deferasiroksa i drugih supstrata CYP2C8 kao što je paklitaksel.

Interakcija s teofilinom i drugim lijekovima koji se metaboliziraju putem CYP1A2

U ispitivanju na zdravim dobrovoljcima, istodobna primjena deferasiroksa kao inhibitora CYP1A2 (ponovljene doze od 30 mg/kg/dan, formulacija tablete za oralnu suspenziju) i supstrata CYP1A2 teofilina (jednokratna doza od 120 mg) rezultirala je povećanjem AUC teofilina za 84% (90% CI: 73% do 95%). C_{max} se nije mijenjao nakon jednokratne doze, ali s kroničnim doziranjem očekuje se povećanje C_{max} teofilina. Stoga se ne preporučuje istodobna primjena deferasiroksa s teofilinom. Ako se deferasiroks i teofilin primjenjuju istodobno treba razmotriti praćenje koncentracije teofilina i smanjenje doze teofilina. Ne mogu se isključiti interakcije između deferasiroksa i drugih supstrata CYP1A2. Za lijekove koje se metaboliziraju uglavnom putem CYP1A2 te imaju uzak terapijski indeks (npr. klozapin, tizanidin) vrijede iste preporuke kao i za teofilin.

Druge informacije

Istodobna primjena deferasiroksa i antacida koji sadrže aluminij nije formalno ispitana. Premda je afinitet deferasiroksa za aluminij niži nego za željezo, ne preporučuje se uzimati deferasiroks tablete istodobno s antacidima koji sadrže aluminij.

Istodobna primjena deferasiroksa s lijekovima koji imaju dokazan ulcerogeni potencijal, poput nesteroidnih protuupalnih lijekova (uključujući acetilsalicilatnu kiselinu u visokoj dozi), kortikosteroida ili oralnih bisfosfonata može povećati rizik od gastrointestinalne toksičnosti (vidjeti dio 4.4). Istodobna primjena deferasiroksa s antikoagulantima također može povećati rizik od gastrointestinalnog krvarenja. Kada se deferasiroks kombinira s tim lijekovima nužno je pažljivo kliničko praćenje.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje klinički podaci o izloženosti deferasiroksu u trudnoći. Ispitivanja na životinjama pokazala su određenu reproduktivnu toksičnost pri dozama toksičnima za gravidne ženke (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat.

Kao mjera opreza, ne preporučuje se primjenjivati ZILART tijekom trudnoće, osim ako to nije posve neophodno.

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

Dojenje

Ispitivanja na životinjama pokazala su da se deferasiroks brzo i opsežno izlučuje u mlijeko ženki. Nije uočen učinak na potomstvo. Nije poznato izlučuje li se deferasiroks u majčino mlijeko u ljudi. Tijekom primjene lijeka ZILART ne preporučuje se dojenje.

Plodnost

Ne postoje dostupni podaci o utjecaju na plodnost u ljudi. U životinja nisu uočene nuspojave na plodnost mužjaka ni ženki (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

ZILART malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnici u kojih se javlja omaglica kao manje česta nuspojava moraju biti oprezni pri upravljanju vozilima ili radu na strojevima (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene reakcije tijekom kroničnog liječenja deferasiroks tabletama za oralnu suspenziju u odraslih i u pedijatrijskih bolesnika uključuju gastrointestinalne tegobe (uglavnom mučnina, povraćanje, proljev ili bol u trbuhu) i kožni osip. Proljev je češće prijavljen u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do 5 godina i u starijih bolesnika. Te reakcije su ovisne o dozi, uglavnom su blage do umjerene, općenito prolazne i većinom nestaju i uz nastavak liječenja.

Tijekom kliničkih ispitivanja, uočena su povišenja serumskog kreatinina ovisna o dozi u oko 36% bolesnika, iako je većina ostala unutar normalnog raspona. Smanjenja u srednjoj vrijednosti klirensa kreatinina zapažena su i u pedijatrijskih i u odraslih bolesnika s beta-talasemijom i preopterećenjem željezom tijekom prve godine liječenja, no postoji dokaz da se on ne smanjuje dalje u narednim godinama liječenja. Prijavljena su povišenja jetrenih transaminaza. Preporučuje se napraviti rasporede sigurnosnog praćenja za bubrežne i jetrene parametre. Poremećaji sluha (slabiji sluh) i vida (zamućenja leće) su manje česti te se također preporučuju godišnji kontrolni pregledi (vidjeti dio 4.4).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave su podijeljene prema učestalosti na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 5

Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Nepoznato:	pancitopenija ¹ , trombocitopenija ¹ , pogoršanje anemije ¹ , neutropenija ¹
Poremećaji imunološkog sustava	
Nepoznato:	reakcije preosjetljivosti (uključujući anafilaktičke reakcije i angioedem) ¹
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Nepoznato:	metabolička acidoza ¹
Psihijatrijski poremećaji	
Manje često:	anksioznost, poremećaj spavanja
Poremećaji živčanog sustava	
Često:	glavobolja
Manje često:	omaglica
Poremećaji oka	
Manje često:	katarakta, makulopatija
Rijetko:	optički neuritis
Poremećaji uha i labirinta	
Manje često:	gluhoća
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Manje često:	laringealna bol

Poremećaji probavnog sustava

Često:	proljevi, konstipacija, povraćanje, mučnina, bol u abdomenu, distenzija abdomena, dispepsija
Manje često:	gastrointestinalno krvarenje, želučani ulkus (uključujući višestruke ulkuse), duodenalni ulkus, gastritis
Rijetko:	ezofagitis
Nepoznato:	gastrointestinalna perforacija ¹ , akutni pankreatitis ¹

Poremećaji jetre i žuči

Često:	povišene transaminaze
Manje često:	hepatitis, kolelitijaza
Nepoznato:	zatajenje jetre ¹

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često:	osip, svrbež
Manje često:	poremećaj pigmentacije
Rijetko:	reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)
Nepoznato:	Stevens-Johnsonov sindrom ¹ , hipersenzitivni vaskulitis ¹ , urtikarija ¹ , multiformni eritem ¹ , alopecija ¹ , toksična epidermalna nekroliza (TEN) ¹

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Vrlo često:	povišen kreatinin u krvi
Često:	proteinurija
Manje često:	poremećaj bubrežnih tubula (stečeni Fanconijev sindrom), glikozurija
Nepoznato:	akutno zatajenje bubrega ¹ , tubulointersticijski nefritis ¹ , nefrolitijaza ¹ , bubrežna tubularna nekroza ¹

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Manje često:	pireksija, edem, umor
--------------	-----------------------

¹ Nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet. One su dobivene iz izvještaja nastalih spontanijem prijavljivanjem za koje nije uvijek moguće pouzdano ustanoviti učestalost ili uzročnu povezanost s izloženošću lijeku.

Opis odabranih nuspojava

Žučni kamenci i srodni poremećaji žuči prijavljeni su u oko 2% bolesnika. Povišenja jetrenih transaminaza prijavljena su kao nuspojave u 2% bolesnika. Povišenja transaminaza veća za 10 puta od gornje granice normalnog raspona, koja upućuju na hepatitis, bila su manje česta (0,3%). Nakon stavljanja deferasiroksa u formulaciji tablete za oralnu suspenziju u promet prijavljeni su slučajevi zatajenja jetre, ponekad sa smrtnim ishodom, posebno u bolesnika s već postojećom cirozom jetre (vidjeti dio 4.4). Nakon stavljanja lijeka u promet bili su prijavljeni slučajevi metaboličke acidoze. Većina tih bolesnika imala je oštećenje bubrega, bubrežnu tubulopatiju (Fanconijev sindrom) ili proljev, ili stanja kod kojih je acido-bazna neravnoteža poznata komplikacija (vidjeti dio 4.4). Zabilježeni su slučajevi ozbiljnog akutnog pankreatitisa bez dokumentiranih podležećih stanja žuči. Kao i kada je riječ o liječenju ostalim kelatorima željeza, gubitak sluha u području visokih frekvencija i zamućenja leće (rani stadij katarakte) su manje često opaženi u bolesnika liječenih deferasiroksom (vidjeti dio 4.4).

Klirens kreatinina pri preopterećenju željezom izazvanom transfuzijama

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

Kliničko ispitivanje u bolesnika sa sindromima talasemije neovisnim o transfuziji

U jednogodišnjem ispitivanju u bolesnika sa sindromima talasemije neovisnim o transfuziji i s preopterećenjem željezom (tablete za oralnu suspenziju u dozi od 10 mg/kg/dan), najčešći štetni događaji povezani s ispitivanim lijekom bili su proljev (9,1%), osip (9,1%) i mučnina (7,3%). Abnormalne vrijednosti serumskog kreatinina bile su prijavljene u 5,5%, a klirensa kreatinina u 1,8% bolesnika. Povišenja jetrenih transaminaza za više od 2 puta od početnih vrijednosti odnosno za više od 5 puta od gornje granice normale prijavljena su u 1,8% bolesnika.

Pedijatrijska populacija

U dva klinička ispitivanja rast i spolni razvoj pedijatrijskih bolesnika liječenih deferasiroksom u trajanju do 5 godina nije bio oštećen (vidjeti dio 4.4).

Proljev je češće prijavljen u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do 5 godina, nego u starijih bolesnika. Bubrežna tubulopatija prijavljena je uglavnom u djece i adolescenata s beta-talasemijom liječenih deferasiroksom. U izvješćima nakon stavljanja lijeka u promet pojavio se visok udio slučajeva metaboličke acidoze u djece u kontekstu Fanconijevog sindroma.

Prijavljen je akutni pankreatitis, naročito u djece i adolescenata.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Prijavljeni su slučajevi predoziranja (2-3 puta više od propisane doze, tijekom nekoliko tjedana). U jednom slučaju, to je rezultiralo subkliničkim hepatitisom koji se povukao nakon prekida primjene lijeka. Jednokratne doze od 80 mg/kg deferasiroksa u formulaciji tablete za oralnu suspenziju u bolesnika s talasemijom i preopterećenjem željezom uzrokovale su blagu mučninu i proljev.

Akutni znaci predoziranja mogu uključivati mučninu, povraćanje, glavobolju i proljev. Predoziranje se može liječiti izazivanjem povraćanja ili ispiranjem želuca i simptomatskim liječenjem.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: kelatori željeza, ATK oznaka: V03AC03

Mehanizam djelovanja

Deferasiroks je visoko selektivan kelator za željezo (III), djelotvoran pri peroralnoj primjeni. To je trovalentni ligand koji veže željezo visokim afinitetom u omjeru 2:1. Deferasiroks pospješuje izlučivanje željeza, prvenstveno stolicom. Afinitet deferasiroksa za cink i bakar je slab te ne uzrokuje stalno niske razine tih metala u serumu.

Farmakodinamički učinci

U ispitivanju metaboličke ravnoteže željeza u odraslih bolesnika s talasemijom i preopterećenjem željezom srednja vrijednost neto izlučenog željeza pri dnevnim dozama deferasiroksa od 10, 20, odnosno 40 mg/kg (formulacija tablete za oralnu suspenziju) iznosila je 0,119, 0,329, odnosno 0,445 mg Fe/kg tjelesne težine/dan.

Klinička djelotvornost i sigurnost

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

Deferasiroks je ispitan u 411 odraslih (dob ≥ 16 godina) i 292 pedijatrijska (u dobi od 2 do < 16 godina) bolesnika s kroničnim preopterećenjem željezom zbog transfuzija krvi. 52 pedijatrijska bolesnika bila su u dobi od 2 do 5 godina. Podležeća stanja, zbog kojih je bila nužna transfuzija, uključivala su beta-talasemiju, bolest srpastih stanica i druge nasljedne i stečene anemije (mijelodisplastični sindromi, Diamond-Blackfanov sindrom, aplastična anemija i ostale vrlo rijetke anemije).

Dnevno liječenje deferasiroksom u formulaciji tablete za oralnu suspenziju u dozama od 20 i 30 mg/kg tijekom jedne godine u odraslih i pedijatrijskih bolesnika s beta-talasemijom koji su često primali transfuzije dovelo je do smanjenja pokazatelja ukupnog željeza u tijelu; koncentracija željeza u jetri smanjila se prosječno za -0,4, odnosno za -8,9 mg Fe/g jetre (suha težina (st) biopsijskog materijala), a serumski feritin smanjio se u prosjeku za -36, odnosno za -926 $\mu\text{g/l}$. Pri istim dozama omjeri izlučenog željeza: unesenog željeza bili su 1,02 (ukazuje na neto ravnotežu željeza) i 1,67 (ukazuje na neto uklanjanje željeza). Deferasiroks je slične odgovore izazvao i u bolesnika s preopterećenjem željezom i ostalim anemijama. Dnevnom dozama od 10 mg/kg (formulacija tablete za oralnu suspenziju) tijekom jedne godine mogle su se održavati razine željeza u jetri i serumskog feritina te inducirati neto ravnotežu željeza u bolesnika koji su primali rijetke transfuzije ili eksangvinotransfuzije. Serumski feritin određivan jednom mjesečno odražavao je promjene u koncentraciji željeza u jetri, što upućuje na zaključak da se trendovi promjena serumskog feritina mogu koristiti za praćenje odgovora na terapiju. Ograničeni klinički podaci (29 bolesnika s normalnom funkcijom srca prije početka liječenja) dobiveni pomoću magnetske rezonancije (MRI) upućuju na zaključak da liječenje deferasiroksom u dozama od 10-30 mg/kg/dan (formulacija tablete za oralnu suspenziju) tijekom 1 godine može također smanjiti razine željeza u srcu (prosječno povećanje MRI T2* s 18,3 na 23,0 milisekunde).

Glavna analiza rezultata ključnog komparativnog kliničkog ispitivanja na 586 bolesnika s beta-talasemijom i transfuzijskim preopterećenjem željezom nije dokazala neinferiornost deferasiroks tableta za oralnu suspenziju u odnosu na deferoksamin kada je u analizu bila uključena cijela populacija bolesnika. *Post hoc* analiza ovog ispitivanja je pokazala da su mjerila neinferiornosti, čini se, bila zadovoljena u podskupini bolesnika s koncentracijom željeza u jetri ≥ 7 mg Fe/g suhe težine liječenih deferasiroks tabletama za oralnu suspenziju (20 i 30 mg/kg) ili deferoksaminom (35 do ≥ 50 mg/kg). Međutim, u bolesnika s koncentracijom željeza u jetri < 7 mg Fe/g suhe težine liječenih deferasiroks tabletama za oralnu suspenziju (5 i 10 mg/kg) ili deferoksaminom (20 do 35 mg/kg) neinferiornost nije potvrđena zbog neravnoteže u doziranju dvaju kelatora. Ta neravnoteža se dogodila jer su bolesnici liječeni deferoksaminom mogli nastaviti uzimati dozu koju su primali i prije kliničkog ispitivanja, čak i ako je ta doza bila viša od one definirane protokolom. U tom ključnom kliničkom ispitivanju sudjelovalo je 56 bolesnika mlađih od 6 godina, od kojih je njih 28 primalo deferasiroks tablete za oralnu suspenziju.

Pretklinička i klinička ispitivanja pokazala su, čini se, da bi deferasiroks tablete za oralnu suspenziju mogle biti jednako aktivne kao i deferoksamin ako bi se primjenjivale u omjeru doza 2:1 (tj. doza deferasiroks tableta za oralnu suspenziju trebala bi iznositi polovicu brojčane vrijednosti doze deferoksamina). Međutim, ta preporuka o doziranju nije provjerena prospektivnim kliničkim ispitivanjima.

Osim toga, u bolesnika s različitim rijetkim anemijama ili s bolešću srpastih stanica koji su imali koncentraciju željeza u jetri ≥ 7 mg Fe/g suhe težine, primjenom deferasiroks tableta za oralnu suspenziju u dozama do 20 i 30 mg/kg postignuto je sniženje koncentracije željeza u jetri i serumskog feritina usporedivo s onim postignutim u bolesnika s beta-talasemijom.

U 5-godišnjem opservacijskom ispitivanju u kojem je 267 djece u dobi od 2 do <6 godina (pri uključivanju u ispitivanje) s transfuzijskom hemosiderozom primalo deferasiroks, nije bilo klinički značajnih razlika u profilu sigurnosti i podnošljivosti lijeka ZILART u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do <6 godina u usporedbi s općom populacijom odraslih i starijih pedijatrijskih bolesnika, uključujući poraste u serumskom kreatininu od >33% i iznad gornje granice normale prilikom ≥ 2 uzastopne kontrole (3,1%), i porast alanin aminotransferaze (ALT) iznad 5-erostruke vrijednosti gornje granice normale (4,3%). Pojedinačni slučajevi porasta ALT-a i aspartat aminotransferaze prijavljeni su u 20,0% odnosno 8,3% od 145 bolesnika koji su završili ispitivanje.

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

U bolesnika sa sindromima talasemije neovisnih o transfuziji i s preopterećenjem željezom liječenje deferasiroks tabletama za oralnu suspenziju ocjenjivano je u jednogodišnjem, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju. Ispitivanjem je uspoređivana djelotvornost dva različita režima doziranja deferasiroks tableta za oralnu suspenziju (početne doze 5 i 10 mg/kg/dan, 55 bolesnika u svakom kraku) i odgovarajućim placebo (56 bolesnika). U ispitivanje je bilo uključeno 145 odraslih bolesnika i 21 pedijatrijski bolesnik. Primarni parametar djelotvornosti bila je promjena koncentracije željeza u jetri (LIC) u odnosu na početnu vrijednost nakon 12 mjeseci liječenja. Jedan od sekundarnih parametara djelotvornosti bio je promjena serumskog feritina od početne vrijednosti do četvrtog tromjesečja. Pri početnoj dozi od 10 mg/kg/dan primjena deferasiroks tableta za oralnu suspenziju dovela je do sniženja pokazatelja ukupne koncentracije željeza u tijelu. Koncentracija željeza u jetri snizila se u prosjeku za 3,80 mg Fe/g težine suhog tkiva jetre u bolesnika liječenih deferasiroks tabletama za oralnu suspenziju (početna doza 10 mg/kg/dan), dok se u bolesnika koji su primali placebo ($p < 0,001$) povisila za 0,38 mg Fe/g težine suhog tkiva jetre. Serumski feritin u prosjeku se snizio za 222,0 $\mu\text{g/l}$ u bolesnika liječenih deferasiroks tabletama za oralnu suspenziju (početna doza 10 mg/kg/dan) dok se u bolesnika koji su primali placebo ($p < 0,001$) povisio za 115 $\mu\text{g/l}$.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Deferasiroks (formulacija tablete za oralnu suspenziju) se nakon peroralne primjene apsorbira s medijanom vremena do najviše koncentracije (t_{max}) u plazmi od oko 1,5 do 4 sata. Apsolutna bioraspoloživost (AUC) deferasiroksa (formulacija tablete za oralnu suspenziju) je oko 70% u usporedbi s intravenskom dozom. Ukupna izloženost (AUC) otprilike se udvostručila nakon uzimanja lijeka uz punomasni doručak (sadržaj masti >50% kalorija), a nakon uzimanja lijeka uz standardni doručak povećala se za oko 50%. Bioraspoloživost (AUC) deferasiroksa umjereno se povećala (približno 13-25%) kada se uzimao 30 minuta prije obroka, bilo s normalnim ili visokim sadržajem masti.

Distribucija

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

Biotransformacija

Glavni metabolički put deferasiroksa je glukuronidacija s posljedičnim izlučivanjem putem žuči. Vjerojatno se može dogoditi dekonjugacija glukoronidata u crijevu i posljedična reapsorpcija (enterohepatičko kruženje): u ispitivanju na zdravim dobrovoljcima, primjena kolestiramina nakon jednokratne doze deferasiroksa je dovela do pada od 45% izloženosti deferasiroksu (AUC).

Glukuronidacija deferasiroksa uglavnom se zbiva posredstvom UGT1A1, a u manjoj mjeri i UGT1A3. Izgleda da je u ljudi metabolizam deferasiroksa (oksidativni) kataliziran s CYP450 vrlo slabo zastupljen (oko 8%). *In vitro* nije opaženo da bi hidroksiureja inhibirala metabolizam deferasiroksa.

Eliminacija

Deferasiroks i njegovi metaboliti prvenstveno se izlučuju stolicom (84% doze). Izlučivanje deferasiroksa i njegovih metabolita bubrezima je minimalno (8% doze). Srednja vrijednost poluvijeka eliminacije ($t_{1/2}$) kretala se u rasponu od 8 do 16 sati. U izlučivanju deferasiroksa putem žuči sudjeluju prijenosnici MRP2 i MXR (BCRP).

Linearnost/nelinearnost

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

Obilježja u bolesnika

Pedijatrijski bolesnici

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

Spol

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

Stariji bolesnici

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

Oštećenje bubrega ili jetre

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

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti ili kancerogenosti. Najvažniji nalazi bili su bubrežna toksičnost i замуćenje leće (katarakte). Slični su nalazi opaženi i u neonatalnih i mladih životinja. Smatra se da je bubrežna toksičnost najvećim dijelom posljedica gubitka željeza u životinja koje prethodno nisu bile preopterećene željezom.

Testovi genotoksičnosti *in vitro* bili su negativni (Amesov test, test kromosomskih aberacija), a deferasiroks je *in vivo* pri letalnim dozama uzrokovao stvaranje mikronukleusa u koštanoj srži, ali ne i u jetri štakora koji nisu bili preopterećeni željezom. Takvi učinci nisu opaženi u štakora s prethodno izazvanim preopterećenjem željezom. Deferasiroks nije bio karcinogen u štakora u 2-godišnjem ispitivanju ni u transgeničnih p53+/- heterozigotnih miševa u 6-mjesečnom ispitivanju.

Potencijalna reproduktivna toksičnost deferasiroksa ispitivana je u štakora i kunića. Deferasiroks nije bio teratogen, no uzrokovao je povećanu učestalost skeletnih varijacija i mrtvorodne mladunčadi štakora pri visokim dozama koje su bile jako toksične za ženke koje nisu bile preopterećene željezom. Deferasiroks nije uzrokovao druge učinke na plodnost ili reprodukciju.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

laktoza hidrat
krospovidon tip A
celuloza, mikrokristalična
povidon K30
natrijev laurilsulfat
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok valjanosti

30 mjeseci

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.4 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/PCTFE/aluminijski blisteri.

ZILART 125 mg tablete za oralnu suspenziju

Pakiranje sadrži 28, 84 ili 252 tablete za oralnu suspenziju.

ZILART 250 mg tablete za oralnu suspenziju

Pakiranje sadrži 28, 84 ili 252 tablete za oralnu suspenziju.

ZILART 500 mg tablete za oralnu suspenziju
Pakiranje sadrži 28, 84 ili 252 tablete za oralnu suspenziju.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Makpharm d.o.o.
Folnegovićeva 1/A
Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

ZILART 125 mg tablete za oralnu suspenziju: HR-H-474588710

ZILART 250 mg tablete za oralnu suspenziju: HR-H-379666860

ZILART 500 mg tablete za oralnu suspenziju: HR-H-815428119

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 16. svibnja 2018.
Datum posljednje obnove: /.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/-