

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

Rozhodnutí Evropské komise implementující vyznačené změny v Souhrnu údajů o přípravku (SPC) se očekává.

Stejně změny, jako jsou vyznačené v SPC pro EXJADE 125 mg tablety pro přípravu perorální suspenze, platí i pro síly 250 mg a 500 mg tablety pro přípravu perorální suspenze

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

EXJADE 125 mg tablety pro přípravu perorální suspenze

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta pro přípravu perorální suspenze obsahuje deferasiroxum 125 mg.

Tento přípravek obsahuje laktózu. Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta pro přípravu perorální suspenze

Téměř bílé, kulaté, ploché tablety se zkosenými okraji, s potiskem (NVR na jedné straně a J 125 na straně druhé).

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

EXJADE je indikován k léčbě chronického přetížení (nadměrné zátěže) organismu železem způsobeného transfuzemi krve ( $\geq 7$  ml/kg/měsíc erytrocytární masy) u pacientů s beta thalasemií major ve věku 6 let a více.

EXJADE je také indikován k léčbě chronického přetížení organismu železem způsobeného transfuzemi krve, kde je léčba deferoxaminem kontraindikována nebo nevhodná u následujících skupin pacientů:

- u pacientů s jinými typy anemií,
- u pacientů ve věku od 2 do 5 let,
- u pacientů s beta thalasemií major s chronickým přetížením železem způsobeným málo častými transfuzemi krve ( $< 7$  ml/kg/měsíc erytrocytární masy).

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem EXJADE by měla být zahájena a prováděna lékařem, který má zkušenosti s léčbou chronického přetížení železem vyvolaného krevními transfuzemi. Doporučuje se léčbu zahájit po transfuzi přibližně 20 jednotek (cca 100 ml/kg) erytrocytární masy nebo jestliže bylo klinickým sledováním prokázáno chronické přetížení železem (tj. feritin séra  $> 1\ 000$   $\mu\text{g/l}$ ). Dávky (v mg/kg) musí být vypočteny a zaokrouhleny na nejbližší sílu celé tablety.

Cílem chelatační léčby je odstranění množství železa, které bylo podáno transfuzemi a snížit existující

přetížení železem podle potřeby.

### Úvodní dávka

Doporučovaná úvodní denní dávka přípravku EXJADE je 20 mg/kg tělesné hmotnosti.

O úvodní denní dávce 30 mg/kg je možné uvažovat u pacientů, u kterých je nutno snížit zvýšenou hladinu železa v organismu a kteří dostávají více než 14 ml/kg/měsíc erytrocytární masy (přibližně > 4 jednotky/měsíc pro dospělé).

O úvodní denní dávce 10 mg/kg je možné uvažovat u pacientů, u kterých není nutno snížit zvýšenou hladinu železa v organismu a kteří dostávají méně než 7 ml/kg/měsíc erytrocytární masy (přibližně < 2 jednotky/měsíc pro dospělé). Odpověď pacienta je nutno sledovat a není-li dosaženo dostatečného účinku, je nutno zvážit zvýšení dávky (viz bod 5.1).

U pacientů, u kterých byla zátěž železem již úspěšně léčena deferoxaminem, může být za úvodní dávku přípravku EXJADE považována numerická polovina dávky deferoxaminu (např. pacient, kterému je podáváno 40 mg/kg/den deferoxaminu po dobu 5 dnů v týdnu (nebo ekvivalent) by mohl být převeden na úvodní denní dávku 20 mg/kg/den přípravku EXJADE). Je-li výsledkem dávka menší než 20 mg/kg hmotnosti, je nutno pacientovu odpověď sledovat a není-li dosaženo dostatečného účinku, je nutno zvážit zvýšení dávky (viz bod 5.1).

### Udržovací dávka

Doporučuje se monitorovat hladinu feritinu v séru každý měsíc a dávku přípravku EXJADE upravit, pokud je to nutné, každý 3. až 6. měsíc podle trendu hladin sérového feritinu. Úpravy dávky mají být prováděny postupně o 5 až 10 mg/kg podle individuální odpovědi pacienta a léčebného cíle (udržení nebo snížení zátěže železem). Dávky vyšší než 30 mg/kg se nedoporučují, protože s dávkami vyššími než 30 mg/kg jsou jen omezené zkušenosti. Jestliže hladina sérového feritinu soustavně klesá pod 500 µg/l, je nutno uvažovat o přerušení léčby (viz bod 4.4).

### Příprava

EXJADE musí být užíván jednou denně nalačno, nejméně 30 minut před jídlem, nejlépe každý den ve stejnou dobu (viz body 4.5 a 5.2). Tablety se dispergují mícháním ve sklenici vody, pomerančového nebo jablečného džusu (100 až 200 ml), dokud se nevytvoří jemná suspenze. Po vypití suspenze musí být jakýkoli zbytek znovu suspendován v malém množství vody nebo džusu a vypit. Tablety se nesmějí kousat ani polykat celé (viz také bod 6.2).

### Starší pacienti (≥ 65 let věku)

Doporučené dávkování pro starší pacienty je stejné jako dávkování uvedené výše.

### Dětsí pacienti (2 až 17 let věku)

Doporučené dávkování pro dětské pacienty je stejné jako pro dospělé. Při výpočtu dávky je nutné vzít v úvahu změnu tělesné hmotnosti dětských pacientů během růstu. U dětí mezi 2 a 5 lety věku je expozice nižší než u dospělých (viz bod 5.2). Tato věková skupina může tedy vyžadovat vyšší dávkování než je nutné u dospělých. Počáteční dávka však musí být stejná jako u dospělých s následnou individuální titrací.

### Pacienti se zhoršenou funkcí ledvin

EXJADE nebyl studován u pacientů se zhoršenou funkcí ledvin, a je proto kontraindikován u pacientů s clearance kreatininu < 60 ml/min. (viz body 4.3 a 4.4).

### Pacienti se zhoršenou funkcí jater

EXJADE nebyl u pacientů se zhoršenou funkcí jater studován a musí být u těchto pacientů používán opatrně. Úvodní doporučené dávkování je u pacientů se zhoršenou funkcí jater stejné jako dávkování uvedené výše. Jaterní funkce všech pacientů musejí být monitorovány před léčbou a potom každý měsíc (viz bod 4.4).

### 4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.

Kombinace s jinými terapeutickými chelátory železa, protože bezpečnost takových kombinací nebyla stanovena (viz bod 4.5).

Pacienti s clearance kreatininu < 60 ml/min.

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

#### Funkce ledvin:

EXJADE byl studován pouze u pacientů se výchozí hodnotou sérového kreatininu odpovídající normálnímu rozmezí v daném věku.

V klinických studiích se zvýšení sérového kreatininu o > 33 % při  $\geq 2$  po sobě jdoucích měřeních, někdy nad horní hranici normálního rozmezí, vyskytlo asi u 36 % pacientů. Toto zvýšení bylo závislé na dávce. Asi u dvou třetin pacientů se zvýšeným sérovým kreatininem se hladiny vrátily pod úroveň 33 % bez úpravy dávkování. U zbývajících třetin zvýšení sérového kreatininu nereagovalo vždy na snížení dávky nebo na ukončení léčby. Po uvedení přípravku EXJADE na trh byly hlášeny případy akutního selhání ledvin (viz bod 4.8).

Důvody zvýšení sérového kreatininu nebyly objasněny. Zvláštní pozornost je tedy nutno věnovat monitorování sérového kreatininu u pacientů léčených vysokými dávkami přípravku EXJADE a/nebo u málo častých transfuzí krve (< 7 ml/kg/měsíc erytrocytární masy nebo < 2 jednotky/měsíc u dospělého).

Stanovení sérového kreatininu se doporučuje provést před započítím léčby dvakrát. **Sérový kreatinin, clearance kreatininu** (stanovená Cockcroft-Gaultovou nebo MDRD metodou u dospělých a Schwartzovou metodou u dětí) a/nebo plazmatické hladiny cystatinu C **je nutno monitorovat každý týden v prvním měsíci po zahájení léčby nebo po změně dávky přípravku EXJADE a poté jednou měsíčně.** U pacientů s existující poruchou funkce ledvin a pacientů, kteří užívají léčivé přípravky snižující funkci ledvin, může být vyšší riziko komplikací. U pacientů, u kterých se vyvine průjem nebo zvracení, je nezbytné zajistit dostatečnou hydrataci.

U dospělých pacientů může být dávka snížena o 10 mg/kg, pokud sérový kreatinin stoupne o > 33 % nad průměrnou hodnotu získanou měřením před zahájením léčby a clearance kreatininu klesne pod spodní hranici normálu (< 90 ml/min.) při dvou po sobě jdoucích návštěvách a pokud změny nejsou způsobeny jinými vlivy (viz bod 4.2). U dětských pacientů může být dávka snížena o 10 mg/kg, pokud stanovená clearance kreatininu klesne pod spodní limit normálního rozmezí (< 90 ml/min) a/nebo se hladina sérového kreatininu zvýší nad horní hranici normální v daném věku při dvou po sobě jdoucích návštěvách.

Po snížení dávky u dospělých i dětských pacientů je nutno léčbu přerušit, pokud je pozorováno zvyšování sérového kreatininu > 33 % nad průměr před zahájením léčby a/nebo vypočítaná clearance kreatininu klesne pod spodní limit normálního rozmezí. Nová léčba může být zahájena v závislosti na individuálním klinickém obraze.

Zvláštní pozornost je také nutno věnovat monitorování sérového kreatininu u pacientů, kteří jsou současně léčeni přípravky snižujícími funkci ledvin.

Měsíčně je nutno provádět stanovení proteinurie. Podle potřeby je možno také monitorovat další indikátory ledvinných tubulárních funkcí (např. glykosurii u ne-diabetiků a snížení hladiny draslíku, fosfátů, hořčíku nebo močoviny v séru, nebo hladinu fosfátů a aminokyselin v moči). Snížení dávky nebo ukončení léčby je možno zvážit při výskytu abnormálních hodnot tubulárních markerů a/nebo je-li to klinicky indikováno.

Zůstane-li sérový kreatinin významně zvýšen a existují-li také persistující abnormality jiných markerů renálních funkcí (např. proteinurie, Fanconiho syndrom) i při snížení dávky nebo vysazení, je nutno pacienta předat do péče urologovi a případně zvážit další specializovaná vyšetření (např. biopsii ledvin).

Funkce jater:

U pacientů léčených EXJADE bylo pozorováno zvýšení hodnot jaterních testů. U pacientů léčených EXJADE byly po jeho uvedení na trh hlášeny případy selhání jater, z nichž některé byly fatální. Většina hlášení jaterního selhání zahrnovala pacienty se závažnými onemocněními, včetně již dříve existující jaterní cirhózy. Úloha EXJADE, jako přispívajícího nebo zhoršujícího faktoru, však nemůže být vyloučena (viz bod 4.8).

Kontrolní vyšetření sérových transamináz, bilirubinu a alkalické fosfatázy se doporučuje provést před zahájením léčby, pak každé 2 týdny během prvního měsíce léčby a dále pak jednou za měsíc. Jestliže zvýšená hladina transamináz v séru přetrvává, dále se zvyšuje a nejsou známy žádné jiné příčiny tohoto zvýšení, léčba přípravkem EXJADE by měla být přerušena. Jakmile je příčina abnormálních hodnot jaterních funkčních testů objasněna a hladiny se vrátí k normálním hodnotám, je možné uvažovat o opatrném opětovném zahájení léčby nižší dávkou s následným postupným zvyšováním dávky.

Nedoporučuje se podávat EXJADE pacientům s těžkým jaterním selháním, protože u těchto pacientů nebylo podávání zkoušeno. Léčba byla zahájena pouze u pacientů, u nichž vstupní hodnota transamináz nepřesáhla pětinašobek horní hranice normálního rozmezí (viz bod 5.2).

U pacientů, kteří užívali EXJADE, včetně dětí a mladistvých, byly hlášeny ulcerace a krvácení z horní části zažívacího traktu. U některých pacientů byly pozorovány mnohočetné ulcerace (viz bod 4.8). Lékaři i pacienti by měli během léčby přípravkem EXJADE zůstat ostražití k výskytu známek a příznaků gastrointestinálního vředu a krvácení ze zažívacího traktu a v případě podezření na závažnou gastrointestinální nežádoucí příhodu neprodleně zahájit další vyšetření a léčbu. Je třeba věnovat pozornost pacientům, kteří užívají EXJADE v kombinaci s léky se známým ulcerogenním potenciálem, jako jsou nesteroidní antirevmatika (NSA), kortikosteroidy nebo perorální bisfosfonáty, a pacientům užívajícím antikoagulantia (viz bod 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce)

Během léčby přípravkem EXJADE se může objevit kožní vyrážka. Vyrážka většinou vymizí spontánně. Je-li nutné léčbu přerušit, může být po vymizení vyrážky léčba obnovena nižší dávkou s následným postupným zvyšováním. V závažných případech může být obnovení léčby prováděno s kombinací krátkodobého perorálního podávání kortikosteroidů.

U pacientů léčených přípravkem EXJADE byly hlášeny případy závažných hypersenzitivních reakcí (jako anafylaxe a angioedém), u většiny případů se reakce vyskytla během prvního měsíce léčby (viz bod 4.8). Objeví-li se takové reakce, je nutné ukončit podávání přípravku EXJADE a zavést přiměřenou léčbu.

Byly hlášeny poruchy sluchu (zhoršení sluchu) a zraku (zákal čočky) (viz bod 4.8). Před zahájením léčby se doporučuje vyšetření sluchu a zraku (včetně očního pozadí) a potom v pravidelných intervalech (každých 12 měsíců). Při zaznamenání poruch během léčby je nutné uvažovat o snížení dávky nebo přerušení léčby.

Hladinu sérového feritinu se doporučuje vyšetřovat každý měsíc, aby se stanovila odpověď pacienta na léčbu (viz bod 4.2). Pokud hladina sérového feritinu soustavně klesá pod 500 µg/l, je nutno uvažovat o přerušení léčby.

Výsledky testů sérového kreatininu, sérového feritinu a sérových transamináz je nutno zaznamenávat a pravidelně vyhodnocovat z hlediska vývoje. Výsledky je nutno také zaznamenat do poskytnuté brožury pro pacienta.

V jednoletém klinickém hodnocení u dětských pacientů léčených přípravkem EXJADE nebylo zjištěno ovlivnění růstu a pohlavního vývoje. Avšak, jako obecné preventivní opatření při léčbě dětských pacientů s nadměrnou zátěží železem způsobenou transfuzemi, musí být u dětských pacientů sledována tělesná hmotnost, výška a sexuální vývoj v pravidelných intervalech (každých 12 měsíců).

Srdeční poruchy jsou známou komplikací těžkého přetížení železem. Při dlouhodobé léčbě přípravkem EXJADE je nutno u pacientů s těžkým přetížením železem monitorovat funkce srdce.

Tablety obsahují laktózu (1,1 mg laktózy na každý mg deferasiroxu). Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, Lappovým nedostatkem laktázy, malabsorpcí glukózy a galaktózy nebo těžkou deficiencí laktázy by tento přípravek neměli užívat.

Současné podávání deferasiroxu a antacid obsahujících hliník se nedoporučuje (viz bod 4.5).

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Současné podávání přípravku EXJADE a hliník obsahujících antacid nebylo studováno. Přestože má deferasirox nižší afinitu k hliníku než k železu, nedoporučuje se podávat tablety přípravku EXJADE společně s antacidy, která obsahují hliník (viz bod 4.4).

Biologická dostupnost přípravku EXJADE byla variabilně zvýšena, pokud byl užíván spolu s potravou. Z tohoto důvodu musí být přípravek EXJADE užíván nalačno, nejméně 30 minut před jídlem a přednostně vždy ve stejnou denní dobu (viz body 4.2 a 5.2).

Metabolismus deferasiroxu je závislý na UGT enzymech. Nelze vyloučit snížení jeho plazmatických hladin, pokud je podáván se silnými UGT induktory, např. rifampicinem, fenobarbitalem nebo fenytoinem. Během kombinace a po kombinaci je nutno monitorovat pacientovu hladinu sérového feritinu a případně upravit dávku přípravku EXJADE.

Ve studii na zdravých dobrovolnících vedlo souběžné podávání EXJADE a midazolamu (substrátu CYP3A4) ke snížení expozice midazolamu o 17% (90% CI: 8%-26%). V běžném klinickém prostředí může být tento účinek ještě výraznější. Vzhledem k možnému snížení účinnosti musí být uplatněna zvýšená opatrnost při souběžném podávání deferasiroxu v kombinaci s látkami metabolizovanými enzymem CYP3A4 (např. cyklosporin, simvastatin, hormonální antikoncepční přípravky, bepridil, ergotamin).

Bezpečnost přípravku EXJADE v kombinaci s jinými terapeutickými chelátory železa nebyla stanovena. Z tohoto důvodu se nesmí kombinovat s jinou léčbou chelátory železa (viz bod 4.3).

U zdravých dospělých dobrovolníků nebyly pozorovány žádné interakce s digoxinem.

Nelze vyloučit interakci deferasiroxu a substrátů CYP2C8 jako paklitaxel a repaglinid.

Podávání přípravku EXJADE v kombinaci s vitamínem C nebylo studováno. Dávky vitamínu C až do 200 mg denně nebyly spojeny s nežádoucími účinky.

Souběžné podávání přípravku EXJADE a látek se známým ulcerogenním potenciálem, jako jsou NSA (včetně kyseliny salicylové ve vysokých dávkách), kortikosteroidy, perorální bisfosfonáty a i antikoagulancia, může zvýšit riziko gastrointestinální toxicity (viz bod 4.4). EXJADE může také zvýšit hemoragické riziko antikoagulancií. Pokud je deferasirox kombinován s těmito léky, musí být prováděno přísné klinické sledování.

#### **4.6 Těhotenství a kojení**

##### Těhotenství

Nejsou k dispozici klinické údaje o podávání deferasiroxu během těhotenství. Studie na zvířatech prokázaly určitou reprodukční toxicitu v dávkách toxických pro matku (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známé.

Jako preventivní opatření se doporučuje nepodávat přípravek EXJADE v průběhu těhotenství, pokud to není nezbytně nutné.

##### Kojení

Ve studiích na zvířatech bylo zjištěno, že deferasirox je rychle a ve značném rozsahu vylučován do mateřského mléka. Účinek na mláďata nebyl zjištěn. Není známo, zda je deferasirox vylučován do lidského mateřského mléka. V průběhu podávání přípravku EXJADE se kojení nedoporučuje.

##### Fertilita

Údaje o fertilitě u lidí nejsou známy. U zvířat nebyly nalezeny nežádoucí účinky na samčí nebo samičí fertilitu (viz bod 5.3).

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Studie hodnotící účinky přípravku EXJADE na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Pacienti, u kterých se vyskytly závratě jako vzácný nežádoucí účinek, musejí zvýšit opatrnost při řízení nebo obsluze strojů (viz bod 4.8).

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

Nejčastějšími hlášenými nežádoucími účinky během chronické léčby přípravkem EXJADE byly u dospělých a dětí poruchy zažívání, přibližně u 26 % pacientů (především nauzea, zvracení, průjem nebo bolesti břicha). Kožní vyrážka se vyskytla asi u 7 % pacientů. Průjem je hlášen častěji u dětských pacientů ve věku od 2 do 5 let než u starších pacientů. Tyto nežádoucí účinky jsou závislé na dávce, jsou převážně mírné až středně závažné, obvykle přechodného charakteru a většinou vymizí při pokračování léčby.

V klinických hodnoceních se u cca 36 % pacientů vyskytlo zvýšení sérového kreatininu o > 33 % při > 2 po sobě jdoucích měřeních, někdy nad horní hranici normálního rozmezí. Toto zvýšení bylo závislé na dávce. U dvou třetin pacientů se zvýšením sérového kreatininu se hladiny vrátily pod úroveň těchto 33 % bez úpravy dávky. U zbývajících třetin pacientů hladiny kreatininu ne vždy reagovaly na snížení dávky nebo přerušení léčby. V některých případech však byla po snížení dávky pozorována pouze stabilizace hodnot sérového kreatininu (viz bod 4.4).

Žlučové kameny a s nimi spojené žlučnickové obtíže byly hlášeny u cca 2 % pacientů. Zvýšení hladiny jaterních transamináz bylo hlášeno jako nežádoucí účinek léku u 2% pacientů. Zvýšení transamináz vyšší než 10násobek horní hranice normálních hodnot naznačující hepatitidu bylo méně časté (0,3 %). Po uvedení EXJADE na trh bylo, zejména u pacientů s již dříve existující cirhózou jater, hlášeno jaterní selhání, z nichž některé bylo fatální (viz bod 4.4). Obdobně jako při léčbě jinými chelatačními přípravky, byla u pacientů léčených přípravkem EXJADE zřídka pozorována porucha slyšení tónů o vysoké frekvenci a zákal čočky (časné katarakty) (viz bod 4.4).

Nežádoucí účinky jsou seřazeny níže s použitím následující konvence: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1

<b>Poruchy nervového systému</b>	
Časté:	Bolesti hlavy
Méně časté:	Závratě
<b>Oční poruchy</b>	
Méně časté:	Časná katarakta, makulopatie
<b>Ušní poruchy</b>	
Méně časté:	Ztráta sluchu
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	
Méně časté:	Faryngolaryngeální bolest
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
Časté:	Průjem, zácpa, zvracení, nauzea, bolest břicha, nadýmání, dyspepsie
Méně časté:	Gastrointestinální krvácení, žaludeční vřed (včetně mnohočetných vředů), duodenální vřed, gastritida
Vzácné:	Ezofagitida
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	
Velmi časté:	Zvýšení kreatininu v krvi
Časté:	Proteinurie
Méně časté:	Renální tubulopatie (získaný Fanconiho syndrom), glykosurie
Není známo:	Akutní selhání ledvin <sup>1</sup>
<b>Poruchy kůže a podkoží</b>	
Časté:	Vyrážka, svědění
Méně časté:	Poruchy pigmentace
Není známo:	Kopřivka <sup>1</sup>
<b>Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání</b>	
Méně časté:	Horečka, otoky, únava
<b>Poruchy imunitního systému</b>	
Není známo:	Hypersenzitivní reakce (včetně anafylaxe a angioedému) <sup>1</sup>
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	
Časté:	Zvýšení transamináz
Méně časté:	Hepatitida, cholelitiáza
Není známo:	Selhání jater <sup>1</sup>
<b>Psychiatrické poruchy</b>	
Méně časté:	Úzkost, poruchy spánku

<sup>1</sup> Nežádoucí účinky hlášené z postmarketingové zkušenosti. Tyto účinky jsou odvozeny ze spontánních hlášení, pro které není vždy možné zodpovědně stanovit frekvenci nebo příčinnou souvislost s léčivým přípravkem.

#### 4.9 Předávkování

Byly hlášeny případy předávkování (2-3násobek předepsané dávky po několik týdnů). Jeden případ vyústil v subklinickou hepatitidu, která ustoupila po přerušení podávání. Jednorázové dávky 80 mg/kg u nadměrné zátěže železem pacientů s thalasemií byly příčinou mírné nauzey a průjmu.

Akutní projevy předávkování mohou zahrnovat nauzeu, zvracení, bolesti hlavy a průjem. Léčba předávkování může spočívat ve vyvolání zvracení nebo ve výplachu žaludku a v symptomatické léčbě.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

## 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cheláty vázající železo, ATC kód: V03AC03

Deferasirox je perorálně účinná chelatační látka, která je vysoce selektivní pro trojmocné železo. Je to trojvazné chelatační činidlo, které váže železo s vysokou afinitou v poměru 2 : 1. Deferasirox podporuje vylučování železa, a to převážně do stolice. Deferasirox má malou afinitu k zinku a mědi, a nepůsobí proto trvalý pokles hladin těchto kovů v séru.

V bilanční metabolické studii železa provedené u dospělých pacientů trpících thalosemií s nadměrnou zátěží železa indukoval EXJADE v denních dávkách 10, 20 a 40 mg/kg v průměru čisté vyloučení železa 0,119; 0,329 a 0,445 mg Fe/kg tělesné hmotnosti a den.

EXJADE byl studován u 411 dospělých (ve věku  $\geq 16$  let) a 292 dětských pacientů (ve věku od 2 do  $< 16$  let) s chronickým přetížením organismu železem v důsledku krevních transfuzí. Z dětských pacientů bylo 52 ve věku od 2 do 5 let. Mezi základní onemocnění, která vyžadovala transfuze, patřila beta thalasemie, srpkovitá anemie a jiné kongenitální a získané anemie (myelodysplastický syndrom, Diamond-Blackfanův syndrom, aplastická anemie a jiné velmi vzácné anemie).

Denní léčba dávkami 20 a 30 mg/kg po dobu jednoho roku dospělým, kteří dostávali opakovaně transfuze, a dětským pacientům s beta thalosemií měla za následek snížení indikátorů celkového železa v organismu; koncentrace železa v játrech byla v průměru snížena o 0,4 a 8,9 mg/g jater (suchá hmotnost biopticky získané tkáně), sérový feritin poklesl v průměru přibližně o 36 a 926  $\mu\text{g/l}$ . Při těchto stejných dávkách byly poměry vyloučeného železa : příjmu železa 1,02 (udávající netto bilanci železa) a 1,67 (udávající hodnotu netto odstraněného železa). U pacientů s nadměrnou zátěží železem s jinými anemiemi vyvolal EXJADE podobné terapeutické odpovědi. Denní dávky 10 mg/kg po dobu jednoho roku by mohly udržovat hladinu železa v játrech a sérového feritinu a indukovat vyrovnanou bilanci železa u pacientů dostávajících transfuze jen vzácně nebo těch, kteří dostávají výměnné transfuze. Sledování jednou měsíčně stanovených hodnot sérového feritinu odráží změny koncentrace železa v játrech a ukazuje, že trendy sérového feritinu mohou být použity k monitorování léčebné odpovědi. Omezené klinické údaje (29 pacientů s normální srdeční funkcí na počátku) získané při použití MRI naznačují, že při léčbě přípravkem EXJADE v dávkách 10 až 30 mg/kg/den po dobu jednoho roku může také dojít ke snížení hladiny železa v srdci (v průměru MRI T2\* bylo zvýšeno z 18,3 na 23,0 milisekundy).

Hlavní analýza pivotní srovnávací studie u 586 pacientů s beta thalosemií a přetížením železem způsobeným transfuzí neprokázala non-inferioritu přípravku EXJADE oproti deferoxaminu v analýze celkové populace pacientů. V post-hoc analýze této studie u podskupiny pacientů s koncentrací železa v játrech  $\geq 7$  mg Fe/g sušiny léčených přípravkem EXJADE (20 a 30 mg/kg) nebo deferoxaminem (35 až  $\geq 50$  mg/kg) byla non-inferiorní kritéria dosažena. U pacientů s koncentrací železa v játrech  $< 7$  mg Fe/g sušiny léčených přípravkem EXJADE (5 a 10 mg/kg) nebo deferoxaminem (20 až 35 mg/kg) však non-inferiorita nebyla prokázána vzhledem k nerovnováze v dávkování obou chelatačních látek. Tato nerovnováha vznikla, protože pacientům léčeným deferoxaminem bylo dovoleno setrvat na původní podávané dávce, i když ta byla vyšší než dávka stanovená protokolem. Této pivotní studie se účastnilo 56 pacientů ve věku pod 6 let, z nichž 28 dostávalo EXJADE.

Z předklinických i klinických studií se zdá, že EXJADE je stejně účinný jako deferoxamin, pokud je používán v poměru dávek 2 : 1 (tj. dávka přípravku EXJADE je aritmetickou polovinou dávky deferoxaminu). Toto doporučené dávkování však nebylo v klinickém hodnocení prospektivně vyhodnoceno.

Dále, u pacientů s koncentrací železa v játrech  $\geq 7$  mg Fe/g sušiny s různými vzácnými anemiemi nebo srpkovitou anemií, EXJADE v dávce do 20 a 30 mg/kg způsobil pokles koncentrace železa v jaterní tkáni a sérového feritinu srovnatelný s poklesem u pacientů s beta thalosemií.



## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Deferasirox je absorbován po perorálním podání a střední doba (medián) k dosažení maximální koncentrace v plazmě ( $t_{max}$ ) je přibližně 1,5 až 4 hodiny. Absolutní biologická dostupnost (AUC) deferasiroxu z přípravku EXJADE tablety je v porovnání s intravenózní dávkou přibližně 70 %. Celková expozice (AUC) byla přibližně zdvojnásobena, pokud byl přípravek užíván během snídani s vysokým obsahem tuku (obsah tuku tvořil > 50 % kalorií) a přibližně zvýšena o 50 %, pokud byl užit se standardní snídaní. Biologická dostupnost deferasiroxu byla mírně zvýšena (přibližně o 13 - 25 %), pokud byl přípravek užit 30 min před jídlem s normálním nebo vysokým obsahem tuku.

### Distribuce

Deferasirox je silně vázán na plazmatické proteiny (99 %), téměř výlučně na sérový albumin a má malý distribuční objem, u dospělých přibližně 14 litrů.

### Metabolismus

Hlavní metabolickou cestou deferasiroxu je glukuronidace s následným vylučováním do žluči. Pravděpodobně dochází ve střevě k dekonjugaci glukuronidů a následné reabsorpci (enterohepatální cyklus). Glukuronidace deferasiroxu probíhá převážně za účasti UGT1A1 a v menším rozsahu UGT1A3. Metabolismus deferasiroxu katalyzovaný cytochromem CYP450 (oxidační) je u lidí minimální (přibližně 8 %). Nebyl pozorován žádný důkaz o indukci nebo inhibici enzymů po podání terapeutických dávek. Inhibice metabolismu deferasiroxu hydroxyureou nebyla *in vitro* pozorována.

### Vylučování

Deferasirox a jeho metabolity jsou primárně vylučovány stolicí (84 % dávky). Vylučování deferasiroxu ledvinami je minimální (8 % dávky). Průměrný eliminační poločas ( $t_{1/2}$ ) se pohybuje v rozmezí 8 až 16 hodin. Na vylučování deferasiroxu žlučí se podílejí transportéry MRP2 a MXR (BCRP).

### Linearita/ne-linearita

$C_{max}$  a  $AUC_{0-24h}$  deferasiroxu stoupá přibližně lineárně s dávkou za rovnovážného stavu. Při opakovaném podávání se expozice zvyšuje kumulacním faktorem 1,3 až 2,3.

### Charakteristika pacientů

#### *Děti*

Celková expozice deferasiroxem u mladistvých (12 až ≤ 17 let) a dětí (2 až < 12 let) po jednorázovém podání a opakovaných dávkách byla nižší než u dospělých pacientů. U dětí mladších než 6 let byla expozice o 50 % nižší než u dospělých. Vzhledem k tomu, že dávkování je upravováno individuálně podle terapeutické odpovědi, nedá se očekávat, že by toto zjištění mělo klinické důsledky.

#### *Pohlaví*

Ženy mají mírně nižší clearance (o 17,5 %) deferasiroxu ve srovnání s muži. Protože dávkování je upravováno individuálně podle odpovědi, nedá se očekávat, že by toto zjištění mělo klinické důsledky.

#### *Starší pacienti*

U starších pacientů (65 let a více) nebyla farmakokinetika deferasiroxu studována.

#### *Zhoršená funkce ledvin a jater*

U pacientů se zhoršenou funkcí ledvin nebo jater nebyla farmakokinetika deferasiroxu studována. Zvýšením transamináz až do pětinašobku horní hranice normálu nebyla farmakokinetika deferasiroxu ovlivněna.

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro pacienty s nadměrnou zátěží organismu železem. Hlavními nálezy byla renální toxicita a zákal oční čočky (katarakta). Podobné nálezy byly pozorovány u novorozenců a nedospělých zvířat. Renální toxicita je dávana do souvislosti především s nedostatkem železa u zvířat, která před podáním přípravku nebyla vystavena nadměrné zátěži železem.

Testy genotoxicity byly *in vitro* buď negativní (Amesův test, test chromozomální aberace) nebo pozitivní (V79 test). Deferasirox *in vivo* vyvolával při letální dávce u potkanů, kteří nebyli vystaveni zátěži železem, tvorbu mikronukleolů v kostní dřeni, avšak nikoliv v játrech. Žádný takovýto účinek nebyl pozorován u potkanů s předchozí zátěží železem. Pokud byl deferasirox aplikován potkanům po dobu 2 let a transgenickým p53<sup>+/-</sup> heterozygotním myším po dobu 6 měsíců, nebyl kancerogenní.

Potenciál reprodukční toxicity byl hodnocen u potkanů a králíků. Deferasirox nebyl teratogenní, ale při vysokých dávkách, které byly vysoce toxické pro samice potkanů bez nadměrné zátěže železem, vyvolal zvýšený výskyt změn skeletu a mrtvě narozených mláďat. Deferasirox neměl jiné účinky na fertilitu nebo reprodukci.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Monohydrát laktosy  
Krospovidon typu A  
Mikrokrytalická celulóza  
Povidon  
Natrium-lauryl-sulfát  
Koloidní bezvodý oxid křemičitý  
Magnesium-stearát

### **6.2 Inkompatibility**

Rozpouštění v nápojích sycených kyslíčkem uhličitým nebo v mléce se nedoporučuje z důvodu tvorby pěny a pomalé dispergace.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

PVC/PE/PVDC/Al blistry.

Balení obsahuje 28 nebo 84 tablet pro přípravu perorální suspenze.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

**7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Velká Británie

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/06/356/001  
EU/1/06/356/002

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

28.08.2006

**10. DATUM REVIZE TEXTU**