

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Roxofor 180 mg filmom obložene tablete

Roxofor 360 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Roxofor 180 mg filmom obložene tablete

Svaka filmom obložena tableta sadrži 180 mg deferasiroksa.

Roxofor 360 mg filmom obložene tablete

Svaka filmom obložena tableta sadrži 360 mg deferasiroksa.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Roxofor 180 mg filmom obložene tablete su srednje plave, ovalne, bikonveksne filmom obložene tablete ukošenih rubova, s utisnutom oznakom "180" s jedne strane tablete, približnih dimenzija 13,4 mm x 5,4 mm ± 5%.

Roxofor 360 mg filmom obložene tablete su tamnoplave, ovalne, bikonveksne filmom obložene tablete ukošenih rubova, s utisnutom oznakom "360" s jedne strane tablete, približnih dimenzija 16,6 mm x 6,6 mm ± 5%.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

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

Roxofor 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 ( $\geq 7$  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.

Roxofor 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 Roxofor 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 µg/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.

Nužan je oprez tijekom kelacijske terapije kako bi se rizik od prekomjerne kelacije sveo na najmanju moguću mjeru u svih bolesnika (vidjeti dio 4.4).

U EU, lijekovi koji sadrže deferasiroks dostupni su na tržištu kao filmom obložene tablete i tablete za oralnu suspenziju pod različitim nazivima. Zbog različitih farmakokinetičkih profila, potrebna je 30% niža doza deferasiroks filmom obloženih tableta u usporedbi s preporučenom dozom deferasiroks tableta za oralnu suspenziju (vidjeti dio 5.1).

Lijek Roxofor dostupan je u obliku filmom obloženih tableta.

Tablica 1 Preporučene doze za preopterećenje željezom izazvano transfuzijama

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

#### *Početna doza*

Preporučena početna dnevna doza lijeka je 14 mg/kg tjelesne težine.

Početna dnevna doza od 21 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).

Početnu dnevnu dozu od 7 mg/kg treba 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 deferasiroksa može iznositi trećinu brojčane vrijednosti doze deferoksamina (npr. bolesnik koji prima 40 mg/kg/dan deferoksamina tijekom 5 dana u tjednu (ili ekvivalentno), može se prebaciti na početnu dnevnu dozu deferasiroksa od 14 mg/kg/dan). U slučaju kada to rezultira dnevnom dozom manjom od 14 mg/kg tjelesne težine, treba 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 Roxofor prilagođavati svakih 3 do 6 mjeseci, ovisno o trendovima kretanja serumskog feritina.

Prilagodbe doze, ako je potrebno, mogu se provoditi u koracima po 3,5 do 7 mg/kg vodeći računa o individualnom odgovoru bolesnika i terapijskim ciljevima (održavanje ili smanjenje opterećenja željezom). U bolesnika neodgovarajuće kontroliranih dozama od 21 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 28 mg/kg. Trenutačno se raspoloživo tek ograničenim podacima iz provedenih kliničkih ispitivanja o dugotrajnoj djelotvornosti i sigurnosti deferasiroksa pri dozama iznad 30 mg/kg (264 bolesnika koji su bili praćeni prosječno 1 godinu nakon povećavanja doze). Ako je pri dozama do 21 mg/kg postignuta vrlo slaba kontrola hemosideroze, moguće je da se zadovoljavajuća kontrola neće postići ni daljnjim povećanjem doze (na najviše 28 mg/kg) pa je u tom slučaju potrebno razmotriti druge mogućnosti liječenja. Ako se pri dozama iznad 21 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 28 mg/kg zbog ograničenog iskustva s dozama iznad te razine (vidjeti dio 5.1).

U bolesnika liječenih dozama većim od 21 mg/kg treba razmotriti snižavanje doze u koracima od 3,5 do 7 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 ciljnu vrijednost (obično između 500 i 1000 µg/l) treba razmotriti snižavanje doze u koracima od 3,5 do 7 mg/kg kako bi se održale razine feritina u serumu unutar ciljnog raspona. Ako feritin u serumu pada dosljedno ispod 500 µg/l treba 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*]  $\geq 5$  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 (vidjeti dio 4.4).

U EU, lijekovi koji sadrže deferasiroks dostupni su na tržištu kao filmom obložene tablete i tablete za oralnu suspenziju pod različitim nazivima. Zbog različitih farmakokinetičkih profila, potrebna je 30% niža doza Roxofor filmom obloženih tableta u usporedbi s preporučenom dozom deferasiroks tableta za oralnu suspenziju (vidjeti dio 5.1).

**Tablica 2** Preporučene doze za sindrome talasemije neovisne o transfuziji

	Filmom obložene tablete	Koncentracija željeza u jetri (LIC)*	Serumski feritin
<b>Početna doza</b>	<b>7 mg/kg/dan</b>	$\geq 5$ mg Fe/g težine suhog tkiva jetre	ili $>800$ µg/l
<b>Praćenje</b>			<b>Mjesečno</b>
<b>Koraci u prilagodbi doze</b> (svakih 3-6 mjeseci)	<b>Povećanje</b> 3,5 - 7 mg/kg/dan	$\geq 7$ mg Fe/g težine suhog tkiva jetre	ili $>2000$ µg/l
	<b>Smanjenje</b> 3,5 - 7 mg/kg/dan	$< 7$ mg Fe/g težine suhog tkiva jetre	ili $\leq 2000$ µg/l

<b>Maksimalna doza</b>	<b>14 mg/kg/dan</b> Za odrasle osobe
	<b>7 mg/kg/dan</b> Za pedijatrijske bolesnike <b>7 mg/kg/dan</b> Nije procijenjeno i $\leq 2000 \mu\text{g/l}$ Za odrasle i pedijatrijske bolesnike
<b>Prekid</b>	<b>&lt;3 mg Fe/g težine suhog tkiva jetre ili &lt;300 <math>\mu\text{g/l}</math></b>
<b>Ponovno liječenje</b>	<b>Nije preporučljivo</b>

\*LIC je preferirana metoda određivanja preopterećenja željezom.

#### *Početna doza*

Preporučena početna dnevna doza filmom obloženih tableta u bolesnika sa sindromima talasemije neovisnim o transfuziji je 7 mg/kg tjelesne težine.

#### *Prilagodba doze*

Preporučuje se pratiti vrijednost serumskog feritina svaki mjesec kako bi se procijenio bolesnikov odgovor na terapiju te rizik od prekomjerne kelacije sveo na najmanju moguću mjeru (vidjeti dio 4.4). Nakon svakih 3 do 6 mjeseci liječenja potrebno je razmotriti mogućnost povećanja doze za 3,5 do 7 mg/kg ako je u bolesnika  $\text{LIC} \geq 7 \text{ mg Fe/g}$  težine suhog tkiva jetre, odnosno ako je serumski feritin dosljedno  $>2000 \mu\text{g/l}$  bez naznaka silaznog trenda, a bolesnik dobro podnosi lijek. Doze iznad 14 mg/kg ne preporučuju se jer nema iskustva s dozama iznad te razine u bolesnika sa sindromima talasemije neovisnim o transfuziji.

U pedijatrijskih i odraslih bolesnika u kojih LIC nije utvrđen i serumski feritin je  $\leq 2000 \mu\text{g/l}$ , doziranje ne smije prelaziti 7 mg/kg.

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

#### *Prekid liječenja*

Nakon što se postigne zadovoljavajuća razina željeza u tijelu ( $\text{LIC} < 3 \text{ mg Fe/g}$  težine suhog tkiva jetre ili serumski feritin  $< 300 \mu\text{g/l}$ ) 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 ( $\geq 65$ godina starosti)*

Preporučeno doziranje za starije bolesnike je isto kao i gore opisano. U kliničkim ispitivanjima je u starijih bolesnika zabilježena veća 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 (vidjeti dio 4.2). Preporučuje se pratiti vrijednost serumskog feritina svaki mjesec kako bi se procijenio bolesnikov odgovor na terapiju te rizik od prekomjerne kelacije sveo na najmanju moguću mjeru (vidjeti dio 4.4). 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 7 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  $\leq 800 \mu\text{g/l}$ .

Djeca od rođenja do 23 mjeseca:

Sigurnost i djelotvornost deferasiroksa u djece u dobi od rođenja do 23 mjeseca nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

#### *Bolesnici s oštećenjem bubrega*

Deferasiroks nije ispitivan u bolesnika s oštećenjem bubrega te je kontraindiciran u bolesnika s procijenjenim klirensom kreatinina  $< 60 \text{ ml/min}$  (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

#### *Bolesnici s oštećenjem jetre*

Deferasiroks 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). Kod ovih bolesnika, lijek se mora primjenjivati s oprezom. 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 peroralnu primjenu.

Filmom obložene tablete treba progutati cijele uz malo vode. Za bolesnike koji ne mogu progutati cijele tablete, tablete se mogu zdrobiti i primijeniti posipanjem cijele doze na meku hranu, npr. jogurt ili jabučnu kašu (pire od jabuke). Cijela doza se mora odmah uzeti i ne smije se pohraniti za buduću primjenu.

Filmom obložene tablete moraju se uzimati jednom dnevno, po mogućnosti u isto vrijeme svakog dana i mogu se uzeti na prazan želudac ili uz lagani obrok (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2).

### **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  $< 60 \text{ ml/min}$ .

### **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  $\geq 2$  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). Iako u kliničkim ispitivanjima nije bilo opaženo povećanje bubrežnih štetnih događaja nakon postupnog povećavanja doza deferasiroksa u obliku tableta za oralnu suspenziju iznad 30 mg/kg, ne može se isključiti povećani rizik bubrežnih štetnih događaja a uz filmom obložene tablete u dozama iznad 21 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 terapije ili modifikacije terapije ovim lijekom (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 razvijaju 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 razvijaju metaboličku acidozu mora se razmotriti prekid terapije deferasiroksom.

Nakon stavljanja lijeka u promet, u bolesnika liječenih deferasiroksom, uglavnom djece, bili su prijavljeni slučajevi teških oblika bubrežne tubulopatije (kao što je Fanconijev sindrom) te zatajenja bubrega povezani s promjenama svijesti u sklopu hiperamonemične encefalopatije. Preporučuje se razmatranje hiperamonemične encefalopatije i mjerenje razina amonijaka u bolesnika u kojih dođe do neobjašnjivih promjena mentalnog stanja tijekom terapije deferasiroksom.

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

	Serumski kreatinin		Klirens kreatinina
<b>Prije terapije</b>	dva puta (2x)	i	jednom (1x)
<b>Kontraindicirano</b>			<60 ml/min
<b>Praćenje</b>			
- Prvi mjesec nakon uvođenja terapije ili izmjene doze (uključujući promjenu formulacije lijeka)	tjedno	i	tjedno
- Poslije toga	mjesečno	i	mjesečno
<b>Smanjenje dnevne doze za 7 mg/kg/dan</b> (formulacija filmom obloženih tableta), ako su sljedeći bubrežni parametri uočeni tijekom dva uzastopna posjeta te se ne mogu pripisati drugim uzrocima			
Odrasli bolesnici	>33% iznad prosjeka prije liječenja	i	smanjen <DGN-a* (<90 ml/min)
Pedijatrijski bolesnici	> GGN-a prikladnog za godine**	i/ili	smanjen <DGN-a* (<90 ml/min)
<b>Nakon smanjenja doze, prekida liječenja, ako</b>			
Odrasli i pedijatrijski bolesnici	ostaje >33% iznad prosjeka prije liječenja	i/ili	smanjen <DGN-a* (<90 ml/min)
*DGN: donja granica normalnog raspona **GGN: gornja granica normalnog raspona			

Liječenje se može 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 koji su liječeni deferasiroksom.

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. Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi zatajenja jetre, od kojih su neki bili fatalni. U bolesnika liječenih deferasiroksom, osobito djece, može doći do teških oblika povezanih s promjenama svijesti u sklopu hiperamonemične encefalopatije. Preporučuje se razmatranje hiperamonemične encefalopatije i mjerenje razina amonijaka u bolesnika u kojih dođe do neobjašnjivih promjena mentalnog stanja tijekom terapije ovim lijekom. Potrebno je paziti na održavanje odgovarajuće hidracije u bolesnika u kojih dođe do deplecije volumena (npr. uslijed proljeva ili povraćanja), osobito u djece s akutnom bolešću. Većina izvještaja o zatajenju jetre uključivala je bolesnike koji su imali ozbiljnije bolesti, uključujući već postojeća kronična stanja vezana uz jetru (uključujući cirozu i hepatitis C) te višeorgansko zatajenje. 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 ovog lijeka 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.

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

**Tablica 4 Sažetak sigurnosnih preporuka za praćenje**

<b>Pretrage</b>	<b>Učestalost</b>
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 ovog lijeka može biti ograničena i može biti manja od rizika. Kao posljedica toga, u tih se bolesnika ne preporučuje liječenje lijekom Roxofor.

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 Roxofor u pedijatrijskoj populaciji potrebno pažljivo pratiti kako bi se otkrile nuspojave i pratilo opterećenje željezom. Osim toga, prije primjene ovog



lijeka u liječenju 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 ovim lijekom. U slučaju gastrointestinalne ulceracije ili krvarenja, potrebno je prekinuti primjenu deferasiroksa i odmah započeti dodatne pretrage i liječenje. Nužan je oprez u bolesnika koji uzimaju deferasiroks 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 ovim lijekom 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-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i reakciju na lijek s 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 deferasiroksa potrebno je 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 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 te radi izbjegavanja prekomjerne kelacije (vidjeti dio 4.2). Preporučuje se smanjenje doze ili pažljivije praćenje bubrežne i jetrene funkcije te razina serumskog feritina tijekom razdoblja liječenja visokim dozama i kada su razine serumskog feritina blizu ciljnom rasponu. 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. Pri dugotrajnom liječenju bolesnika s teškim preopterećenjem željezom potrebno je pažljivo pratiti funkciju srca.

#### **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

C<sub>max</sub> deferasiroksa filmom obloženih tableta bila je povećana (za 29%) kada se lijek uzimao s obrokom s visokim sadržajem masnoća. Roxofor filmom obložene tablete mogu se uzimati ili na prazan želudac ili uz lagani obrok, po mogućnosti svakoga dana u isto vrijeme (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

##### Lijekovi koji mogu smanjiti sistemska izloženost deferasiroksu

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 deferasiroksa s potentnim UGT-induktorima (npr. rifampicin, karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, ritonavir) može imati za posljedicu smanjenje djelotvornosti ovog lijeka. Tijekom i nakon primjene kombinacije potrebno je pratiti serumski feritin u bolesnika te prilagoditi dozu deferasiroksa 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 midazolamom i drugim lijekovima koji se metaboliziraju putem CYP3A4

U ispitivanju na zdravim dobrovoljcima, istodobna primjena deferasiroksa 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

repaglinida za oko 2,3 puta (90% CI [2,03 2,63]) i C<sub>max</sub> repaglinida za 1,6 puta (90% CI [1,42 1,84]). 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<sub>max</sub> se nije mijenjao nakon jednokratne doze, ali s kroničnim doziranjem očekuje se povećanje C<sub>max</sub> 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 antikoagulansima također može povećati rizik od gastrointestinalnog krvarenja. Kada se deferasiroks kombinira s tim lijekovima nužno je pažljivo kliničko praćenje.

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

## **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 ovaj lijek tijekom trudnoće, osim ako to nije neophodno.

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

#### 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 ovog lijeka 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

Deferasiroks 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 u provedenim kliničkim ispitivanjima 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).

Uz primjenu deferasiroksa prijavljene su teške kožne nuspojave, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) (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

<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>	
Nepoznato:	pancitopenija <sup>1</sup> , trombocitopenija <sup>1</sup> , pogoršanje anemije <sup>1</sup> , neutropenija <sup>1</sup>
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>	
Nepoznato:	reakcije preosjetljivosti (uključujući anafilaktičke reakcije i angioedem) <sup>1</sup>
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	
Nepoznato:	metabolička acidoza <sup>1</sup>
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>	
Manje često:	anksioznost, poremećaj spavanja
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	
Često:	glavobolja
Manje često:	omaglica
<b>Poremećaji oka</b>	

Manje često:	katarakta, makulopatija
Rijetko:	optički neuritis
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>	
Manje često:	gluhoća
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja</b>	
Manje često:	laringealna bol
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	
Često:	proljev, 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 <sup>1</sup> , akutni pankreatitis <sup>1</sup>
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>	
Često:	povišene transaminaze
Manje često:	hepatitis, kolelitijaza
Nepoznato:	zatajenje jetre <sup>1,2</sup>
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	
Često:	osip, svrbež
Manje često:	poremećaj pigmentacije
Rijetko:	reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)
Nepoznato:	Stevens-Johnsonov sindrom <sup>1</sup> , hipersenzitivni vaskulitis <sup>1</sup> , urtikarija <sup>1</sup> , multiformni eritem <sup>1</sup> , alopecija <sup>1</sup> , toksična epidermalna nekroliza (TEN) <sup>1</sup>
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>	
Vrlo često:	povišen kreatinin u krvi
Često:	proteinurija
Manje često:	poremećaj bubrežnih tubula <sup>2</sup> (stečeni Fanconijev sindrom), glikozurija
Nepoznato:	akutno zatajenje bubrega <sup>1,2</sup> , tubulointersticijski nefritis <sup>1</sup> , nefrolitijaza <sup>1</sup> , bubrežna tubularna nekroza <sup>1</sup>
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	
Manje često:	pireksija, edem, umor

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

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

#### 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**

Rani znakovi akutnog predoziranja manifestiraju se učincima na probavni sustav poput boli u abdomenu, proljeva, mučnine i povraćanja. Bili su prijavljeni jetreni i bubrežni poremećaji, uključujući slučajeve povišenja jetrenih enzima i kreatinina čije su se vrijednosti vratile u normalu nakon prestanka liječenja. Pogrešno primijenjena jednokratna doza od 90 mg/kg dovela je do Fanconijevog sindroma koji se povukao nakon liječenja.

Nema specifičnog antidota za deferasiroks. Za zbrinjavanje predoziranja mogli bi biti indicirani standardni postupci kao i simptomatsko liječenje, ovisno o tome što je prikladno s medicinskog stajališta.

## **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. U usporedbi s deferasiroks tabletama za oralnu suspenziju, doza deferasiroks filmom obloženih tableta je 30 % niža od doze tableta za oralnu suspenziju, zaokruženo na najbližu cijelu tabletu (vidjeti dio 5.2).

Deferasiroks je ispitivan u 411 odraslih (dob  $\geq 16$  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. Podležeca 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. Dnevnim 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  $\geq 7$  mg Fe/g suhe težine liječenih deferasiroks tabletama za oralnu suspenziju (20 i 30 mg/kg) ili deferoksaminom (35 do  $\geq 50$  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 mladih 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). Za deferasiroks filmom obložene tablete može se razmotriti omjer doza 3:1 (tj. doza deferasiroks filmom obloženih tableta koja iznosi trećinu 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  $\geq 7$  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.

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

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 deferasiroksa 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  $\geq 2$  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 deferasiroksa u obliku 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.

Otvoreno ispitivanje s randomizacijom 1:1 provedeno je na 224 pedijatrijska bolesnika u dobi od 2 do <18 godina s anemijom ovisnom o transfuziji i preopterećenjem željezom kako bi se ocijenilo pridržavanje liječenja, djelotvornost i sigurnost deferasiroksa u formulaciji granula u usporedbi s formulacijom tableta za oralnu suspenziju. Većina bolesnika (142; 63,4%) u ispitivanju imala je beta-talasemiju major, 108 (48,2%) bolesnika prethodno nije primalo terapiju kelacije željeza (engl. *iron chelation therapy*, ICT) (medijan dobi 2 godine; 92,6% u dobi od 2 do <10 godina) i 116 (51,8%) bolesnika je prethodno primalo ICT (medijan dobi 7,5 godina; 71,6% u dobi od 2 do <10 godina) od kojih je 68,1% prethodno primalo deferasiroks. U primarnoj analizi provedenoj nakon 24 tjedna liječenja u bolesnika koji prethodno nisu primali ICT, stopa pridržavanja bila je 84,26% u skupini koja je primala deferasiroks tablete za oralnu suspenziju i 86,84% u skupini koja je primala deferasiroks granule, bez statistički značajne razlike. Slično tome, nije bilo statistički značajne razlike u srednjoj vrijednosti promjena serumskog feritina (SF) od početne vrijednosti između dvije skupine (-171,52  $\mu$ g/l [95% CI: -517,40; 174,36] za tablete za oralnu suspenziju [engl. *dispersible tablets*, DT] i 4,84  $\mu$ g/l [95% CI: -333,58; 343,27] za formulaciju granula, razlika između srednjih vrijednosti [granule – DT] 176,36  $\mu$ g/l [95% CI: -129,00, 481,72], dvostrana p-vrijednost = 0,25). Zaključak ispitivanja bio je da nema razlika u pridržavanju liječenja i djelotvornosti između skupine koja je primala deferasiroks granule i skupine koja je primala deferasiroks tablete za



oralnu suspenziju u različitim vremenskim točkama (24 i 48 tjedana). Sigurnosni profil bio je, sveukupno gledano, usporediv između formulacija granula i tableta 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, placebom 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 placebom (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

Deferasiroks u obliku filmom obloženih tableta pokazuju višu bioraspoloživost u usporedbi s tabletama za oralnu suspenziju. Nakon prilagodbe jačine, formulacija filmom obloženih tableta jačine 360 mg bila je ekvivalentna formulaciji tablete za oralnu suspenziju jačine 500 mg s obzirom na srednju površinu ispod krivulje koncentracije u plazmi i vremena (AUC) kada se uzima natašte.  $C_{\text{max}}$  je bio povišen za 30% (90% CI: 20,3% - 40,0%); međutim analiza kliničke izloženosti/odgovora nije otkrila nikakve dokaze klinički relevantnih učinaka takvog povišenja.

### Apsorpcija

Deferasiroks (formulacija tablete za oralnu suspenziju) se nakon peroralne primjene apsorbira s medijanom vremena do najviše koncentracije ( $t_{\text{max}}$ ) 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. Apsolutna bioraspoloživost formulacije filmom obloženih tableta nije ustanovljena. Bioraspoloživost deferasiroks filmom obloženih tableta bila je 36% veća od bioraspoloživosti tableta za oralnu suspenziju.

Ispitivanje učinka hrane koje je uključivalo primjenu filmom obloženih tableta u zdravim dobrovoljcima natašte te uz nemasni (sadržaj masti  $< 10\%$  kalorija) ili punomasni (sadržaj masti  $> 50\%$  kalorija) obrok ukazalo je na to da su AUC i  $C_{\text{max}}$  bili blago povišeni nakon nemasnog obroka (za 11% odnosno 16%). Nakon punomasnog obroka, AUC i  $C_{\text{max}}$  bili su povišeni (za 18% odnosno 29%). Povećanja  $C_{\text{max}}$  uzrokovana promjenom formulacije lijeka i učinkom punomasnog obroka mogla bi biti aditivna pa se stoga preporučuje da se filmom obložene tablete uzimaju ili na prazan želudac ili uz lagani obrok.

### 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<sub>0-24h</sub> deferasiroksa povećavaju se otprilike linearno s porastom doze u uvjetima stanja dinamičke ravnoteže.

Primjenom višestrukih doza izloženost se povećavala s faktorom akumulacije od 1,3 do 2,3.

#### Obilježja u bolesnika

##### *Pedijatrijski bolesnici*

Ukupna izloženost deferasiroksu adolescenata (12 do  $\leq 17$  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 povećan je 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 kancerogenog potencijala. Najvažniji nalazi bili su bubrežna toksičnost i zamućenje 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**

#### Jezgra tablete:

celuloza, mikrokristalična  
krospovidon  
povidon  
magnezijev stearat  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni  
poloksamer

#### Ovojnica:

hipromeloza  
titanijev dioksid (E171)  
makrogol  
talk  
boja indigo carmine aluminium lake (E132)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

4 godine

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

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

PVC/PE/PVDC//Al blister.

30 (3x10) filmom obloženih tableta u blisteru u kutiji

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Alpha-Medical d.o.o.  
Dragutina Golika 36  
10000 Zagreb

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

Roxofor 180 mg filmom obložene tablete: HR-H-860719455  
Roxofor 360 mg filmom obložene tablete: HR-H-861848080

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 30. travnja 2020.  
Datum posljednje obnove odobrenja:

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

28. listopada 2024.