

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

EXJADE 90 mg филмирани таблетки
EXJADE 180 mg филмирани таблетки
EXJADE 360 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

EXJADE 90 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 90 mg деферазирокс (deferasirox).

EXJADE 180 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 180 mg деферазирокс (deferasirox).

EXJADE 360 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 360 mg деферазирокс (deferasirox).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

EXJADE 90 mg филмирани таблетки

Светлосиня, овална, двойноизпъкнала филмирана таблетка със скосени ръбове и отпечатани (NVR от едната страна и 90 от другата). Приблизителни размери на таблетката 10,7 x 4,2 mm.

EXJADE 180 mg филмирани таблетки

Синя, овална, двойноизпъкнала филмирана таблетка със скосени ръбове и отпечатани (NVR от едната страна и 180 от другата). Приблизителни размери на таблетката 14 mm x 5,5 mm.

EXJADE 360 mg филмирани таблетки

Тъмносиня, овална, двойноизпъкнала филмирана таблетка със скосени ръбове и отпечатани (NVR от едната страна и 360 от другата). Приблизителни размери на таблетката 17 mm x 6,7 mm

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

EXJADE е показан за лечение на хронично свръхнатрупване на желязо поради чести кръвопреливания (≥ 7 ml/kg/месец еритроцитна маса) при пациенти с бета таласемия майор на възраст на и над 6 години.

EXJADE е показан също за лечение на хронично свръхнатрупване на желязо поради кръвопреливания, когато лечението с дефероксамин е противопоказано или недостатъчно при следните групи пациенти:

- при педиатрични пациенти с бета таласемия майор със свръхнатрупване на желязо поради чести кръвопреливания (≥ 7 ml/kg/месец еритроцитна маса) на възраст от 2 до 5 години,
- при възрастни и педиатрични пациенти с бета таласемия майор със свръхнатрупване на желязо поради нечести кръвопреливания (< 7 ml/kg/месец еритроцитна маса) на възраст 2 години и повече,
- при възрастни и педиатрични пациенти с други видове анемии на възраст 2 години и повече.

EXJADE е показан също за лечение на хронично свръхнатрупване на желязо, изискващо хелатираща терапия при пациенти със синдроми на трансфузионно-независима таласемия на възраст 10 години и повече, когато лечението с дефероксамин е противопоказано или незадоволително.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с EXJADE трябва да се започва и поддържа от лекари с опит в лечението на хроничното свръхнатрупване на желязо.

Дозировка

Свръхнатрупване на желязо поради трансфузия

Препоръчва се лечението да се започне след трансфузия на приблизително 20 единици (около 100 ml/kg) еритроцитна маса (ЕМ), или ако от клиничното проследяване има доказателства за хронично свръхнатрупване на желязо (напр. серумен феритин $> 1\ 000$ $\mu\text{g/l}$). Дозите (в mg/kg) трябва да се изчисляват и закръглят към най-близката разфасовка на таблетките.

Целите на хелатиращата терапия са да се отстрани количеството желязо, получено в резултат на трансфузиите и ако се налага, да се намали съществуващото натоварване с желязо.

При всички пациенти е необходимо повишено внимание по време на хелатиращата терапия, за да се сведе до минимум рискът от свръхобразуване на хелати (вж. точка 4.4).

В ЕС, лекарствени продукти, съдържащи деферазирокс, са налични на пазара като филмирани таблетки и диспергиращи се таблетки под различни търговски наименования като генерични алтернативи на EXJADE. Поради различните фармакокинетични профили, е необходима 30% по-ниска доза EXJADE филмирани таблетки в сравнение с препоръчителната доза EXJADE диспергиращи се таблетки (вж. точка 5.1).

Таблица 1 Препоръчителни дози при свръхнатрупване на желязо поради трансфузия

| | Филмирани таблетки | Трансфузии | Серумен феритин |
|--|--|--|----------------------------|
| Начална доза | 14 mg/kg/ден | След 20 единици (около 100 ml/kg) ЕМ | или >1 000 µg/l |
| Алтернативна начална доза | 21 mg/kg/ден | >14 ml/kg/месечно ЕМ (приблизително >4 единици/месечно при възрастен) | |
| | 7 mg/kg/ден | <7 ml/kg/месечно ЕМ (приблизително <2 единици/месечно при възрастен) | |
| При пациенти, повлияли се добре от дефероксамин | Една трета от дозата дефероксамин | | |
| Проследяване | | | Всеки месец |
| Прицелен интервал | | | 500-1 000 µg/l |
| Стъпки при коригиране на дозата (всеки 3-6 месеца) | Повишаване 3,5 - 7 mg/kg/ден до 28 mg/kg/ден | | >2 500 µg/l |
| | Понижаване 3,5 - 7 mg/kg/ден При пациенти, лекувани с дози >21 mg/kg/ден - При постигане на целта | | ≤2 500 µg/l |
| Максимална доза | 28 mg/kg/ден | | 500-1 000 µg/l |
| Да се обмисли прекъсване | | | <500 µg/l |

Начална доза

Препоръчителната начална дневна доза на EXJADE филмирани таблетки е 14 mg/kg телесно тегло.

При пациентите, които се нуждаят от понижени нива на желязото в организма и които получават също повече от 14 ml/kg/месец еритроцитна маса (приблизително >4 единици/месец за възрастен), може да се има предвид начална дневна доза 21 mg/kg EXJADE филмирани таблетки.

При пациентите, които не се нуждаят от понижени нива на желязото в организма и които получават също по-малко от 7 ml/kg/месец еритроцитна маса (приблизително <2 единици/месец за възрастен), може да се има предвид начална дневна доза 7 mg/kg EXJADE филмирани таблетки. Трябва да се проследява отговора на пациента и трябва да се обмисли повишение на дозата, ако не се получи достатъчна ефикасност (вж. точка 5.1).

При пациентите, които вече имат добър терапевтичен отговор на дефероксамин, може да се има предвид начална доза на EXJADE филмирани таблетки, която числено е една трета от дозата на дефероксамин (напр. пациент, получаващ 40 mg/kg/ден дефероксамин 5 дни в седмицата (или еквивалентна доза), може да премине на начална дневна доза 14 mg/kg/ден EXJADE филмирани таблетки). Когато това води до дневна доза под 14 mg/kg телесно тегло, трябва да се проследява отговорът на пациента и да се обмисли повишение на дозата, ако не се получи достатъчна ефикасност (вж. точка 5.1).

Коригиране на дозата

Препоръчва се серумният феритин да се проследява всеки месец и дозата на EXJADE филмирани таблетки да се променя, ако е необходимо, на всеки 3 до 6 месеца въз основа на тенденцията в серумния феритин. Промените в дозата могат да се правят на стъпки от 3,5 до 7 mg/kg и трябва да са съобразени с индивидуалния отговор на пациента и терапевтичните цели (поддържане или понижаване на количеството на желязото). При пациенти, при които не е постигнат задоволителен контрол с дози от 21 mg/kg (т.е. нивата на серумния феритин са трайно над 2 500 µg/l и не показват тенденция към понижаване с течение на времето), могат да се обмислят дози до 28 mg/kg. Наличността на дългосрочни данни, свързани с ефикасността и безопасността от проведените клинични проучвания с EXJADE диспергиращи се таблетки, при дози над 30 mg/kg понастоящем е ограничена (264 пациенти, проследявани средно за 1 година след повишаване на дозата). Ако е постигнат много слаб контрол на хемосидерозата с дози до 21 mg/kg (под формата на филмирани таблетки, която е еквивалентна на доза 30 mg/kg под формата на диспергиращи се таблетки), с допълнително повишаване на дозата (до максимална доза 28 mg/kg) може да не се постигне задоволителен контрол и да се наложи обмисляне на алтернативни методи на лечение. Ако не се постигне задоволителен контрол с дози над 21 mg/kg, лечението с такива дози не трябва да се продължава, а трябва да се обмислят алтернативни варианти за лечение, когато е възможно. Дози над 28 mg/kg не се препоръчват, тъй като има ограничен опит с дозите над това ниво (вж. точка 5.1).

При пациентите, лекувани с дози по-високи от 21 mg/kg, при постигане на контрол (т.е. нива на серумен феритин трайно $\leq 2\ 500\ \mu\text{g/l}$ и показващи тенденция към понижаване с течение на времето) трябва да се обмисли стъпаловидно намаляване на дозата с 3,5 до 7 mg/kg. При пациентите, при които нивата на серумния феритин са достигнали таргетните стойности (обикновено между 500 и 1 000 µg/l) трябва да се обмисли стъпаловидно намаляване на дозата с 3,5 до 7 mg/kg с цел запазване на нивата на серумния феритин в рамките на таргетния диапазон и да се сведе до минимум рискът от свръхобразуване на хелати. Ако серумният феритин трайно спада под 500 µg/l, трябва да се обмисли прекъсване на лечението (вж. точка 4.4).

Синдроми на трансфузионно-независима таласемия

Хелатираща терапия трябва да се започне само ако има доказателства за свръхнатрупване на желязо (концентрация на желязо в черния дроб [LIC] $\geq 5\ \text{mg Fe/g}$ сухо тегло [с.т.] или серумен феритин трайно $> 800\ \mu\text{g/l}$). LIC е предпочитан метод за определяне на свръхнатрупване на желязо и трябва да се използва, когато е наличен. При всички пациенти е необходимо повишено внимание по време на хелатиращата терапия, за да се намали риска от свръхобразуване на хелати (вж. точка 4.4).

В ЕС, лекарствени продукти, съдържащи деферазирокс, са налични на пазара като филмирани таблетки и диспергиращи се таблетки под различни търговски наименования като генерични алтернативи на EXJADE. Поради различните фармакокинетични профили, е необходима 30% по-ниска доза EXJADE филмирани таблетки в сравнение с препоръчителната доза EXJADE диспергиращи се таблетки (вж. точка 5.1).

Таблица 2 Препоръчителни дози при синдроми на трансфузионно-независима таласемия

| | Филмирани таблетки | Концентрация на желязо в черния дроб (LIC)* | Серумен феритин |
|--|--|---|---|
| Начална доза | 7 mg/kg/ден | ≥ 5 mg Fe/g с.т. | или >800 μ g/l |
| Проследяване | | | Всеки месец |
| Стъпки при коригиране на дозата | Повишаване 3,5 - 7 mg/kg/ден | ≥ 7 mg Fe/g с.т. | или $>2\ 000$ μ g/l |
| (всеки 3-6 месеца) | Понижаване 3,5 - 7 mg/kg/ден | <7 mg Fe/g с.т. | или $\leq 2\ 000$ μ g/l |
| Максимална доза | 14 mg/kg/ден При възрастни пациенти | | |
| | 7 mg/kg/ден При педиатрични пациенти | | |
| | 7 mg/kg/ден Както за възрастни, така и за педиатрични пациенти | Не се оценява | и $\leq 2\ 000$ μ g/l |
| Прекъсване | | <3 mg Fe/g с.т. | или <300 μg/l |
| Подновяване на лечението | | Не се препоръчва | |

*LIC е предпочитаният метод за определяне на свръхнатрупване на желязо.

Начална доза

Препоръчителната начална дневна доза на EXJADE филмирани таблетки при пациенти със синдроми на трансфузионно-независима таласемия е 7 mg/kg телесно тегло.

Коригиране на дозата

Препоръчва се нивото на серумния феритин да се мониторира всеки месец, за да се оцени отговорът на пациента към терапията и да се сведе до минимум рискът от свръхобразуване на хелати (вж. точка 4.4). На всеки 3 до 6 месеца лечение, трябва да се обмисли повишаване на дозата с 3,5 до 7 mg/kg при пациентите с LIC ≥ 7 mg Fe/g с.т. или със серумен феритин трайно $>2\ 000$ μ g/l, непоказващ тенденция за понижаване, понасящи добре лекарствения продукт. Не се препоръчват дози над 14 mg/kg EXJADE филмирани таблетки, поради липсата на опит с високи дози при пациенти със синдроми на трансфузионно-независима таласемия.

Както при педиатрични, така и при възрастни пациенти, при които не е правена оценка на LIC и серумният феритин е $\leq 2\ 000$ μ g/l, дозата EXJADE филмирани таблетки не трябва да превишава 7 mg/kg.

При пациенти, при които дозата е била повишена до >7 mg/kg, трябва да се обмисли намаляване на дозата на 7 mg/kg или по-малко при LIC <7 mg Fe/g с.т. или серумен феритин $\leq 2\ 000$ μ g/l.

Прекратяване на лечението

При постигане на задоволителни нива на желязо в организма (LIC <3 mg Fe/g с.т. или серумен феритин <300 μ g/l), лечението трябва да се спре. Липсват данни относно повторното лечение на пациенти, при които отново се наблюдава натрупване на желязо след постигане на задоволителни нива на желязото в организма и поради тази причина не може да се препоръча повтаряне на лечението.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст (≥ 65 годишна възраст)

Препоръките за дозиране при пациенти в напреднала възраст са същите като описаните по-горе. В клинични проучвания пациентите в старческа възраст получават по-често нежелани реакции, отколкото по-младите пациенти (по-специално диария) и трябва да бъдат внимателно проследявани за поява на нежелани реакции, които могат да изискват коригиране на дозата.

Педиатрична популация

Свръхнатрупване на желязо поради трансфузия:

Препоръките за дозиране при педиатрични пациенти на възраст 2 до 17 години със свръхнатрупване на желязо поради трансфузия, са същите, както при възрастни пациенти (вж. точка 4.2). Препоръчва се нивото на серумния феритин да се мониторира всеки месец, за да се оцени отговорът на пациента към терапията и да се сведе до минимум рискът от свръхобразуване на хелати (вж. точка 4.4). Промените в теглото на педиатричните пациенти с времето трябва да се имат предвид, когато се изчислява дозата.

При деца със свръхнатрупване на желязо поради трансфузия, на възраст между 2 и 5 години, експозицията е по-ниска, отколкото при възрастни (вж. точка 5.2). Тази възрастова група може следователно да налага по-високи дози, отколкото са необходими при възрастни. Въпреки това, началната доза трябва да е същата като при възрастни, последвана от индивидуално титриране.

Синдроми на трансфузионно-независима таласемия:

При педиатричните пациенти със синдроми на трансфузионно-независима таласемия дозата EXJADE филмирани таблетки не трябва да превишава 7 mg/kg. При тези пациенти внимателното следене на LIC и серумния феритин е от съществена важност, за да се избегне свръхобразуване на хелати (вж. точка 4.4). В допълнение към месечното определяне на серумния феритин е необходимо на всеки три месеца проследяване на LIC, когато серумният феритин е ≤ 800 $\mu\text{g/l}$.

Деца от раждането до 23 месеца:

Безопасността и ефикасността на EXJADE при деца от раждането до 23-месечна възраст не са установени. Липсват данни.

Пациенти с бъбречно увреждане

EXJADE не е проучван при пациенти с бъбречно увреждане и е противопоказан при пациенти с изчислен креатининов клирънс < 60 ml/min (вж. точки 4.3 и 4.4).

Пациенти с чернодробно увреждане

EXJADE не се препоръчва при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (Клас C по Child-Pugh). При пациенти с умерено тежка степен на чернодробно увреждане (Клас B по Child-Pugh) дозата трябва да се намали значително, след което постепенно да се увеличи до 50% от препоръчителната терапевтична доза при пациенти с нормална чернодробна функция (вж. точки 4.4 и 5.2) и EXJADE трябва да се използва с повишено внимание при такива пациенти. Чернодробната функция при всички пациенти трябва да се проследява преди лечението, на всеки 2 седмици през първия месец и след това всеки месец (вж. точка 4.4).

Начин на приложение

За перорално приложение.

Филмираните таблетки трябва да се поглъщат цели с малко вода. При пациентите, които са неспособни да погълнат таблетките цели, филмираните таблетки могат да се натрошат и да се приложат чрез поръсване на цялата доза върху мека храна, напр. кисело мляко или ябълково пюре. Дозата трябва да се приеме незабавно и изцяло, и да не се съхранява за следваща употреба.

Филмираните таблетки трябва да се приемат веднъж дневно, за предпочитане по едно и също време всеки ден, и могат да се приемат на гладно или с лека храна (вж. точки 4.5 и 5.2).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Комбинацията с други видове желязо-хелатираща терапия, тъй като безопасността на такива комбинации не е установена (вж. точка 4.5).

Пациенти с изчислен креатининов клирънс <60 ml/min.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Бъбречна функция

Деферазирокс е проучван само при пациенти с изходен серумен креатинин в рамките на референтните граници за възрастта.

При клиничните проучвания повишения на серумния креатинин с $>33\%$ в ≥ 2 последователни определяния, понякога над горната референтна граница, възникват при около 36% от пациентите. Тези повишения са дозозависими. При около две трети от пациентите, показващи повишение на серумния креатинин, е наблюдаван обратен спад под 33% нивото без адаптиране на дозата. При останалата трета повишаванията на серумния креатинин не винаги отговарят на понижаване на дозата или на спирането ѝ. В някои случаи след понижаване на дозата се наблюдава само стабилизиране на стойностите на серумния креатинин. Случаи на остра бъбречна недостатъчност са съобщени при употребата на деферазирокс след пускането на пазара (вж. точка 4.8). При част от съобщените по време на постмаркетинговия период случаи, влошаването на бъбречната функция е довело до бъбречна недостатъчност, изискваща временна или постоянна диализа.

Причините за покачванията на серумния креатинин не са изяснени. Следователно трябва да се обръща особено внимание на проследяването на серумния креатинин при пациентите, които получават като съпътстваща терапия лекарствени продукти, които потискат бъбречната функция и при пациентите, които получават високи дози деферазирокс и/или по-редки кръвопреливания (<7 ml/kg/месец еритроцитна маса или <2 единици/месец за възрастен). Въпреки че в хода на клиничните проучвания при увеличаване на дозата EXJADE диспергиращи се таблетки над 30 mg/kg не се наблюдава нарастване на бъбречните нежелани събития, повишаване на риска от възникване на бъбречни нежелани събития при прием на филмирани таблетки при дози над 21 mg/kg не може да се изключи.

Препоръчва се серумният креатинин да бъде оценен двукратно преди започване на терапията. **Серумният креатинин, креатининовият клирънс** (изчислени по формулата на Cockcroft-Gault или по MDRD формулата при възрастни и по формулата на Schwartz при деца) и/или плазмените нива на цистатин С **трябва да се проследяват преди започване на терапията, ежеседмично през първия месец след започване или промяна на терапията с EXJADE (включително преминаване към друга лекарствена форма) и ежемесечно след това.** Пациентите с анамнеза за бъбречни заболявания и пациентите, които получават лекарствени продукти, които потискат бъбречната функция, може да са изложени на по-голям риск от усложнения. Трябва да се обърне внимание за поддържане на адекватна хидратация на пациентите, които развият диария или повръщане.

Има постмаркетингови съобщения за случаи на метаболитна ацидоза, възникнала по време на лечението с деферазирокс. Болшинството от тези пациенти са имали бъбречни нарушения, бъбречна тубулопатия (синдром на Fanconi) или диария, или други състояния, при които нарушението на киселинно-алкалното равновесие е известно усложнение. В тези популации киселинно-алкалното равновесие трябва да се проследява съгласно клиничните показания. При пациентите, при които се развие метаболитна ацидоза, трябва да се обмисли прекъсване на лечението с EXJADE.

В постмаркетинговия период има съобщения за случаи на тежка форма на бъбречна тубулопатия (като синдром на Fanconi) и бъбречна недостатъчност, свързани с промени в съзнанието в контекста на хиперамониемична енцефалопатия при пациенти, лекувани с деферазирокс, предимно при деца. Препоръчва се да се има предвид възможността за възникване на хиперамониемична енцефалопатия и да се измерват нивата на амоняк при пациенти, развиващи необясними промени в психичния статус, докато са на терапия с EXJADE.

Таблица 3 Коригиране на дозата и прекъсване на лечението при проследяване на бъбречната функция

| | Серумен креатинин | | Креатининов клирънс |
|--|---|-------|------------------------------|
| Преди започване на терапията | Двукратно (2x) | и | Еднократно (1x) |
| Противопоказан | | | <60 ml/min |
| Проследяване | | | |
| - Първия месец след започване на терапията или при промяна на дозата (включително преминаване към друга лекарствена форма) | Веднъж седмично | и | Веднъж седмично |
| - След това | Веднъж месечно | и | Веднъж месечно |
| Намаляване на дневната доза със 7 mg/kg/ден (под формата на филмирана таблетка), ако следните показатели за оценка на бъбречната функция се наблюдават при две последователни визити и не могат да се свържат с други причини | | | |
| Възрастни пациенти | >33% над средните стойности преди започване на лечението | и | Понижение <ДГН* (<90 ml/min) |
| Педиатрични пациенти | > ГГН** за съответната възраст | и/или | Понижение <ДГН* (<90 ml/min) |
| След намаляване на дозата, лечението се прекъсва, ако | | | |
| Възрастни и педиатрични пациенти | Остава >33% над средните стойности преди започване на лечението | и/или | Понижение <ДГН* (<90 ml/min) |
| *ДГН: долна граница на нормата **ГГН: горна граница на нормата | | | |

Лечението може да се поднови в зависимост от индивидуалните клинични обстоятелства.

Намаляване на дозата или прекъсване на лечението може също да се има предвид, ако се установят отклонения в показателите за оценка на бъбречната тубулна функция и/или при клинични показания:

- Протеинурия (изследването трябва да се направи преди започване на терапията и всеки месец след това)
- Глюкозурия при пациенти без диабет и ниски нива на калий, фосфати, магнезий или урати в серума, фосфатурия, аминокиселинна (проследяване при нужда).

Бъбречна тубулопатия се съобщава предимно при деца и юноши с бета таласемия, лекувани с EXJADE.

Пациентите трябва да бъдат насочени към нефролог и могат да се имат предвид допълнителни специализирани изследвания (като бъбречна биопсия), ако описаните по-долу симптоми се появят, въпреки намаляването на дозата и прекъсването на лечението:

- серумният креатинин остава значимо повишен и
- има трайни отклонения в друг показател за оценка на бъбречната функция (напр. протеинурия, синдром на Fanconi).

Чернодробна функция

Наблюдават се повишения на чернодробните функционални тестове при пациенти, лекувани с деферазирокс. В постмаркетинговия период има съобщения за случаи на чернодробна недостатъчност, част от които са с летален изход. Могат да възникнат тежки форми, свързани с промени в съзнанието в контекста на хиперамониемична енцефалопатия при пациенти, лекувани с деферазирокс, особено при деца. Препоръчва се да се има предвид възможността за възникване на хиперамониемична енцефалопатия и да се измерват нивата на амоняк при пациенти, развиващи необясними промени в психичния статус, докато са на терапия с Exjade. Трябва да се внимава да се поддържа адекватна хидратация при пациентите, при които настъпват събития, свързани с намаляване на циркулаторния обем (като диария или повръщане), особено при деца с остро заболяване. Повечето от съобщенията за възникнала чернодробна недостатъчност са свързани с пациенти със значителен брой съпътстващи заболявания, включително предшестващи хронични чернодробни заболявания (включително цироза и хепатит C) и полиорганна недостатъчност. Не може да се отхвърли значението на деферазирокс като допринасящ или влошаващ състоянието фактор (вж. точка 4.8).

Препоръчва се изследване на серумните трансминази, билирубина и алкалната фосфатаза преди започване на лечението, на всеки 2 седмици през първия месец от лечението и на всеки месец след това. Ако има персистиращо и прогресиращо повишение на нивата на серумните трансминази, които не могат да се припишат на други причини, EXJADE трябва да се спре. След като се изясни причината за отклоненията в чернодробните функционални тестове или след връщане към нормалните нива, може да се има предвид предпазливо повторно започване на лечението с по-ниска доза, последвано от постепенно повишение на дозата.

EXJADE не се препоръчва при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (Клас C по Child-Pugh) (вж. точка 5.2).

Таблица 4 Обобщение на препоръките за проследяване на безопасността

| Изследване | Честота |
|---|--|
| Серумен креатинин | Двукратно преди започване на терапията. Всяка седмица през първия месец от терапията или след промяна на дозата (включително преминаване към друга лекарствена форма). Ежемесечно след това. |
| Креатининов клирънс и/или плазмен цистатин С | Преди започване на терапията. Всяка седмица през първия месец от терапията или след промяна на дозата (включително преминаване към друга лекарствена форма). Ежемесечно след това. |
| Протеинурия | Преди започване на терапията. Ежемесечно след това. |
| Други маркери за оценка на бъбречната тубулна функция (като например глюкозурия при пациенти без диабет и ниски нива на серумния калий, фосфат, магнезий или урат, фосфатурия, аминокиселинна ацидурия) | Според нуждите. |
| Серумни трансминази, билирубин, алкална фосфатаза | Преди започване на терапията. На всеки 2 седмици през първия месец от терапията. Ежемесечно след това. |
| Изследване на слуха и очите | Преди започване на терапията. Ежегодно след това. |
| Телесно тегло, ръст и полово развитие | Преди започване на терапията. Ежегодно при педиатрични пациенти. |

При пациенти, при които очакваната продължителност на живота не е голяма (напр. при високорисков миелодиспластичен синдром), особено когато съпътстващи заболявания могат да повишат риска от поява на нежелани събития, ползите от EXJADE могат да бъдат ограничени и да не превъзхождат рисковете. Вследствие на това, не се препоръчва лечение с EXJADE при такива пациенти.

Необходимо е повишено внимание при пациентите в старческа възраст поради по-високата честота на нежелани реакции (по-специално диария).

Данните при деца с трансфузионно-независима таласемия са много ограничени (вж. точка 5.1). В следствие на това, терапията с EXJADE трябва да бъде внимателно мониторирана за установяване на нежелани реакции и проследяване на натоваването с желязо в педиатричната популация. Освен това, преди започване на лечение с EXJADE при деца с тежко свръхнатрупване на желязо, с трансфузионно-независима таласемия, лекарят трябва да е наясно, че последствията от дългосрочната експозиция при такива пациенти към момента са неизвестни.

Стомашно-чревни нарушения

Съобщава се за поява на язви и кървене от горните отдели на гастроинтестиналния тракт при пациенти, включително деца и юноши, получаващи деферазирокс. При част от пациентите се наблюдават множествени язви (вж. точка 4.8). Има съобщения за язви, усложнени с гастроинтестинална перфорация. Също така има съобщения за случаи на гастроинтестинални хеморагии с летален изход, особено при пациенти в старческа възраст със злокачествени хематологични заболявания и/или нисък брой на тромбоцитите. По време на терапията с EXJADE лекуващите лекари и пациентите трябва да бъдат бдителни за признаци и симптоми на стомашно-чревна язва или кървене в гастроинтестиналния тракт. В случай на стомашно-чревна язва или кръвоизлив, приемът на EXJADE трябва да се преустанови и незабавно да се започне допълнително изследване и лечение. Необходимо е повишено внимание при пациенти, които приемат EXJADE едновременно с вещества с изявен улцерогенен потенциал, като НСПВС, кортикостероиди или перорални бифосфонати, при пациенти, получаващи антикоагуланти, както и при пациенти с брой на тромбоцитите под $50\,000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^9/\text{l}$) (вж. точка 4.5).

Нарушения на кожата

По време на лечението с EXJADE може да се появят кожни обриви. В повечето случаи обривите отзвучават спонтанно. Когато се налага прекъсване на лечението, след отшумяване на обрива, лечението може да се възобнови с по-ниска доза, последвана от постепенно повишаване на дозата. При тежките случаи, това възобновяване може да се проведе в комбинация с кратък период на приложение на перорални кортикостероиди. Съобщават се случаи на тежки кожни нежелани реакции (SCARs), включително синдром на Stevens-Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN) и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), които могат да бъдат животозастрашаващи или летални. Ако се подозира SCAR, EXJADE трябва да се спре незабавно и да не се прилага отново. При предписване на лекарствения продукт пациентите трябва да бъдат запознати с признаците и симптомите на тежките кожни реакции и да бъдат внимателно наблюдавани.

Реакции на свръхчувствителност

Случаи на сериозни реакции на свръхчувствителност (като анафилактичен шок и ангиоедем) са съобщени при пациенти, получаващи деферазирокс, като началото на реакцията при повечето от случаите настъпва през първия месец от лечението (вж. точка 4.8). Ако възникнат такива реакции, приемът на EXJADE трябва да бъде преустановен и да се осигури адекватна медицинска помощ. Лечението с деферазирокс не трябва да се подновява при пациенти, които са имали реакция на свръхчувствителност, поради риск от анафилактичен шок (вж. точка 4.3).

Зрителни и слухови нарушения

Съобщават се слухови (отслабен слух) и очни (помътняване на лещата) нарушения (вж. точка 4.8). Препоръчва се преглед на слуха и зрението (включително фундоскопия) преди започване на лечението и на редовни интервали след това (всеки 12 месеца). Ако по време на лечението се забележат нарушения, може да се има предвид понижение или спиране на дозата.

Нарушения на кръвта

По време на постмаркетинговия период се съобщава за поява на левкопения, тромбоцитопения или панцитопения (или агравирани тези цитопении) и агравирана анемия при пациенти на лечение с деферазирокс. Повечето от тези пациенти имат предхождащи хематологични нарушения, които често се свързват с костномозъчна недостатъчност. Независимо от това, допринасящата или агравирателна роля не може да се изключи. Необходимо е да се обмисли прекъсване на лечението при пациенти, които развият необяснима цитопения.

Други

Препоръчва се ежемесечно проследяване на серумния феритин, за да се оцени отговорът на пациента към терапията и да се избегне свръхобразуване на хелати (вж. точка 4.2). Препоръчва се намаляване на дозата или по-внимателно проследяване на бъбречната и чернодробната функция, и на нивата на серумния феритин, по време на лечението с високи дози и когато нивата на серумния феритин са близки до таргетните граници. Ако серумният феритин спада трайно под 500 µg/l (при свръхнатрупване на желязо поради трансфузия) или под 300 µg/l (при синдроми на трансфузионно-независима таласемия), трябва да се обмисли спиране на лечението.

Резултатите от изследванията на серумния креатинин, серумния феритин и серумните трансминази трябва да се записват и редовно да се оценяват за наличие на тенденции.

В две клинични проучвания растежът и половото развитие на педиатрични пациенти, лекувани с деферазирокс за период до 5 години, не се повлияват (вж. точка 4.8). Въпреки това, като обща предпазна мярка при лечението на педиатрични пациенти със свръхнатрупване на желязо поради трансфузия, телесното тегло, ръстът и половото развитие трябва да се проследяват преди започване на терапията и на редовни интервали (всеки 12 месеца).

Сърдечната дисфункция е известно усложнение на тежкото свръхнатрупване на желязо. По време на дългосрочното лечение с EXJADE трябва да се проследява сърдечната функция при пациентите с тежко свръхнатрупване на желязо.

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на филмирана таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Безопасността на деферазирокс в комбинация с други хелатори на желязото не е установена. Затова той не трябва да се комбинира с други видове хелатиращи терапии (вж. точка 4.3).

Взаимодействие с храна

C_{max} на деферазирокс филмирани таблетки се повишава (с 29%), ако се приема с храна, богата на мазнини. EXJADE филмирани таблетки може да се приема или на гладно, или с лека храна, за предпочитане по едно и също време всеки ден (вж. точки 4.2 и 5.2).

Средства, които могат да понижат системната експозиция на EXJADE

Метаболизмът на деферазирокс зависи от UGT ензимите. В проучване при здрави доброволци съпътстващото приложение на деферазирокс (еднократно приложена доза 30 mg/kg под формата на диспергиращи се таблетки) и мощния UGT индуктор, рифампицин, (многократно приложена доза 600 mg/ден) води до намаляване на експозицията на деферазирокс с 44% (90% CI: 37% - 51%). Следователно, съпътстващата употреба на EXJADE с мощни UGT индуктори (напр. рифампицин, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, ритонавир) може да доведе до понижаване на ефикасността на EXJADE. Серумният феритин на пациента трябва да се проследява по време и след комбинацията, а дозата на EXJADE да се промени, ако е необходимо.

В механистично проучване за определяне на степента на ентерохепатален кръговрат е установено, че холестирамин значимо намалява експозицията на деферазирокс (вж. точка 5.2).

Взаимодействие с мидазолам и други средства, които се метаболизират от CYP3A4

В проучване сред здрави доброволци съпътстващото приложение на деферазирокс диспергиращи се таблетки и мидазолам (субстрат на CYP3A4) води до намаляване на експозицията на мидазолам със 17% (90% CI: 8% - 26%). В клинична обстановка е възможно ефектът да бъде по-явно изразен. Следователно, поради възможността от понижаване на ефикасността, е необходимо да се внимава при прилагане на деферазирокс в комбинация със субстанции, които се метаболизират чрез CYP3A4 (напр. циклоспорин, симвастатин, хормонални контрацептиви, бепридил, ерготамин).

Взаимодействие с репаглинид и други средства, които се метаболизират от CYP2C8

В проучване сред здрави доброволци съпътстващото приложение на деферазирокс, като умерен CYP2C8 инхибитор (30 mg/kg/ден под формата на диспергиращи се таблетки) и репаглинид – CYP2C8 субстрат, прилаган в еднократна доза 0,5 mg, повишава AUC и C_{max} на репаглинид съответно с около 2,3 пъти (90% CI [2,03-2,63]) и 1,6 пъти (90% CI [1,42-1,84]). Тъй като лекарственото взаимодействие при доза по-висока от 0,5 mg репаглинид не е установено, съпътстващата употреба на деферазирокс и репаглинид трябва да се избягва. Ако комбинацията е наложителна, трябва да се провежда внимателно клинично наблюдение и проследяване на кръвната захар (вж. точка 4.4). Не може да се изключи взаимодействие между деферазирокс и други субстрати на CYP2C8 като паклитаксел.

Взаимодействие с теофилин и други средства, които се метаболизират от CYP1A2

В проучване при здрави доброволци съпътстващото приложение на деферазирокс като инхибитор на CYP1A2 (многократно прилагане в доза 30 mg/kg/ден под формата на диспергиращи се таблетки) и субстрата на CYP1A2 теофилин (еднократна доза 120 mg) води до повишаване на AUC на теофилин с 84% (90% CI: 73% до 95%). C_{max} на еднократната доза не се повлиява, но се очаква да настъпи повишаване на C_{max} на теофилин при многократно прилагане. Поради тази причина не се препоръчва съпътстващата употреба на деферазирокс и теофилин. При съпътстващо приложение на деферазирокс и теофилин трябва да се има предвид проследяване на концентрацията на теофилин и намаляване на дозата теофилин. Не могат да се изключат взаимодействия между деферазирокс и други субстрати на CYP1A2. За субстратите, които се метаболизират предимно от CYP1A2 и имат тесен терапевтичен индекс (напр. клозапин, тизанидин), важат същите препоръки, както при теофилин.

Допълнителна информация

Съпътстващото приложение на деферазирокс и съдържащи алуминий антиацидни продукти не е официално проучвано. Въпреки че деферазирокс има по-нисък афинитет към алуминия отколкото към желязото, не се препоръчва да се приемат таблетки деферазирокс със съдържащи алуминий антиацидни продукти.

Съпътстващото приложение на деферазирокс с вещества с известен улцерогенен потенциал, като НСПВС (включително ацетилсалицилова киселина във високи дози), кортикостероиди или перорални бифосфонати може да повиши риска от гастроинтестинална токсичност (вж. точка 4.4). Съпътстващото приложение на деферазирокс с антикоагуланти може също така да повиши риска от гастроинтестинален кръвоизлив. Необходимо е внимателно клинично проследяване при комбиниране на деферазирокс с тези вещества.

Съпътстващото приложение на деферазирокс и бусулфан води до повишаване на експозицията на бусулфан (AUC), но механизмът на взаимодействието остава неясен. Ако е възможно, трябва да се оцени фармакокинетиката (AUC, клирънс) на тест-доза бусулфан, за да може да се адаптира дозата.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

За деферазирокс няма клинични данни за експозирани бременности. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност при токсични за майката дози (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен.

Като предпазна мярка се препоръчва EXJADE да не се използва по време на бременност, освен в случай на категорична необходимост.

EXJADE може да намали ефикасността на хормоналните контрацептиви (вж. точка 4.5). Препоръчва се жените с детероден потенциал да използват допълнителни или алтернативни нехормонални методи за контрацепция, когато приемат EXJADE.

Кърмене

В проучвания при животни е установено, че деферазирокс се екскретира бързо и в значителна степен в млякото. Не се наблюдава никакъв ефект върху поколението. Не е известно дали деферазирокс се екскретира в кърмата при хора. Не се препоръчва кърмене, докато се приема EXJADE.

Фертилитет

Липсват данни за фертилитета при хора. При животни не са установени нежелани реакции върху фертилитета на мъжките и женските индивиди (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

EXJADE повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите, които получават нечестата нежелана реакция замаяност, трябва да бъдат с повишено внимание при шофиране или при работа с машини (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-честите реакции, съобщавани по време на хронично лечение в проведените клинични проучвания с деферазирокс диспергиращи се таблетки при възрастни и педиатрични пациенти, включват стомашно-чревни нарушения (главно гадене, повръщане, диария или коремни болки) и кожен обрив. Диарията се съобщава по-често при педиатрични пациенти на възраст от 2 до 5 години и при пациенти в старческа възраст. Тези реакции са дозозависими, предимно леки до умерено тежки, по правило преходни и повечето отзвучават дори, ако лечението се продължи.

По време на клиничните проучвания дозозависимо повишаване на серумния креатинин възниква при около 36% от пациентите, въпреки че в повечето случаи остава в границите на нормата. Понижение в средния креатининов клирънс се наблюдава както при педиатрични, така и при възрастни пациенти с бета таласемия и свръхнатрупване на желязо през първата година от лечението, но има данни, че не продължава да се понижава през следващите години от лечението. Съобщава се за повишаване на серумните трансаминази. Препоръчва се редовно проследяване на бъбречните и чернодробните показатели. Слуховите (понижен слух) и зрителните (помътняване на лещата) нарушения не са чести и се препоръчват ежегодни прегледи (вж. точка 4.4).

Съобщават се случаи на тежки кожни нежелани реакции (SCARs), включително синдром на Stevens-Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN) и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), при употребата на EXJADE (вж. точка 4.4).

Таблично представяне на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са подредени по-долу съобразно следния принцип: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 5

| | |
|---|--|
| Нарушения на кръвта и лимфната система | |
| С неизвестна честота: | Панцитопения ¹ , тромбоцитопения ¹ , агравирана анемия ¹ , неутропения ¹ |
| Нарушения на имунната система | |
| С неизвестна честота: | Реакции на свръхчувствителност (включително анафилактични реакции и ангиоедем) ¹ |
| Нарушения на метаболизма и храненето | |
| С неизвестна честота: | Метаболитна ацидоза ¹ |
| Психични нарушения | |
| Нечести: | Тревожност, нарушения на съня |
| Нарушения на нервната система | |
| Чести: | Главоболие |
| Нечести: | Замаяност |
| Нарушения на очите | |
| Нечести: | Катаракта, макулопатия |
| Редки: | Оптичен неврит |
| Нарушения на ухото и лабиринта | |
| Нечести: | Глухота |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения | |
| Нечести: | Ларингеална болка |
| Стомашно-чревни нарушения | |
| Чести: | Диария, запек, повръщане, гадене, коремни болки, подуване на корема, диспепсия |
| Нечести: | Гастроинтестинален кръвоизлив, стомашна язва (включително множествени язви), язва на дванадесетопръстника, гастрит |
| Редки: | Езофагит |
| С неизвестна честота: | Гастроинтестинална перфорация ¹ , остър панкреатит ¹ |
| Хепатобилиарни нарушения | |
| Чести: | Повишаване на трансаминазите |
| Нечести: | Хепатит, холелитиаза |
| С неизвестна честота: | Чернодробна недостатъчност ^{1, 2} |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | |
| Чести: | Обрив, сърбеж |
| Нечести: | Нарушена пигментация |
| Редки: | Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) |
| С неизвестна честота: | Синдром на Stevens-Johnson ¹ , хиперсензитивен васкулит ¹ , уртикария ¹ , еритема мултиформе ¹ , алоpecia ¹ , токсична епидермална некролиза (TEN) ¹ |

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

| | |
|-----------------------|--|
| Много чести: | Повишен креатинин в кръвта |
| Чести: | Протеинурия |
| Нечести: | Бъбречна тубулопатия ² (придобит синдром на Fanconi), глюкозурия |
| С неизвестна честота: | Остра бъбречна недостатъчност ^{1,2} , тубулоинтерстициален нефрит ¹ , нефролитиаза ¹ , ренална тубулна некроза ¹ |

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

| | |
|----------|-----------------------|
| Нечести: | Пирексия, оток, умора |
|----------|-----------------------|

¹ Нежелани реакции, съобщени по време на постмаркетинговия опит. Те са получени от спонтанни съобщения, за които не винаги е възможно надеждно да се установи честотата или причинно-следствената връзка с експозицията на лекарствения продукт.

² Съобщават се тежки форми, свързани с промени в съзнанието, в контекста на хиперамониемична енцефалопатия.

Описание на избрани нежелани реакции

Жлъчни камъни и свързани билиарни нарушения се съобщават при около 2% от пациентите. Повишения на чернодробните трансминази се съобщават като нежелана реакция при 2% от пациентите. Повишения на трансминазите повече от 10 пъти над горната референтна граница, които предполагат хепатит, са нечести (0,3%). По време на постмаркетинговия опит с деферазирокс се съобщава за случаи на чернодробна недостатъчност, понякога летална (вж. точка 4.4). Има постмаркетингови съобщения за случаи на метаболитна ацидоза. Болшинството от тези пациенти са имали бъбречни нарушения, бъбречна тубулопатия (синдром на Fanconi) или диария, или състояния, при които нарушението на киселинно-алкалното равновесие е известно усложнение (вж. точка 4.4). Наблюдавани са сериозни случаи на остър панкреатит без документирани подлежащи билиарни нарушения. Както при останалите видове желязо-хелатираща терапия, загуба на слух за високите честоти и помътняване на лещата (ранна катаракта) се наблюдават нечесто при пациентите, лекувани с деферазирокс (вж. точка 4.4).

Креатининов клирънс при свръхнатрупване на желязо поради трансфузия

В ретроспективен мета-анализ, проведен при 2 102 възрастни и педиатрични пациенти с бета таласемия и свръхнатрупване на желязо поради трансфузии, лекувани с деферазирокс диспергиращи се таблетки в две рандомизирани и четири отворени проучвания, с продължителност до пет години, се наблюдава средно понижаване на креатининовия клирънс с 13,2% при възрастните пациенти (95% CI: -14,4% до -12,1%; n=935) и с 9,9% (95% CI: -11,1% до -8,6%; n=1 142) при педиатричните пациенти, през първата година от лечението. При 250 пациенти, проследявани за период до пет години, не се наблюдава по-нататъшно понижаване в средния креатининов клирънс.

Клинично проучване при пациенти със синдроми на трансфузионно-независима таласемия

В 1-годишно проучване на деферазирокс (диспергиращи се таблетки в доза 10 mg/kg/ден) при пациенти със синдроми на трансфузионно-независима таласемия и свръхнатрупване на желязо, диария (9,1%), обрив (9,1%) и гадене (7,3%) са най-често съобщаваните нежелани реакции, свързани с проучвания продукт. Отклонения в нивата на серумния креатинин и стойностите на креатининовия клирънс се съобщават съответно при 5,5% и 1,8% от пациентите. Повишаване на чернодробните трансминази 2 пъти над изходните и 5 пъти над горна граница на нормата се съобщава при 1,8% от пациентите.

Педиатрична популация

В две клинични проучвания растежът и половото развитие на педиатричните пациенти, лекувани с деферазирокс за период до 5 години, не се повлияват (вж. точка 4.4).

При педиатрични пациенти на възраст 2 до 5 години се съобщава по-често за поява на диария, отколкото при по-възрастните пациенти.

Случаи на бъбречна тубулопатия се съобщават предимно при деца и юноши с бета таласемия, провеждащи лечение с деферазирокс. В постмаркетинговите съобщения висок процент от случаите на метаболитна ацидоза възникват при деца в контекста на синдром на Fanconi.

Съобщава се за случаи на остър панкреатит, особено при деца и юноши.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Ранните признаци на остро предозиране са прояви от страна на храносмилателната система като коремна болка, диария, гадене и повръщане. Съобщават се чернодробни и бъбречни нарушения, включително случаи на повишаване на чернодробните ензими и креатинина, които претърпяват обратно развитие след преустановяване на лечението. Приложена погрешка единична доза 90 mg/kg е довела до синдром на Fanconi, който е отзвучал след лечение.

Липсва специфичен антидот на деферазирокс. Може да е показано прилагането на стандартните процедури при предозиране, както и на симптоматично лечение, според медицинските нужди.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Желязо хелатиращи средства, АТС код: V03AC03

Механизъм на действие

Деферазирокс е перорален хелатор, който е високоселективен за желязо (III). Той е тризъб лиганд, който свързва желязото с висок афинитет в отношение 2:1. Деферазирокс увеличава екскрецията на желязото предимно с фецеса. Деферазирокс има нисък афинитет към цинка и медта и не причинява постоянно ниски серумни нива на тези метали.

Фармакодинамични ефекти

При едно метаболитно проучване на желязното равновесие на възрастни пациенти с таласемия със свръхнатрупване на желязо, деферазирокс в дневни дози от 10, 20 и 40 mg/kg (под формата на диспергиращи се таблетки) индуцира средна нетна екскреция съответно на 0,119, 0,329 и 0,445 mg Fe/kg телесно тегло/ден.

Клинична ефикасност и безопасност

Проведени са изпитвания за клинична ефикасност на EXJADE диспергиращи се таблетки (посочен по-долу като „деферазирокс“). В сравнение с деферазирокс под формата на диспергиращи се таблетки, дозата деферазирокс под формата на филмирани таблетки е 30% по-ниска от тази на деферазирокс диспергиращи се таблетки, закръглена до най-близката цяла таблетка (вж. точка 5.2).

Деферазирокс е изследван при 411 възрастни (на възраст ≥ 16 години) и 292 педиатрични пациенти (на възраст от 2 до < 16 години) с хронично свръхнатрупване на желязо поради кръвопреливания. От педиатричните пациенти 52 са на възраст от 2 до 5 години. Основните заболявания, налагащи преливане, включват бета таласемия, сърповидно-клетъчна анемия и други наследствени и придобити анемии (миелодиспластични синдроми [МДС], синдром на Diamond-Blackfan, апластична анемия и други много редки анемии).

Ежедневното лечение с деферазирокс под формата на диспергиращи се таблетки в дози 20 и 30 mg/kg за една година при често трансфузирани възрастни и педиатрични пациенти с бета таласемия води до понижаване на показателите за общото съдържание на желязо в организма. Чернодробните концентрации на желязо са понижени със съответно около -0,4 и -8,9 mg Fe/g черен дроб (биопсично сухо тегло (с.т.)) средно, а серумният феритин е понижен със съответно около -36 и -962 µg/l средно. В същите дози отношенията на екскрецията на желязо: приемът на желязо е съответно 1,02 (показващо нетния железен баланс) и 1,67 (показващо нетното отделяне на желязо). Деферазирокс индуцира сходни отговори при пациентите със свръхнатрупване на желязо с други видове анемия. Дневни дози 10 mg/kg (под формата на диспергиращи се таблетки) за една година може да поддържат нивата на чернодробното желязо и серумния феритин и индуцират нетен железен баланс при пациентите, получаващи редки преливания или обменни преливания. Серумният феритин, оценен чрез ежемесечно проследяване, отразява промените в концентрациите на чернодробното желязо, което показва, че тенденциите в серумния феритин може да се използват за проследяване на отговора към терапията. Ограничените клинични данни (29 пациенти с нормална сърдечна функция в началото) с MRI показват, че лечението с деферазирокс 10-30 mg/kg/ден (под формата на диспергиращи се таблетки) за 1 година може също да понижи нивата на желязото в сърцето (средно MRI T2*повишение от 18,3 до 23,0 милисекунди).

Главният анализ на основното сравнително проучване при 586 пациенти, страдащи от бета таласемия и свръхнатрупване на желязо поради трансфузия, не показва неинфериорност на деферазирокс диспергиращи се таблетки спрямо дефероксамин в анализа на общата група пациенти. От *post-hoc* анализа на това проучване изглежда, че в подгрупата на пациентите с чернодробни концентрации на желязото ≥ 7 mg Fe/g с.т., лекувани с деферазирокс диспергиращи се таблетки (20 и 30 mg/kg) или дефероксамин (35 до ≥ 50 mg/kg), са постигнати критериите за не - инфериорност. Въпреки това, при пациенти с чернодробна концентрация на желязо < 7 mg Fe/g с.т., лекувани с деферазирокс диспергиращи се таблетки (5 и 10 mg/kg) или дефероксамин (20 до 35 mg/kg), не - инфериорност не е установена, поради нееквивалентност в дозирането на двата хелатора. Тази нееквивалентност възниква, тъй като на пациентите на дефероксамин е било позволено да останат на своята доза от преди проучването, дори ако тя е била по-висока от определената от протокола доза. В това пилотно проучване са участвали петдесет и шест пациенти на възраст под 6 години, като 28 от тях са получавали деферазирокс диспергиращи се таблетки.

От предклиничните и клиничните проучвания изглежда, че деферазирокс диспергиращи се таблетки може да е толкова активен, колкото дефероксамин, когато се използва в дозово съотношение 2:1 (т.е. доза на деферазирокс диспергиращи се таблетки, която числено е наполовина от дозата на дефероксамин). При деферазирокс филмирани таблетки може да се обмисли дозово съотношение 3:1 (т.е. доза деферазирокс филмирани таблетки, която числено е една трета от дозата на дефероксамин). Въпреки това, тези препоръки за дозиране не са оценени проспективно в клиничните проучвания.

Освен това, при пациентите с чернодробна концентрация на желязото ≥ 7 mg Fe/g с.т. с различни видове редки анемии или сърповидно-клетъчна анемия, деферазирокс диспергиращи се таблетки до 20 и 30 mg/kg води до понижаване на чернодробната концентрация на желязото и на серумния феритин, които са сравними с получените при пациенти с бета таласемия.

Проведено е плацебо-контролирано, рандомизирано проучване при 225 пациенти с МДС (Нисък/Междинен-1 риск) и свръхнатрупване на желязо поради трансфузия. Резултатите от проучването предполагат, че деферазирокс оказва положително влияние върху преживяемостта без събития (ПБС, съставна крайна точка, включваща нелетални сърдечни или чернодробни събития) и нивата на серумния феритин. Профилът на безопасност съответства на този в предшестващи проучвания при възрастни пациенти с МДС.

В 5-годишно обсервационно проучване, в рамките на което 267 деца на възраст 2 до <6 години (при включване в проучването) с трансфузионна хемосидероза приемат деферазирокс, не се установява клинично значима разлика в профила на безопасност и поносимост на Exjade при педиатрични пациенти на възраст 2 до <6 години спрямо общата популация от възрастни и по-големи педиатрични пациенти, включително повишаване на серумния креатинин с >33% и над горната граница на нормата в ≥ 2 последователни случая (3,1%) и повишаване на аланин аминотрансферазата (ALT) над 5 пъти горната граница на нормата (4,3%). Съобщават се единични случаи на повишаване на ALT и аспартат аминотрансферазата съответно при 20,0% и 8,3% от 145-те пациенти, завършили проучването.

В проучване за оценка на безопасността на деферазирокс филмирани и диспергиращи се таблетки, 173 възрастни и педиатрични пациенти с трансфузионно-зависима таласемия или миелодиспластичен синдром са лекувани в продължение на 24 седмици. Наблюдаван е сравним профил на безопасност за филмирани и диспергиращи се таблетки.

Проведено е открито, рандомизирано 1:1 проучване при 224 педиатрични пациенти на възраст 2 до <18 години с трансфузионно-зависима анемия и свръхнатрупване на желязо, за да се оцени придържане към лечението, ефикасност и безопасност на деферазирокс под формата на гранули в сравнение с лекарствената форма диспергиращи се таблетки. По-голямата част от пациентите в проучването (142, 63,4%) имат бета таласемия майор, при 108 (48,2%) пациенти не е провеждана преди това желязо-хелатираща терапия (ICT) (медиана на възрастта 2 години, 92,6% на възраст 2 до <10 години), а 116 (51,8%) са имали предходна ICT (медиана на възрастта 7,5 години, 71,6% на възраст 2 до <10 години), от които 68,1% преди това са получавали деферазирокс. В първичния анализ, извършен след 24 седмици лечение на пациенти без предходна ICT терапия, процентът придържане към терапията е съответно 84,26% и 86,84% в рамото с деферазирокс диспергиращи се таблетки спрямо рамото с деферазирокс гранули, без статистически значима разлика. Също така няма статистически значима разлика в средните стойности за промяна спрямо изходно ниво на серумния феритин (SF) между двете рамена (-171,52 $\mu\text{g/l}$ [95% CI: -517,40; 174,36] за диспергиращите се таблетки [ДТ] и 4,84 $\mu\text{g/l}$ [95% CI: -333,58; 343,27] за лекарствената форма гранули, разлика между средните стойности [гранули – ДТ] 176,36 $\mu\text{g/l}$ [95% CI: -129,00; 481,72], двустранна р-стойност = 0,25). Проучването води до заключение, че придържането към лечението и ефикасността не се различават между рамената на деферазирокс гранули и на деферазирокс диспергиращи се таблетки в различни времеви точки (24 и 48 седмици). Профилът на безопасност като цяло е сравним между двете форми – гранули и диспергиращи се таблетки.

При пациенти със синдроми на трансфузионно-независима таласемия и свръхнатрупване на желязо лечението с деферазирокс диспергиращи се таблетки е оценено в хода на 1-годишно, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване. Проучването сравнява ефикасността на две различни схеми на лечение с деферазирокс диспергиращи се таблетки (начална доза 5 и 10 mg/kg/ден, 55 пациенти във всяко рамо) и съответстващо плацебо (56 пациенти). В проучването са включени 145 възрастни и 21 педиатрични пациенти. Първичният показател за ефикасност е промяната в концентрацията на желязото в черния дроб (LIC) спрямо изходната след 12-месечно лечение. Един от вторичните показатели за ефикасност е промяната в нивото на серумния феритин между изходно ниво и четвъртото тримесечие. При начална доза 10 mg/kg/ден деферазирокс диспергиращи се таблетки води до понижаване на показателите за общото съдържание на желязо в организма. Средно, концентрацията на желязо в черния дроб се понижава с 3,80 mg Fe/g с.т. при пациентите, лекувани с деферазирокс диспергиращи се таблетки (начална доза 10 mg/kg/ден) и се повишава с 0,38 mg Fe/g с.т. при пациентите на плацебо ($p < 0,001$). Средно, серумният феритин се понижава с 222,0 $\mu\text{g/l}$ при пациентите, лекувани с деферазирокс диспергиращи се таблетки (начална доза 10 mg/kg/ден) и се повишава с 115 $\mu\text{g/l}$ при пациентите на плацебо ($p < 0,001$).

5.2 Фармакокинетични свойства

EXJADE филмирани таблетки демонстрират по-висока бионаличност спрямо EXJADE под формата на диспергиращи се таблетки. След адаптиране на количеството на активното вещество, филмираните таблетки (с количество на активното вещество 360 mg) са еквивалентни на EXJADE диспергиращи се таблетки (с количество на активното вещество 500 mg) по отношение на средната площ под кривата плазмена концентрация/време (AUC) на гладно. C_{max} е повишена с 30% (90% CI: 20,3% - 40,0%); анализ на клиничната експозиция/отговор обаче не показва клинично значимо влияние на това повишение.

Абсорбция

Деферазирокс (под формата на диспергиращи се таблетки) се абсорбира след перорално приложение с медиана на времето до максимална плазмена концентрация (t_{max}) от около 1,5 до 4 часа. Абсолютната бионаличност (AUC) на деферазирокс (под формата на диспергиращи се таблетки) е около 70% в сравнение с интравенозна доза. Абсолютната бионаличност под формата на филмирани таблетки не е установена. Бионаличността на деферазирокс филмирани таблетки е с 36% по-висока от тази при диспергиращите се таблетки.

Проучване за ефекта на храната, включващо прилагането на филмирани таблетки при здрави доброволци на гладно и с бедна на мазнини (съдържание на мазнини <10% от калориите) или богата на мазнини (съдържание на мазнини >50% от калориите) храна показва, че AUC и C_{max} са леко понижени след прием на бедна на мазнини храна (съответно с 11% и 16%). След прием на богата на мазнини храна, AUC и C_{max} са повишени (съответно с 18% и 29%). Повишението на C_{max} поради смяната на лекарствената форма и поради ефекта на богата на мазнини храна, може да бъде адитивно и поради тази причина се препоръчва филмираните таблетки да се приемат или на гладно или с лека храна.

Разпределение

Деферазирокс се свързва във висока степен (99%) с плазмените белтъци, почти изцяло със серумния албумин и има малък обем на разпределение от приблизително 14 литра при възрастни.

Биотрансформация

Глюкуронирането е главният метаболитен път за деферазирокс с последваща билиарна екскреция. Вероятно е съществуването на деконюгиране на глюкуронидите в червата и последваща реабсорбция (ентерохепатален цикъл): в проучване при здрави доброволци прилагането на холестирамин след еднократно прилагане на деферазирокс води до 45% понижение на експозицията на деферазирокс (AUC).

Деферазирокс се глюкуронира главно от UGT1A1 и в по-малка степен от UGT1A3. Катализираният от CYP450 (оксидативен) метаболизъм на деферазирокс изглежда е минимален при хора (около 8%). Не се наблюдава никакво инхибиране на метаболизма на деферазирокс от хидроксиурея *in vitro*.

Елиминиране

Деферазирокс и метаболитите му се екскретират основно във фецеса (84% от дозата). Бъбречната екскреция на деферазирокс и метаболитите му е минимална (8% от дозата). Средният елиминационен полуживот ($t_{1/2}$) варира от 8 до 16 часа. В билиарната екскреция на деферазирокс участват транспортерите MRP2 и MXR (BCRP).

Линейност/нелинейност

C_{max} и AUC_{0-24h} на деферазирокс се повишават приблизително линейно с дозата при условия на стационарно състояние. При многократно дозиране експозицията нараства с фактор на акумулиране от 1,3 до 2,3.

Характеристики на пациентите

Педиатрични пациенти

Общата експозиция на юношите (12 до ≤ 17 години) и на децата (2 до < 12 години) на деферазирокс след еднократни и многократни дози е по-ниска от тази при възрастни пациенти. При деца под 6 годишна възраст експозицията е около 50% по-ниска, отколкото при възрастни. Тъй като дозата се променя индивидуално в зависимост от отговора, не се очаква това да има клинични последици.

Пол

Жените имат средно по-нисък привиден клирънс (със 17,5%) за деферазирокс, в сравнение с мъжете. Тъй като дозата се променя индивидуално в зависимост от отговора, не се очаква това да има клинични последици.

Пациенти в старческа възраст

Фармакокинетиката на деферазирокс не е проучвана при пациенти в напреднала възраст (на възраст на и над 65 години).

Бъбречно или чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на деферазирокс не е проучвана при пациенти с бъбречно увреждане. Фармакокинетиката на деферазирокс не се повлиява от нива на чернодробните трансминази до 5 пъти над горната референтна граница.

В клинично проучване при еднократен прием на деферазирокс диспергиращи се таблетки в доза 20 mg/kg, средната експозиция е била повишена с 16%, при пациенти с леко чернодробно увреждане (Клас А по Child-Pugh) и със 76% при пациентите с умерено чернодробно увреждане (Клас В по Child-Pugh), спрямо пациентите с нормална чернодробна функция. Средната C_{max} на деферазирокс при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане е била повишена с 22%. При един пациент с тежка степен на чернодробно увреждане (Клас С по Child-Pugh), експозицията е била повишена 2,8 пъти (вж. точки 4.2 и 4.4).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност или канцерогенен потенциал. Основните резултати са бъбречна токсичност и помътняване на лещата (катаракта). Подобни резултати се наблюдават при новородени и млади животни. Счита се, че бъбречната токсичност е основно поради отнемане на желязото при животни, които преди това не са били със свръхнатрупване на желязо.

Тестовите за генотоксичност *in vitro* са отрицателни (тест на Ames, тест за хромозомни аберации), макар че деферазирокс предизвиква образуване на микроядра *in vivo* в костния мозък, но не и в черния дроб, на плъхове без натрупване на желязо в летални дози. Такива ефекти не се наблюдават при плъхове, при които има предварително натрупване на желязо. Деферазирокс не е канцерогенен при приложение на плъхове в едно 2-годишно проучване и на трансгенни p53[±]- хетерозиготни мишки в едно 6-месечно проучване.

Потенциалът за токсичност към репродуктивните функции е оценен при плъхове и зайци. Деферазирокс не е бил тератогенен при плъхове, но е довел до повишена честота на промени в скелета и до мъртви раждания при прилагане във високи дози, оказали се силно токсични за женските, при които не е имало свръхнатрупване на желязо. Деферазирокс няма други ефекти върху фертилитета или репродуктивните възможности.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетка:

Микрокристална целулоза
Кросповидон
Повидон
Магнезиев стеарат
Силициев диоксид, колоиден безводен
Полоксамер

Филмово покритие:

Хипромелоза
Титанов диоксид (E171)
Макрогол (4000)
Талк
Индигокармин алуминиев лак (E132)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от PVC/PVDC/алуминий.

Единични опаковки, съдържащи 30 или 90 филмирани таблетки или групови опаковки, съдържащи 300 (10 опаковки по 30) филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EXJADE 90 mg филмирани таблетки

EU/1/06/356/011

EU/1/06/356/012

EU/1/06/356/013

EXJADE 180 mg филмирани таблетки

EU/1/06/356/014

EU/1/06/356/015

EU/1/06/356/016

EXJADE 360 mg филмирани таблетки

EU/1/06/356/017

EU/1/06/356/018

EU/1/06/356/019

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 28 август 2006 г.

Дата на последно подновяване: 18 април 2016 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

EXJADE 90 mg гранули в саше
EXJADE 180 mg гранули в саше
EXJADE 360 mg гранули в саше

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

EXJADE 90 mg гранули

Всяко саше съдържа 90 mg деферазирокс (deferasirox).

EXJADE 180 mg гранули

Всяко саше съдържа 180 mg деферазирокс (deferasirox).

EXJADE 360 mg гранули

Всяко саше съдържа 360 mg деферазирокс (deferasirox).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Гранули в саше (гранули)

Бели до почти бели гранули

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

EXJADE е показан за лечение на хронично свръхнатрупване на желязо поради чести кръвопреливания (≥ 7 ml/kg/месец еритроцитна маса) при пациенти с бета таласемия майор на възраст на и над 6 години.

EXJADE е показан също за лечение на хронично свръхнатрупване на желязо поради кръвопреливания, когато лечението с дефероксамин е противопоказано или недостатъчно при следните групи пациенти:

- при педиатрични пациенти с бета таласемия майор със свръхнатрупване на желязо поради чести кръвопреливания (≥ 7 ml/kg/месец еритроцитна маса) на възраст от 2 до 5 години,
- при възрастни и педиатрични пациенти с бета таласемия майор със свръхнатрупване на желязо поради нечести кръвопреливания (< 7 ml/kg/месец еритроцитна маса) на възраст 2 години и повече,
- при възрастни и педиатрични пациенти с други видове анемии на възраст 2 години и повече.

EXJADE е показан също за лечение на хронично свръхнатрупване на желязо, изискващо хелатираща терапия при пациенти със синдроми на трансфузионно-независима таласемия на възраст 10 години и повече, когато лечението с дефероксамин е противопоказано или незадоволително.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с EXJADE трябва да се започва и поддържа от лекари с опит в лечението на хроничното свръхнатрупване на желязо.

Дозировка

Свръхнатрупване на желязо поради трансфузия

Препоръчва се лечението да се започне след трансфузия на приблизително 20 единици (около 100 ml/kg) еритроцитна маса (ЕМ), или ако от клиничното проследяване има доказателства за хронично свръхнатрупване на желязо (напр. серумен феритин $> 1\ 000$ $\mu\text{g/l}$). Дозите (в mg/kg) трябва да се изчисляват и закръглят към най-близката големина на цяло саше.

Целите на хелатиращата терапия са да се отстрани количеството желязо, получено в резултат на трансфузиите и ако се налага, да се намали съществуващото натоварване с желязо.

При всички пациенти е необходимо повишено внимание по време на хелатиращата терапия, за да се сведе до минимум рискът от свръхобразуване на хелати (вж. точка 4.4).

Поради различните фармакокинетични профили, е необходима 30% по-ниска доза EXJADE гранули в сравнение с препоръчителната доза EXJADE диспергиращи се таблетки (вж. точка 5.1).

Таблица 1 Препоръчителни дози при свръхнатрупване на желязо поради трансфузия

| | Гранули | Трансфузии | Серумен феритин |
|---|---|---|-----------------------------------|
| Начална доза | 14 mg/kg/ден | След 20 единици (около 100 ml/kg) ЕМ | или >1 000 µg/l |
| Алтернативна начална доза | 21 mg/kg/ден 7 mg/kg/ден | >14 ml/kg/месечно ЕМ (приблизително >4 единици/месечно при възрастен) <7 ml/kg/месечно ЕМ (приблизително <2 единици/месечно при възрастен) | |
| При пациенти, повлияли се добре от дефероксамин | Една трета от дозата дефероксамин | | |
| Проследяване | | | Всеки месец |
| Прицелен интервал | | | 500-1 000 µg/l |
| Стъпки при коригиране на дозата (всеки 3-6 месеца) | Повишаване 3,5 - 7 mg/kg/ден до 28 mg/kg/ден | | >2 500 µg/l |
| | Понижаване 3,5 - 7 mg/kg/ден При пациенти, лекувани с дози >21 mg/kg/ден - При постигане на целта | | ≤2 500 µg/l 500-1 000 µg/l |
| Максимална доза | 28 mg/kg/ден | | |
| Да се обмисли прекъсване | | | <500 µg/l |

Начална доза

Препоръчителната начална дневна доза на EXJADE гранули е 14 mg/kg телесно тегло.

При пациентите, които се нуждаят от понижение на повишените нива на желязото в организма и които получават също повече от 14 ml/kg/месец еритроцитна маса (приблизително >4 единици/месец за възрастен), може да се има предвид начална дневна доза 21 mg/kg EXJADE гранули.

При пациентите, които не се нуждаят от понижение на нивата на желязото в организма и които получават също по-малко от 7 ml/kg/месец еритроцитна маса (приблизително <2 единици/месец за възрастен), може да се има предвид начална дневна доза 7 mg/kg EXJADE гранули. Трябва да се проследява отговора на пациента и трябва да се обмисли повишение на дозата, ако не се получи достатъчна ефикасност (вж. точка 5.1).

При пациентите, които вече имат добър терапевтичен отговор на дефероксамин, може да се има предвид начална доза на EXJADE гранули, която числено е една трета от дозата на дефероксамин (напр. пациент, получаващ 40 mg/kg/ден дефероксамин 5 дни в седмицата (или еквивалентна доза), може да премине на начална дневна доза 14 mg/kg/ден EXJADE гранули). Когато това води до дневна доза под 14 mg/kg телесно тегло, трябва да се проследява отговорът на пациента и да се обмисли повишение на дозата, ако не се получи достатъчна ефикасност (вж. точка 5.1).

Коригиране на дозата

Препоръчва се серумният феритин да се проследява всеки месец и дозата на EXJADE гранули да се променя, ако е необходимо, на всеки 3 до 6 месеца въз основа на тенденцията в серумния феритин. Промените в дозата могат да се правят на стъпки от 3,5 до 7 mg/kg и трябва да са съобразени с индивидуалния отговор на пациента и терапевтичните цели (поддържане или понижаване на количеството на желязото). При пациенти, при които не е постигнат задоволителен контрол с дози от 21 mg/kg (т.е. нивата на серумния феритин са трайно над 2 500 µg/l и не показват тенденция към понижаване с течение на времето), могат да се обмислят дози до 28 mg/kg. Наличността на дългосрочни данни, свързани с ефикасността и безопасността от проведените клинични проучвания с EXJADE диспергиращи се таблетки, при дози над 30 mg/kg понастоящем е ограничена (264 пациенти, проследявани средно за 1 година след повишаване на дозата). Ако е постигнат много слаб контрол на хемосидерозата с дози до 21 mg/kg (под формата на гранули, която е еквивалентна на доза 30 mg/kg под формата на диспергиращи се таблетки), с допълнително повишаване на дозата (до максимална доза 28 mg/kg) може да не се постигне задоволителен контрол и да се наложи обмисляне на алтернативни методи на лечение. Ако не се постигне задоволителен контрол с дози над 21 mg/kg, лечението с такива дози не трябва да се продължава, а трябва да се обмислят алтернативни варианти за лечение, когато е възможно. Дози над 28 mg/kg не се препоръчват, тъй като има ограничен опит с дозите над това ниво (вж. точка 5.1).

При пациентите, лекувани с дози по-високи от 21 mg/kg, при постигане на контрол (т.е. нива на серумен феритин трайно $\leq 2\ 500\ \mu\text{g/l}$ и показващи тенденция към понижаване с течение на времето) трябва да се обмисли стъпаловидно намаляване на дозата с 3,5 до 7 mg/kg. При пациентите, при които нивата на серумния феритин са достигнали таргетните стойности (обикновено между 500 и 1 000 µg/l) трябва да се обмисли стъпаловидно намаляване на дозата с 3,5 до 7 mg/kg с цел запазване на нивата на серумния феритин в рамките на таргетния диапазон и да се сведе до минимум рискът от свръхобразуване на хелати. Ако серумният феритин трайно спада под 500 µg/l, трябва да се обмисли прекъсване на лечението (вж. точка 4.4).

Синдроми на трансфузионно-независима таласемия

Хелатираща терапия трябва да се започне само ако има доказателства за свръхнатрупване на желязо (концентрация на желязо в черния дроб [LIC] $\geq 5\ \text{mg Fe/g}$ сухо тегло [с.т.] или серумен феритин трайно $> 800\ \mu\text{g/l}$). LIC е предпочитан метод за определяне на свръхнатрупване на желязо и трябва да се използва, когато е наличен. При всички пациенти е необходимо повишено внимание по време на хелатиращата терапия, за да се намали риска от свръхобразуване на хелати (вж. точка 4.4).

Поради различните фармакокинетични профили, е необходима 30% по-ниска доза EXJADE гранули в сравнение с препоръчителната доза EXJADE диспергиращи се таблетки (вж. точка 5.1).

Таблица 2 Препоръчителни дози при синдроми на трансфузионно-независима таласемия

| | Гранули | Концентрация на желязо в черния дроб (LIC)* | Серумен феритин |
|--|---|---|--|
| Начална доза | 7 mg/kg/ден | ≥ 5 mg Fe/g с.т. | или >800 μ g/l |
| Проследяване | | | Всеки месец |
| Стъпки при коригиране на дозата | Повишаване 3,5 - 7 mg/kg/ден | ≥ 7 mg Fe/g с.т. | или $>2\ 000$ μ g/l |
| (всеки 3-6 месеца) | Понижаване 3,5 - 7 mg/kg/ден | < 7 mg Fe/g с.т. | или $\leq 2\ 000$ μ g/l |
| Максимална доза | 14 mg/kg/ден При възрастни пациенти 7 mg/kg/ден При педиатрични пациенти 7 mg/kg/ден Както за възрастни, така и за педиатрични пациенти | Не се оценява | и $\leq 2\ 000$ μ g/l |
| Прекъсване | | < 3 mg Fe/g с.т. | или < 300 μg/l |
| Подновяване на лечението | | Не се препоръчва | |

*LIC е предпочитаният метод за определяне на свръхнатрупване на желязо.

Начална доза

Препоръчителната начална дневна доза на EXJADE гранули при пациенти със синдроми на трансфузионно-независима таласемия е 7 mg/kg телесно тегло.

Коригиране на дозата

Препоръчва се нивото на серумния феритин да се мониторира всеки месец, за да се оцени отговорът на пациента към терапията и да се сведе до минимум рискът от свръхобразуване на хелати (вж. точка 4.4). На всеки 3 до 6 месеца лечение, трябва да се обмисли повишаване на дозата с 3,5 до 7 mg/kg при пациентите с LIC ≥ 7 mg Fe/g с.т. или със серумен феритин трайно $> 2\ 000$ μ g/l, непоказващ тенденция за понижаване, понасящи добре лекарствения продукт. Не се препоръчват дози над 14 mg/kg EXJADE гранули, поради липсата на опит с по-високи дози при пациенти със синдроми на трансфузионно-независима таласемия.

Както при педиатрични, така и при възрастни пациенти, при които не е правена оценка на LIC и серумният феритин е $\leq 2\ 000$ μ g/l, дозата EXJADE гранули не трябва да превишава 7 mg/kg.

При пациенти, при които дозата е била повишена до > 7 mg/kg, трябва да се обмисли намаляване на дозата на 7 mg/kg или по-малко при LIC < 7 mg Fe/g с.т. или серумен феритин $\leq 2\ 000$ μ g/l.

Прекратяване на лечението

При постигане на задоволителни нива на желязо в организма (LIC < 3 mg Fe/g с.т. или серумен феритин < 300 μ g/l), лечението трябва да се спре. Липсват данни относно повторното лечение на пациенти, при които отново се наблюдава натрупване на желязо след постигане на задоволителни нива на желязото в организма и поради тази причина не може да се препоръча повтаряне на лечението.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст (≥ 65 годишна възраст)

Препоръките за дозиране при пациенти в напреднала възраст са същите като описаните по-горе. В клинични проучвания пациентите в старческа възраст получават по-често нежелани реакции, отколкото по-младите пациенти (по-специално диария) и трябва да бъдат внимателно проследявани за поява на нежелани реакции, които могат да изискват коригиране на дозата.

Педиатрична популация

Свръхнатрупване на желязо поради трансфузия:

Препоръките за дозиране при педиатрични пациенти на възраст 2 до 17 години със свръхнатрупване на желязо поради трансфузия, са същите, както при възрастни пациенти (вж. точка 4.2). Препоръчва се нивото на серумния феритин да се мониторира всеки месец, за да се оцени отговорът на пациента към терапията и да се сведе до минимум рискът от свръхобразуване на хелати (вж. точка 4.4). Промените в теглото на педиатричните пациенти с времето трябва да се имат предвид, когато се изчислява дозата.

При деца със свръхнатрупване на желязо поради трансфузия, на възраст между 2 и 5 години, експозицията е по-ниска, отколкото при възрастни (вж. точка 5.2). Тази възрастова група може следователно да налага по-високи дози, отколкото са необходими при възрастни. Въпреки това, началната доза трябва да е същата като при възрастни, последвана от индивидуално титриране.

Синдроми на трансфузионно-независима таласемия:

При педиатричните пациенти със синдроми на трансфузионно-независима таласемия дозата EXJADE гранули не трябва да превишава 7 mg/kg. При тези пациенти внимателното следене на LIC и серумния феритин е от съществена важност, за да се избегне свръхобразуване на хелати (вж. точка 4.4). В допълнение към месечното определяне на серумния феритин е необходимо на всеки три месеца проследяване на LIC, когато серумният феритин е ≤ 800 $\mu\text{g/l}$.

Деца от раждането до 23 месеца:

Безопасността и ефикасността на EXJADE при деца от раждането до 23-месечна възраст не са установени. Липсват данни.

Пациенти с бъбречно увреждане

EXJADE не е проучван при пациенти с бъбречно увреждане и е противопоказан при пациенти с изчислен креатининов клирънс < 60 ml/min (вж. точки 4.3 и 4.4).

Пациенти с чернодробно увреждане

EXJADE не се препоръчва при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (Клас С по Child-Pugh). При пациенти с умерено тежка степен на чернодробно увреждане (Клас В по Child-Pugh) дозата трябва да се намали значително, след което постепенно да се увеличи до 50% от препоръчителната терапевтична доза при пациенти с нормална чернодробна функция (вж. точки 4.4 и 5.2) и EXJADE трябва да се използва с повишено внимание при такива пациенти. Чернодробната функция при всички пациенти трябва да се проследява преди лечението, на всеки 2 седмици през първия месец и след това всеки месец (вж. точка 4.4).

Начин на приложение

За перорално приложение.

Гранулите трябва да се приемат чрез поръсване на цялата доза върху мека храна, напр. кисело мляко или ябълково пюре. Дозата трябва да се приеме незабавно и изцяло, и да не се съхранява за следваща употреба.

Меката храна, съдържаща гранулите трябва да се приема със или без лека храна, веднъж дневно, за предпочитане по едно и също време всеки ден (вж. точки 4.5 и 5.2).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Комбинацията с други видове желязо-хелатираща терапия, тъй като безопасността на такива комбинации не е установена (вж. точка 4.5).

Пациенти с изчислен креатининов клирънс <60 ml/min.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Бъбречна функция

Деферазирокс е проучван само при пациенти с изходен серумен креатинин в рамките на референтните граници за възрастта.

При клиничните проучвания повишения на серумния креатинин с >33% в ≥ 2 последователни определяния, понякога над горната референтна граница, възникват при около 36% от пациентите. Тези повишения са дозозависими. При около две трети от пациентите, показващи повишение на серумния креатинин, е наблюдаван обратен спад под 33% нивото без адаптиране на дозата. При останалата трета повишаванията на серумния креатинин не винаги отговарят на понижаване на дозата или на спирането ѝ. В някои случаи след понижаване на дозата се наблюдава само стабилизиране на стойностите на серумния креатинин. Случаи на остра бъбречна недостатъчност са съобщени при употребата на деферазирокс след пускането на пазара (вж. точка 4.8). При част от съобщените по време на постмаркетинговия период случаи, влошаването на бъбречната функция е довело до бъбречна недостатъчност, изискваща временна или постоянна диализа.

Причините за покачванията на серумния креатинин не са изяснени. Следователно трябва да се обърща особено внимание на проследяването на серумния креатинин при пациентите, които получават като съпътстваща терапия лекарствени продукти, които потискат бъбречната функция и при пациентите, които получават високи дози деферазирокс и/или по-редки кръвопреливания (<7 ml/kg/месец еритроцитна маса или <2 единици/месец за възрастен). Въпреки че в хода на клиничните проучвания при увеличаване на дозата EXJADE диспергиращи се таблетки над 30 mg/kg не се наблюдава нарастване на бъбречните нежелани събития, повишаване на риска от възникване на бъбречни нежелани събития при прием на гранули при дози над 21 mg/kg не може да се изключи.

Препоръчва се серумният креатинин да бъде оценен двукратно преди започване на терапията. **Серумният креатинин, креатининовият клирънс** (изчислени по формулата на Cockcroft-Gault или по MDRD формулата при възрастни и по формулата на Schwartz при деца) и/или плазмените нива на цистатин С **трябва да се проследяват преди започване на терапията, ежеседмично през първия месец след започване или промяна на терапията с EXJADE (включително преминаване към друга лекарствена форма) и ежемесечно след това.** Пациентите с анамнеза за бъбречни заболявания и пациентите, които получават лекарствени продукти, които потискат бъбречната функция, може да са изложени на по-голям риск от усложнения. Трябва да се обърне внимание за поддържане на адекватна хидратация на пациентите, които развият диария или повръщане.

Има постмаркетингови съобщения за случаи на метаболитна ацидоза, възникнала по време на лечението с деферазирокс. Болшинството от тези пациенти са имали бъбречни нарушения, бъбречна тубулопатия (синдром на Fanconi) или диария, или други състояния, при които нарушението на киселинно-алкалното равновесие е известно усложнение. В тези популации киселинно-алкалното равновесие трябва да се проследява съгласно клиничните показания. При пациентите, при които се развие метаболитна ацидоза, трябва да се обмисли прекъсване на лечението с EXJADE.

В постмаркетинговия период има съобщения за случаи на тежка форма на бъбречна тубулопатия (като синдром на Fanconi) и бъбречна недостатъчност, свързани с промени в съзнанието в контекста на хиперамониемична енцефалопатия при пациенти, лекувани с деферазирокс, предимно при деца. Препоръчва се да се има предвид възможността за възникване на хиперамониемична енцефалопатия и да се измерват нивата на амоняк при пациенти, развиващи необясними промени в психичния статус, докато са на терапия с EXJADE.

Таблица 3 Коригиране на дозата и прекъсване на лечението при проследяване на бъбречната функция

| | Серумен креатинин | | Креатининов клирънс |
|---|---|-------|------------------------------|
| Преди започване на терапията | Двукратно (2x) | и | Еднократно (1x) |
| Противопоказан | | | <60 ml/min |
| Проследяване | | | |
| - Първия месец след започване на терапията или при промяна на дозата (включително преминаване към друга лекарствена форма) | Веднъж седмично | и | Веднъж седмично |
| - След това | Веднъж месечно | и | Веднъж месечно |
| Намаляване на дневната доза със 7 mg/kg/ден (под формата на гранули), ако следните показатели за оценка на бъбречната функция се наблюдават при две последователни визити и не могат да се свържат с други причини | | | |
| Възрастни пациенти | >33% над средните стойности преди започване на лечението | и | Понижение <ДГН* (<90 ml/min) |
| Педиатрични пациенти | > ГГН** за съответната възраст | и/или | Понижение <ДГН* (<90 ml/min) |
| След намаляване на дозата, лечението се прекъсва, ако | | | |
| Възрастни и педиатрични пациенти | Остава >33% над средните стойности преди започване на лечението | и/или | Понижение <ДГН* (<90 ml/min) |
| *ДГН: долна граница на нормата **ГГН: горна граница на нормата | | | |

Лечението може да се поднови в зависимост от индивидуалните клинични обстоятелства.

Намаляване на дозата или прекъсване на лечението може също да се има предвид, ако се установят отклонения в показателите за оценка на бъбречната тубулна функция и/или при клинични показания:

- Протеинурия (изследването трябва да се направи преди започване на терапията и всеки месец след това)
- Глюкозурия при пациенти без диабет и ниски нива на калий, фосфати, магнезий или урати в серума, фосфатурия, аминокиселинна (проследяване при нужда).

Бъбречна тубулопатия се съобщава предимно при деца и юноши с бета таласемия, лекувани с EXJADE.

Пациентите трябва да бъдат насочени към нефролог и могат да се имат предвид допълнителни специализирани изследвания (като бъбречна биопсия), ако описаните по-долу симптоми се появят, въпреки намаляването на дозата и прекъсването на лечението:

- серумният креатинин остава значимо повишен и
- има трайни отклонения в друг показател за оценка на бъбречната функция (напр. протеинурия, синдром на Fanconi).

Чернодробна функция

Наблюдават се повишения на чернодробните функционални тестове при пациенти, лекувани с деферазирокс. В постмаркетинговия период има съобщения за случаи на чернодробна недостатъчност, част от които са с летален изход. Могат да възникнат тежки форми, свързани с промени в съзнанието в контекста на хиперамониемична енцефалопатия при пациенти, лекувани с деферазирокс, особено при деца. Препоръчва се да се има предвид възможността за възникване на хиперамониемична енцефалопатия и да се измерват нивата на амоняк при пациенти, развиващи необясними промени в психичния статус, докато са на терапия с Exjade. Трябва да се внимава да се поддържа адекватна хидратация при пациентите, при които настъпят събития, свързани с намаляване на циркулаторния обем (като диария или повръщане), особено при деца с остро заболяване. Повечето от съобщенията за възникнала чернодробна недостатъчност са свързани с пациенти със значителен брой съпътстващи заболявания, включително предшестващи хронични чернодробни заболявания (включително цироза и хепатит С) и полиорганна недостатъчност. Не може да се отхвърли значението на деферазирокс като допринасящ или влошаващ състоянието фактор (вж. точка 4.8).

Препоръчва се изследване на серумните трансминази, билирубина и алкалната фосфатаза преди започване на лечението, на всеки 2 седмици през първия месец от лечението и на всеки месец след това. Ако има персистиращо и прогресиращо повишение на нивата на серумните трансминази, които не могат да се припишат на други причини, EXJADE трябва да се спре. След като се изясни причината за отклоненията в чернодробните функционални тестове или след връщане към нормалните нива, може да се има предвид предпазливо повторно започване на лечението с по-ниска доза, последвано от постепенно повишение на дозата.

EXJADE не се препоръчва при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (Клас С по Child-Pugh) (вж. точка 5.2).

Таблица 4 Обобщение на препоръките за проследяване на безопасността

| Изследване | Честота |
|---|--|
| Серумен креатинин | Двукратно преди започване на терапията. Всяка седмица през първия месец от терапията или след промяна на дозата (включително преминаване към друга лекарствена форма). Ежемесечно след това. |
| Креатининов клирънс и/или плазмен цистатин С | Преди започване на терапията. Всяка седмица през първия месец от терапията или след промяна на дозата (включително преминаване към друга лекарствена форма). Ежемесечно след това. |
| Протеинурия | Преди започване на терапията. Ежемесечно след това. |
| Други маркери за оценка на бъбречната тубулна функция (като например глюкозурия при пациенти без диабет и ниски нива на серумния калий, фосфат, магнезий или урат, фосфатурия, аминокиселини) | Според нуждите. |
| Серумни трансминази, билирубин, алкална фосфатаза | Преди започване на терапията. На всеки 2 седмици през първия месец от терапията. Ежемесечно след това. |
| Изследване на слуха и очите | Преди започване на терапията. Ежегодно след това. |
| Телесно тегло, ръст и полово развитие | Преди започване на терапията. Ежегодно при педиатрични пациенти. |

При пациенти, при които очакваната продължителност на живота не е голяма (напр. при високорисков миелодиспластичен синдром), особено когато съпътстващи заболявания могат да повишат риска от поява на нежелани събития, ползите от EXJADE могат да бъдат ограничени и да не превъзхождат рисковете. Вследствие на това, не се препоръчва лечение с EXJADE при такива пациенти.

Необходимо е повишено внимание при пациентите в старческа възраст поради по-високата честота на нежелани реакции (по-специално диария).

Данните при деца с трансфузионно-независима таласемия са много ограничени (вж. точка 5.1). В следствие на това, терапията с EXJADE трябва да бъде внимателно мониторирана за установяване на нежелани реакции и проследяване на натоваването с желязо в педиатричната популация. Освен това, преди започване на лечение с EXJADE при деца с тежко свръхнатрупване на желязо, с трансфузионно-независима таласемия, лекарят трябва да е наясно, че последствията от дългосрочната експозиция при такива пациенти към момента са неизвестни.

Стомашно-чревни нарушения

Съобщава се за поява на язви и кървене от горните отдели на гастроинтестиналния тракт при пациенти, включително деца и юноши, получаващи деферазирокс. При част от пациентите се наблюдават множествени язви (вж. точка 4.8). Има съобщения за язви, усложнени с гастроинтестинална перфорация. Също така има съобщения за случаи на гастроинтестинални хеморагии с летален изход, особено при пациенти в старческа възраст със злокачествени хематологични заболявания и/или нисък брой на тромбоцитите. По време на терапията с EXJADE лекуващите лекари и пациентите трябва да бъдат бдителни за признаци и симптоми на стомашно-чревна язва или кървене в гастроинтестиналния тракт. В случай на стомашно-чревна язва или кръвоизлив, приемът на EXJADE трябва да се преустанови и незабавно да се започне допълнително изследване и лечение. Необходимо е повишено внимание при пациенти, които приемат EXJADE едновременно с вещества с изявен улцерогенен потенциал, като НСПВС, кортикостероиди или перорални бифосфонати, при пациенти, получаващи антикоагуланти, както и при пациенти с брой на тромбоцитите под $50\,000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^9/\text{l}$) (вж. точка 4.5).

Нарушения на кожата

По време на лечението с EXJADE може да се появят кожни обриви. В повечето случаи обривите отзвучават спонтанно. Когато се налага прекъсване на лечението, след отшумяване на обрива, лечението може да се възобнови с по-ниска доза, последвана от постепенно повишаване на дозата. При тежките случаи, това възобновяване може да се проведе в комбинация с кратък период на приложение на перорални кортикостероиди. Съобщават се случаи на тежки кожни нежелани реакции (SCARs), включително синдром на Stevens-Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN) и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), които могат да бъдат животозастрашаващи или летални. Ако се подозира SCAR, EXJADE трябва да се спре незабавно и да не се прилага отново. При предписване на лекарствения продукт пациентите трябва да бъдат запознати с признаците и симптомите на тежките кожни реакции и да бъдат внимателно наблюдавани.

Реакции на свръхчувствителност

Случаи на сериозни реакции на свръхчувствителност (като анафилактичен шок и ангиоедем) са съобщени при пациенти, получаващи деферазирокс, като началото на реакцията при повечето от случаите настъпва през първия месец от лечението (вж. точка 4.8). Ако възникнат такива реакции, приемът на EXJADE трябва да бъде преустановен и да се осигури адекватна медицинска помощ. Лечението с деферазирокс не трябва да се подновява при пациенти, които са имали реакция на свръхчувствителност, поради риск от анафилактичен шок (вж. точка 4.3).

Зрителни и слухови нарушения

Съобщават се слухови (отслабен слух) и очни (помътняване на лещата) нарушения (вж. точка 4.8). Препоръчва се преглед на слуха и зрението (включително фундоскопия) преди започване на лечението и на редовни интервали след това (всеки 12 месеца). Ако по време на лечението се забележат нарушения, може да се има предвид понижение или спиране на дозата.

Нарушения на кръвта

По време на постмаркетинговия период се съобщава за поява на левкопения, тромбоцитопения или панцитопения (или агравирани тези цитопении) и агравирана анемия при пациенти на лечение с деферазирокс. Повечето от тези пациенти имат предхождащи хематологични нарушения, които често се свързват с костномозъчна недостатъчност. Независимо от това, допринасящата или агравирателна роля не може да се изключи. Необходимо е да се обмисли прекъсване на лечението при пациенти, които развият необяснима цитопения.

Други

Препоръчва се ежемесечно проследяване на серумния феритин, за да се оцени отговорът на пациента към терапията и да се избегне свръхобразуване на хелати (вж. точка 4.2). Препоръчва се намаляване на дозата или по-внимателно проследяване на бъбречната и чернодробната функция, и на нивата на серумния феритин, по време на лечението с високи дози и когато нивата на серумния феритин са близки до таргетните граници. Ако серумният феритин спада трайно под 500 µg/l (при свръхнатрупване на желязо поради трансфузия) или под 300 µg/l (при синдроми на трансфузионно-независима таласемия), трябва да се обмисли спиране на лечението.

Резултатите от изследванията на серумния креатинин, серумния феритин и серумните трансминази трябва да се записват и редовно да се оценяват за наличие на тенденции.

В две клинични проучвания растежът и половото развитие на педиатрични пациенти, лекувани с деферазирокс за период до 5 години, не се повлияват (вж. точка 4.8). Въпреки това, като обща предпазна мярка при лечението на педиатрични пациенти със свръхнатрупване на желязо поради трансфузия, телесното тегло, ръстът и половото развитие трябва да се проследяват преди започване на терапията и на редовни интервали (всеки 12 месеца).

Сърдечната дисфункция е известно усложнение на тежкото свръхнатрупване на желязо. По време на дългосрочното лечение с EXJADE трябва да се проследява сърдечната функция при пациентите с тежко свръхнатрупване на желязо.

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на саше, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Безопасността на деферазирокс в комбинация с други хелатори на желязото не е установена. Затова той не трябва да се комбинира с други видове хелатиращи терапии (вж. точка 4.3).

Взаимодействие с храна

Няма клинично значими промени във фармакокинетиката на деферазирокс, когато EXJADE гранули се приемат с храна. Въпреки че храната, богатата на мазнини, няма значимо влияние върху фармакокинетиката на деферазирокс (повишаване на AUC на степента на абсорбция с 18-19%; без промяна в C_{max}), препоръчва се деферазирокс гранули да се приемат или без храна, или с лека храна (вж. точка 5.2).

Средства, които могат да понижат системната експозиция на EXJADE

Метаболизмът на деферазирокс зависи от UGT ензимите. В проучване при здрави доброволци съпътстващото приложение на деферазирокс (еднократно приложена доза 30 mg/kg под формата на диспергиращи се таблетки) и мощния UGT индуктор, рифампицин, (многократно приложена доза 600 mg/ден) води до намаляване на експозицията на деферазирокс с 44% (90% CI: 37% - 51%). Следователно, съпътстващата употреба на EXJADE с мощни UGT индуктори (напр. рифампицин, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, ритонавир) може да доведе до понижаване на ефикасността на EXJADE. Серумният феритин на пациента трябва да се проследява по време и след комбинацията, а дозата на EXJADE да се промени, ако е необходимо.

В механистично проучване за определяне на степента на ентерохепатален кръговрат е установено, че холестирамин значимо намалява експозицията на деферазирокс (вж. точка 5.2).

Взаимодействие с мидазолам и други средства, които се метаболизират от CYP3A4

В проучване сред здрави доброволци съпътстващото приложение на деферазирокс диспергиращи се таблетки и мидазолам (субстрат на CYP3A4) води до намаляване на експозицията на мидазолам със 17% (90% CI: 8% - 26%). В клинична обстановка е възможно ефектът да бъде по-явно изразен. Следователно, поради възможността от понижаване на ефикасността, е необходимо да се внимава при прилагане на деферазирокс в комбинация със субстанции, които се метаболизират чрез CYP3A4 (напр. циклоспорин, симвастатин, хормонални контрацептиви, бепридил, ерготамин).

Взаимодействие с репаглинид и други средства, които се метаболизират от CYP2C8

В проучване сред здрави доброволци съпътстващото приложение на деферазирокс, като умерен CYP2C8 инхибитор (30 mg/kg/ден под формата на диспергиращи се таблетки) и репаглинид – CYP2C8 субстрат, прилаган в еднократна доза 0,5 mg, повишава AUC и C_{max} на репаглинид съответно с около 2,3 пъти (90% CI [2,03-2,63]) и 1,6 пъти (90% CI [1,42-1,84]). Тъй като лекарственото взаимодействие при доза по-висока от 0,5 mg репаглинид не е установено, съпътстващата употреба на деферазирокс и репаглинид трябва да се избягва. Ако комбинацията е наложителна, трябва да се провежда внимателно клинично наблюдение и проследяване на кръвната захар (вж. точка 4.4). Не може да се изключи взаимодействие между деферазирокс и други субстрати на CYP2C8 като паклитаксел.

Взаимодействие с теофилин и други средства, които се метаболизират от CYP1A2

В проучване при здрави доброволци съпътстващото приложение на деферазирокс като инхибитор на CYP1A2 (многократно прилагане в доза 30 mg/kg/ден под формата на диспергиращи се таблетки) и субстрата на CYP1A2 теофилин (еднократна доза 120 mg) води до повишаване на AUC на теофилин с 84% (90% CI: 73% до 95%). C_{max} на еднократната доза не се повлиява, но се очаква да настъпи повишаване на C_{max} на теофилин при многократно прилагане. Поради тази причина не се препоръчва съпътстващата употреба на деферазирокс и теофилин. При съпътстващо приложение на деферазирокс и теофилин трябва да се има предвид проследяване на концентрацията на теофилин и намаляване на дозата теофилин. Не могат да се изключат взаимодействия между деферазирокс и други субстрати на CYP1A2. За субстратите, които се метаболизират предимно от CYP1A2 и имат тесен терапевтичен индекс (напр. клозапин, тизанидин), важат същите препоръки, както при теофилин.

Допълнителна информация

Съпътстващото приложение на деферазирокс и съдържащи алуминий антиацидни продукти не е официално проучвано. Въпреки че деферазирокс има по-нисък афинитет към алуминия отколкото към желязото, не се препоръчва да се приемат гранулите деферазирокс със съдържащи алуминий антиацидни продукти.

Съпътстващото приложение на деферазирокс с вещества с известен улцерогенен потенциал, като НСПВС (включително ацетилсалицилова киселина във високи дози), кортикостероиди или перорални бифосфонати може да повиши риска от гастроинтестинална токсичност (вж. точка 4.4). Съпътстващото приложение на деферазирокс с антикоагуланти може също така да повиши риска от гастроинтестинален кръвоизлив. Необходимо е внимателно клинично проследяване при комбиниране на деферазирокс с тези вещества.

Съпътстващото приложение на деферазирокс и бусулфан води до повишаване на експозицията на бусулфан (AUC), но механизмът на взаимодействието остава неясен. Ако е възможно, трябва да се оцени фармакокинетиката (AUC, клирънс) на тест-доза бусулфан, за да може да се адаптира дозата.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

За деферазирокс няма клинични данни за експозирани бременности. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност при токсични за майката дози (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен.

Като предпазна мярка се препоръчва EXJADE да не се използва по време на бременност, освен в случай на категорична необходимост.

EXJADE може да намали ефикасността на хормоналните контрацептиви (вж. точка 4.5). Препоръчва се жените с детероден потенциал да използват допълнителни или алтернативни нехормонални методи за контрацепция, когато приемат EXJADE.

Кърмене

В проучвания при животни е установено, че деферазирокс се екскретира бързо и в значителна степен в млякото. Не се наблюдава никакъв ефект върху поколението. Не е известно дали деферазирокс се екскретира в кърмата при хора. Не се препоръчва кърмене, докато се приема EXJADE.

Фертилитет

Липсват данни за фертилитета при хора. При животни не са установени нежелани реакции върху фертилитета на мъжките и женските индивиди (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

EXJADE повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите, които получават нечестата нежелана реакция замаяност, трябва да бъдат с повишено внимание при шофиране или при работа с машини (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-честите реакции, съобщавани по време на хронично лечение в проведените клинични проучвания с деферазирокс диспергиращи се таблетки при възрастни и педиатрични пациенти, включват стомашно-чревни нарушения (главно гадене, повръщане, диария или коремни болки) и кожен обрив. Диарията се съобщава по-често при педиатрични пациенти на възраст от 2 до 5 години и при пациенти в старческа възраст. Тези реакции са дозозависими, предимно леки до умерено тежки, по правило преходни и повечето отзвучават дори, ако лечението се продължи.

По време на клиничните проучвания дозозависимо повишаване на серумния креатинин възниква при около 36% от пациентите, въпреки че в повечето случаи остава в границите на нормата. Понижение в средния креатининов клирънс се наблюдава както при педиатрични, така и при възрастни пациенти с бета таласемия и свръхнатрупване на желязо през първата година от лечението, но има данни, че не продължава да се понижава през следващите години от лечението. Съобщава се за повишаване на серумните трансаминази. Препоръчва се редовно проследяване на бъбречните и чернодробните показатели. Слуховите (понижен слух) и зрителните (помътняване на лещата) нарушения не са чести и се препоръчват ежегодни прегледи (вж. точка 4.4).

Съобщават се случаи на тежки кожни нежелани реакции (SCARs), включително синдром на Stevens-Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN) и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), при употребата на EXJADE (вж. точка 4.4).

Таблично представяне на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са подредени по-долу съобразно следния принцип: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 5

| | |
|---|--|
| Нарушения на кръвта и лимфната система | |
| С неизвестна честота: | Панцитопения ¹ , тромбоцитопения ¹ , агравирана анемия ¹ , неутропения ¹ |
| Нарушения на имунната система | |
| С неизвестна честота: | Реакции на свръхчувствителност (включително анафилактични реакции и ангиоедем) ¹ |
| Нарушения на метаболизма и храненето | |
| С неизвестна честота: | Метаболитна ацидоза ¹ |
| Психични нарушения | |
| Нечести: | Тревожност, нарушения на съня |
| Нарушения на нервната система | |
| Чести: | Главоболие |
| Нечести: | Замаяност |
| Нарушения на очите | |
| Нечести: | Катаракта, макулопатия |
| Редки: | Оптичен неврит |
| Нарушения на ухото и лабиринта | |
| Нечести: | Глухота |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения | |
| Нечести: | Ларингеална болка |
| Стомашно-чревни нарушения | |
| Чести: | Диария, запек, повръщане, гадене, коремни болки, подуване на корема, диспепсия |
| Нечести: | Гастроинтестинален кръвоизлив, стомашна язва (включително множествени язви), язва на дванадесетопръстника, гастрит |
| Редки: | Езофагит |
| С неизвестна честота: | Гастроинтестинална перфорация ¹ , остър панкреатит ¹ |
| Хепатобилиарни нарушения | |
| Чести: | Повишаване на трансаминазите |
| Нечести: | Хепатит, холелитиаза |
| С неизвестна честота: | Чернодробна недостатъчност ^{1, 2} |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | |
| Чести: | Обрив, сърбеж |
| Нечести: | Нарушена пигментация |
| Редки: | Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) |
| С неизвестна честота: | Синдром на Stevens-Johnson ¹ , хиперсензитивен васкулит ¹ , уртикария ¹ , еритема мултиформе ¹ , алоpecia ¹ , токсична епидермална некролиза (TEN) ¹ |

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

| | |
|-----------------------|--|
| Много чести: | Повишен креатинин в кръвта |
| Чести: | Протеинурия |
| Нечести: | Бъбречна тубулопатия ² (придобит синдром на Fanconi), глюкозурия |
| С неизвестна честота: | Остра бъбречна недостатъчност ^{1,2} , тубулоинтерстициален нефрит ¹ , нефролитиаза ¹ , ренална тубулна некроза ¹ |

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

| | |
|----------|-----------------------|
| Нечести: | Пирексия, оток, умора |
|----------|-----------------------|

¹ Нежелани реакции, съобщени по време на постмаркетинговия опит. Те са получени от спонтанни съобщения, за които не винаги е възможно надеждно да се установи честотата или причинно-следствената връзка с експозицията на лекарствения продукт.

² Съобщават се тежки форми, свързани с промени в съзнанието, в контекста на хиперамониемична енцефалопатия.

Описание на избрани нежелани реакции

Жлъчни камъни и свързани билиарни нарушения се съобщават при около 2% от пациентите. Повишения на чернодробните трансминази се съобщават като нежелана реакция при 2% от пациентите. Повишения на трансминазите повече от 10 пъти над горната референтна граница, които предполагат хепатит, са нечести (0,3%). По време на постмаркетинговия опит с деферазирокс се съобщава за случаи на чернодробна недостатъчност, понякога летална (вж. точка 4.4). Има постмаркетингови съобщения за случаи на метаболитна ацидоза. Болшинството от тези пациенти са имали бъбречни нарушения, бъбречна тубулопатия (синдром на Fanconi) или диария, или състояния, при които нарушението на киселинно-алкалното равновесие е известно усложнение (вж. точка 4.4). Наблюдавани са сериозни случаи на остър панкреатит без документирани подлежащи билиарни нарушения. Както при останалите видове желязо-хелатираща терапия, загуба на слух за високите честоти и помътняване на лещата (ранна катаракта) се наблюдават нечесто при пациентите, лекувани с деферазирокс (вж. точка 4.4).

Креатининов клирънс при свръхнатрупване на желязо поради трансфузия

В ретроспективен мета-анализ, проведен при 2 102 възрастни и педиатрични пациенти с бета таласемия и свръхнатрупване на желязо поради трансфузии, лекувани с деферазирокс диспергиращи се таблетки в две рандомизирани и четири отворени проучвания, с продължителност до пет години, се наблюдава средно понижаване на креатининовия клирънс с 13,2% при възрастните пациенти (95% CI: -14,4% до -12,1%; n=935) и с 9,9% (95% CI: -11,1% до -8,6%; n=1 142) при педиатричните пациенти, през първата година от лечението. При 250 пациенти, проследявани за период до пет години, не се наблюдава по-нататъшно понижаване в средния креатининов клирънс.

Клинично проучване при пациенти със синдроми на трансфузионно-независима таласемия

В 1-годишно проучване на деферазирокс (диспергиращи се таблетки в доза 10 mg/kg/ден) при пациенти със синдроми на трансфузионно-независима таласемия и свръхнатрупване на желязо, диария (9,1%), обрив (9,1%) и гадене (7,3%) са най-често съобщаваните нежелани реакции, свързани с проучвания продукт. Отклонения в нивата на серумния креатинин и стойностите на креатининовия клирънс се съобщават съответно при 5,5% и 1,8% от пациентите. Повишаване на чернодробните трансминази 2 пъти над изходните и 5 пъти над горна граница на нормата се съобщава при 1,8% от пациентите.

Педиатрична популация

В две клинични проучвания растежът и половото развитие на педиатричните пациенти, лекувани с деферазирокс за период до 5 години, не се повлияват (вж. точка 4.4).

При педиатрични пациенти на възраст 2 до 5 години се съобщава по-често за поява на диария, отколкото при по-възрастните пациенти.

Случаи на бъбречна тубулопатия се съобщават предимно при деца и юноши с бета таласемия, провеждащи лечение с деферазирокс. В постмаркетинговите съобщения висок процент от случаите на метаболитна ацидоза възникват при деца в контекста на синдром на Fanconi.

Съобщава се за случаи на остър панкреатит, особено при деца и юноши.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Ранните признаци на остро предозиране са прояви от страна на храносмилателната система като коремна болка, диария, гадене и повръщане. Съобщават се чернодробни и бъбречни нарушения, включително случаи на повишаване на чернодробните ензими и креатинина, които претърпяват обратно развитие след преустановяване на лечението. Приложена погрешка единична доза 90 mg/kg е довела до синдром на Fanconi, който е отзвучал след лечение.

Липсва специфичен антидот на деферазирокс. Може да е показано прилагането на стандартните процедури при предозиране, както и на симптоматично лечение, според медицинските нужди.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Желязо хелатиращи средства, АТС код: V03AC03

Механизъм на действие

Деферазирокс е перорален хелатор, който е високоселективен за желязо (III). Той е тризъб лиганд, който свързва желязото с висок афинитет в отношение 2:1. Деферазирокс увеличава екскрецията на желязото предимно с фецеса. Деферазирокс има нисък афинитет към цинка и медта и не причинява постоянно ниски серумни нива на тези метали.

Фармакодинамични ефекти

При едно метаболитно проучване на желязното равновесие на възрастни пациенти с таласемия със свръхнатрупване на желязо, деферазирокс в дневни дози от 10, 20 и 40 mg/kg (под формата на диспергиращи се таблетки) индуцира средна нетна екскреция съответно на 0,119, 0,329 и 0,445 mg Fe/kg телесно тегло/ден.

Клинична ефикасност и безопасност

Проведени са изпитвания за клинична ефикасност на EXJADE диспергиращи се таблетки (посочен по-долу като „деферазирокс“). В сравнение с деферазирокс под формата на диспергиращи се таблетки, дозата деферазирокс под формата на гранули е 34% по-ниска от тази на деферазирокс диспергиращи се таблетки, закръглена до най-близката цяла таблетка (вж. точка 5.2).

Деферазирокс е изследван при 411 възрастни (на възраст ≥ 16 години) и 292 педиатрични пациенти (на възраст от 2 до <16 години) с хронично свръхнатрупване на желязо поради кръвопреливания. От педиатричните пациенти 52 са на възраст от 2 до 5 години. Основните заболявания, налагащи преливане, включват бета таласемия, сърповидно-клетъчна анемия и други наследствени и придобити анемии (миелодиспластични синдроми [МДС], синдром на Diamond-Blackfan, апластична анемия и други много редки анемии).

Ежедневното лечение с деферазирокс под формата на диспергиращи се таблетки в дози 20 и 30 mg/kg за една година при често трансфузирани възрастни и педиатрични пациенти с бета таласемия води до понижаване на показателите за общото съдържание на желязо в организма. Чернодробните концентрации на желязо са понижени със съответно около -0,4 и -8,9 mg Fe/g черен дроб (биопсично сухо тегло (с.т.)) средно, а серумният феритин е понижен със съответно около -36 и -962 µg/l средно. В същите дози отношенията на екскрецията на желязо: приемът на желязо е съответно 1,02 (показващо нетния железен баланс) и 1,67 (показващо нетното отделяне на желязо). Деферазирокс индуцира сходни отговори при пациентите със свръхнатрупване на желязо с други видове анемия. Дневни дози 10 mg/kg (под формата на диспергиращи се таблетки) за една година може да поддържат нивата на чернодробното желязо и серумния феритин и индуцират нетен железен баланс при пациентите, получаващи редки преливания или обменни преливания. Серумният феритин, оценен чрез ежемесечно проследяване, отразява промените в концентрациите на чернодробното желязо, което показва, че тенденциите в серумния феритин може да се използват за проследяване на отговора към терапията. Ограничените клинични данни (29 пациенти с нормална сърдечна функция в началото) с MRI показват, че лечението с деферазирокс 10-30 mg/kg/ден (под формата на диспергиращи се таблетки) за 1 година може също да понижи нивата на желязото в сърцето (средно MRI T2*повишение от 18,3 до 23,0 милисекунди).

Главният анализ на основното сравнително проучване при 586 пациенти, страдащи от бета таласемия и свръхнатрупване на желязо поради трансфузия, не показва неинфериорност на деферазирокс диспергиращи се таблетки спрямо дефероксамин в анализа на общата група пациенти. От *post-hoc* анализа на това проучване изглежда, че в подгрупата на пациентите с чернодробни концентрации на желязото ≥ 7 mg Fe/g с.т., лекувани с деферазирокс диспергиращи се таблетки (20 и 30 mg/kg) или дефероксамин (35 до ≥ 50 mg/kg), са постигнати критериите за не - инфериорност. Въпреки това, при пациенти с чернодробна концентрация на желязо < 7 mg Fe/g с.т., лекувани с деферазирокс диспергиращи се таблетки (5 и 10 mg/kg) или дефероксамин (20 до 35 mg/kg), не - инфериорност не е установена, поради нееквивалентност в дозирането на двата хелатора. Тази нееквивалентност възниква, тъй като на пациентите на дефероксамин е било позволено да останат на своята доза от преди проучването, дори ако тя е била по-висока от определената от протокола доза. В това пилотно проучване са участвали петдесет и шест пациенти на възраст под 6 години, като 28 от тях са получавали деферазирокс диспергиращи се таблетки.

От предклиничните и клиничните проучвания изглежда, че деферазирокс диспергиращи се таблетки може да е толкова активен, колкото дефероксамин, когато се използва в дозово съотношение 2:1 (т.е. доза на деферазирокс диспергиращи се таблетки, която числено е наполовина от дозата на дефероксамин). При деферазирокс гранули може да се обмисли дозово съотношение 3:1 (т.е. доза деферазирокс гранули, която числено е една трета от дозата на дефероксамин). Въпреки това, тези препоръки за дозиране не са оценени проспективно в клиничните проучвания.

Освен това, при пациентите с чернодробна концентрация на желязото ≥ 7 mg Fe/g с.т. с различни видове редки анемии или сърповидно-клетъчна анемия, деферазирокс диспергиращи се таблетки до 20 и 30 mg/kg води до понижаване на чернодробната концентрация на желязото и на серумния феритин, които са сравними с получените при пациенти с бета таласемия.

Проведено е плацебо-контролирано, рандомизирано проучване при 225 пациенти с МДС (Нисък/Междинен-1 риск) и свръхнатрупване на желязо поради трансфузия. Резултатите от проучването предполагат, че деферазирокс оказва положително влияние върху преживяемостта без събития (ПБС, съставна крайна точка, включваща нелетални сърдечни или чернодробни събития) и нивата на серумния феритин. Профилът на безопасност съответства на този в предшестващи проучвания при възрастни пациенти с МДС.

В 5-годишно обсервационно проучване, в рамките на което 267 деца на възраст 2 до <6 години (при включване в проучването) с трансфузионна хемосидероза приемат деферазирокс, не се установява клинично значима разлика в профила на безопасност и поносимост на Exjade при педиатрични пациенти на възраст 2 до <6 години спрямо общата популация от възрастни и по-големи педиатрични пациенти, включително повишаване на серумния креатинин с >33% и над горната граница на нормата в ≥ 2 последователни случая (3,1%) и повишаване на аланин аминотрансферазата (ALT) над 5 пъти горната граница на нормата (4,3%). Съобщават се единични случаи на повишаване на ALT и аспартат аминотрансферазата съответно при 20,0% и 8,3% от 145-те пациенти, завършили проучването.

В проучване за оценка на безопасността на деферазирокс филмирани и диспергиращи се таблетки, 173 възрастни и педиатрични пациенти с трансфузионно-зависима таласемия или миелодиспластичен синдром са лекувани в продължение на 24 седмици. Наблюдаван е сравним профил на безопасност за филмирани и диспергиращи се таблетки.

Проведено е открито, рандомизирано 1:1 проучване при 224 педиатрични пациенти на възраст 2 до <18 години с трансфузионно-зависима анемия и свръхнатрупване на желязо, за да се оцени придържане към лечението, ефикасност и безопасност на деферазирокс под формата на гранули в сравнение с лекарствената форма диспергиращи се таблетки. По-голямата част от пациентите в проучването (142, 63,4%) имат бета таласемия майор, при 108 (48,2%) пациенти не е провеждана преди това желязо-хелатираща терапия (ICT) (медиана на възрастта 2 години, 92,6% на възраст 2 до <10 години), а 116 (51,8%) са имали предходна ICT (медиана на възрастта 7,5 години, 71,6% на възраст 2 до <10 години), от които 68,1% преди това са получавали деферазирокс. В първичния анализ, извършен след 24 седмици лечение на пациенти без предходна ICT терапия, процентът придържане към терапията е съответно 84,26% и 86,84% в рамото с деферазирокс диспергиращи се таблетки спрямо рамото с деферазирокс гранули, без статистически значима разлика. Също така няма статистически значима разлика в средните стойности за промяна спрямо изходно ниво на серумния феритин (SF) между двете рамена (-171,52 $\mu\text{g/l}$ [95% CI: -517,40; 174,36] за диспергиращите се таблетки [ДТ] и 4,84 $\mu\text{g/l}$ [95% CI: -333,58; 343,27] за лекарствената форма гранули, разлика между средните стойности [гранули – ДТ] 176,36 $\mu\text{g/l}$ [95% CI: -129,00; 481,72], двустранна р-стойност = 0,25). Проучването води до заключение, че придържането към лечението и ефикасността не се различават между рамената на деферазирокс гранули и на деферазирокс диспергиращи се таблетки в различни времеви точки (24 и 48 седмици). Профилът на безопасност като цяло е сравним между двете форми – гранули и диспергиращи се таблетки.

При пациенти със синдроми на трансфузионно-независима таласемия и свръхнатрупване на желязо лечението с деферазирокс диспергиращи се таблетки е оценено в хода на 1-годишно, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване. Проучването сравнява ефикасността на две различни схеми на лечение с деферазирокс диспергиращи се таблетки (начална доза 5 и 10 mg/kg/ден, 55 пациенти във всяко рамо) и съответстващо плацебо (56 пациенти). В проучването са включени 145 възрастни и 21 педиатрични пациенти. Първичният показател за ефикасност е промяната в концентрацията на желязото в черния дроб (LIC) спрямо изходната след 12-месечно лечение. Един от вторичните показатели за ефикасност е промяната в нивото на серумния феритин между изходно ниво и четвъртото тримесечие. При начална доза 10 mg/kg/ден деферазирокс диспергиращи се таблетки води до понижаване на показателите за общото съдържание на желязо в организма. Средно, концентрацията на желязо в черния дроб се понижава с 3,80 mg Fe/g с.т. при пациентите, лекувани с деферазирокс диспергиращи се таблетки (начална доза 10 mg/kg/ден) и се повишава с 0,38 mg Fe/g с.т. при пациентите на плацебо ($p < 0,001$). Средно, серумният феритин се понижава с 222,0 $\mu\text{g/l}$ при пациентите, лекувани с деферазирокс диспергиращи се таблетки (начална доза 10 mg/kg/ден) и се повишава с 115 $\mu\text{g/l}$ при пациентите на плацебо ($p < 0,001$).

5.2 Фармакокинетични свойства

EXJADE гранули демонстрират по-висока бионаличност спрямо EXJADE под формата на диспергиращи се таблетки. След адаптиране на количеството на активното вещество, гранулите (с количество на активното вещество 4 x 90 mg) са еквивалентни на EXJADE диспергиращи се таблетки (с количество на активното вещество 500 mg) по отношение на средната площ под кривата плазмена концентрация/време (AUC) на гладно. C_{\max} е повишена с 34% (90% CI: 27,9% - 40,3%); анализ на клиничната експозиция/отговор обаче не показва клинично значимо влияние на това повишение.

Абсорбция

Деферазирокс (под формата на диспергиращи се таблетки) се абсорбира след перорално приложение с медиана на времето до максимална плазмена концентрация (t_{\max}) от около 1,5 до 4 часа. Абсолютната бионаличност (AUC) на деферазирокс (под формата на диспергиращи се таблетки) е около 70% в сравнение с интравенозна доза. Абсолютната бионаличност под формата на гранули не е установена. Бионаличността на деферазирокс гранули е с 52% по-висока от тази при диспергиращите се таблетки.

Проучване за ефекта на храната, включващо прилагането на гранули при здрави доброволци на гладно и с бедна на мазнини (съдържание на мазнини = приблизително 30% от калориите) или богата на мазнини (съдържание на мазнини >50% от калориите) храна показва, че AUC и C_{\max} са леко понижени след прием на бедна на мазнини храна (съответно с 10% и 11%). След прием на богата на мазнини храна, само AUC е леко повишена (с 18%). Когато гранулите се приемат с ябълково пюре или кисело мляко, липсва влияние на храната.

Разпределение

Деферазирокс се свързва във висока степен (99%) с плазмените белтъци, почти изцяло със серумния албумин и има малък обем на разпределение от приблизително 14 литра при възрастни.

Биотрансформация

Глюкуронирането е главният метаболитен път за деферазирокс с последваща билиарна екскреция. Вероятно е съществуването на деконюгиране на глюкуронидите в червата и последваща реабсорбция (ентерохепатален цикъл): в проучване при здрави доброволци прилагането на холестирамин след еднократно прилагане на деферазирокс води до 45% понижение на експозицията на деферазирокс (AUC).

Деферазирокс се глюкуронира главно от UGT1A1 и в по-малка степен от UGT1A3.

Катализираният от CYP450 (оксидативен) метаболизъм на деферазирокс изглежда е минимален при хора (около 8%). Не се наблюдава никакво инхибиране на метаболизма на деферазирокс от хидроксиурея *in vitro*.

Елиминиране

Деферазирокс и метаболитите му се екскретират основно във фецеса (84% от дозата). Бъбречната екскреция на деферазирокс и метаболитите му е минимална (8% от дозата). Средният елиминационен полуживот ($t_{1/2}$) варира от 8 до 16 часа. В билиарната екскреция на деферазирокс участват транспортерите MRP2 и MXR (BCRP).

Линейност/нелинейност

C_{\max} и AUC_{0-24h} на деферазирокс се повишават приблизително линейно с дозата при условия на стационарно състояние. При многократно дозиране експозицията нараства с фактор на акумулиране от 1,3 до 2,3.

Характеристики на пациентите

Педиатрични пациенти

Общата експозиция на юношите (12 до ≤ 17 години) и на децата (2 до < 12 години) на деферазирокс след еднократни и многократни дози е по-ниска от тази при възрастни пациенти. При деца под 6 годишна възраст експозицията е около 50% по-ниска, отколкото при възрастни. Тъй като дозата се променя индивидуално в зависимост от отговора, не се очаква това да има клинични последици.

Пол

Жените имат средно по-нисък привиден клирънс (със 17,5%) за деферазирокс, в сравнение с мъжете. Тъй като дозата се променя индивидуално в зависимост от отговора, не се очаква това да има клинични последици.

Пациенти в старческа възраст

Фармакокинетиката на деферазирокс не е проучвана при пациенти в напреднала възраст (на възраст на и над 65 години).

Бъбречно или чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на деферазирокс не е проучвана при пациенти с бъбречно увреждане. Фармакокинетиката на деферазирокс не се повлиява от нива на чернодробните трансминази до 5 пъти над горната референтна граница.

В клинично проучване при еднократен прием на деферазирокс диспергиращи се таблетки в доза 20 mg/kg, средната експозиция е била повишена с 16%, при пациенти с леко чернодробно увреждане (Клас А по Child-Pugh) и със 76% при пациентите с умерено чернодробно увреждане (Клас В по Child-Pugh), спрямо пациентите с нормална чернодробна функция. Средната C_{max} на деферазирокс при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане е била повишена с 22%. При един пациент с тежка степен на чернодробно увреждане (Клас С по Child-Pugh), експозицията е била повишена 2,8 пъти (вж. точки 4.2 и 4.4).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност или канцерогенен потенциал. Основните резултати са бъбречна токсичност и помътняване на лещата (катаракта). Подобни резултати се наблюдават при новородени и млади животни. Счита се, че бъбречната токсичност е основно поради отнемане на желязото при животни, които преди това не са били със свръхнатрупване на желязо.

Тестовите за генотоксичност *in vitro* са отрицателни (тест на Ames, тест за хромозомни аберации), макар че деферазирокс предизвиква образуване на микроядра *in vivo* в костния мозък, но не и в черния дроб, на плъхове без натрупване на желязо в летални дози. Такива ефекти не се наблюдават при плъхове, при които има предварително натрупване на желязо. Деферазирокс не е канцерогенен при приложение на плъхове в едно 2-годишно проучване и на трансгенни p53[±]- хетерозиготни мишки в едно 6-месечно проучване.

Потенциалът за токсичност към репродуктивните функции е оценен при плъхове и зайци. Деферазирокс не е бил тератогенен при плъхове, но е довел до повишена честота на промени в скелета и до мъртви раждания при прилагане във високи дози, оказали се силно токсични за женските, при които не е имало свръхнатрупване на желязо. Деферазирокс няма други ефекти върху фертилитета или репродуктивните възможности.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Микрокристална целулоза
Кросповидон
Повидон
Магнезиев стеарат
Силициев диоксид, колоиден безводен
Полоксамер

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Сашета от полиетилен терефталат (PET)/алуминий/полиетилен (PE) фолио.

Единични опаковки, съдържащи 30 сашета.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EXJADE 90 mg гранули
EU/1/06/356/020

EXJADE 180 mg гранули
EU/1/06/356/021

EXJADE 360 mg гранули
EU/1/06/356/022

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 28 август 2006 г.

Дата на последно подновяване: 18 април 2016 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

EXJADE 90 mg, 180 mg и 360 mg филмирани таблетки

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Германия

Novartis Farmacéutica SA
Ronda de Santa Maria 158
08210 Barberà del Vallès, Barcelona
Испания

Sandoz S.R.L.
Str. Livezeni nr. 7A
540472 Targu Mures
Румъния

EXJADE 90 mg, 180 mg и 360 mg гранули в саше

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Германия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

• Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум

ПРУ трябва да информира Европейската агенция по лекарствата и СНМР за резултатите от програмата за наблюдение във всяка държава членка.

Преди пускане на пазара на EXJADE във всяка държава членка, ПРУ трябва да съгласува съдържанието и формата на обучителната програма, включително средствата за комуникация, начина на разпространение и всички други аспекти на програмата с Националния компетентен орган.

Обучителната програма цели да повиши информираността на медицинските специалисти и пациентите и да сведе до минимум рисковете от:

- непридържане към дозировката и биологичното проследяване
- лекарствени грешки, дължащи се на преминаване от една на друга лекарствена форма при EXJADE филмирани таблетки/гранули и генеричните версии на деферазирокс диспергиращи се таблетки.

Рискът от лекарствена грешка се дължи на преминаване от една на друга лекарствена форма при EXJADE филмирани таблетки/гранули и генеричните версии на деферазирокс диспергиращи се таблетки, налични на пазара с различни ПРУ, и съответно зависи от едновременното предлагане на тези лекарствени форми на национално ниво. ПРУ трябва да гарантира, че във всяка държава членка, където EXJADE се маркетира, всички медицински специалисти и пациенти, които се очаква да предписват, отпускат и използват EXJADE, са снабдени със следния обучителен пакет за наличните лекарствени форми (EXJADE филмирани таблетки и EXJADE гранули) за всички показания:

- Обучителен материал за лекаря
- Информационен пакет за пациента

Трябва да се извършва допълнително периодично разпространение, особено след важна промяна, свързана с безопасността в продуктовата информация, изискваща актуализиране на обучителния материал.

ПРУ трябва да използва различаващи се вторични опаковки, блистери и таблетки за лекарствени форми (филмирани таблетки и гранули).

Обучителният материал за лекари трябва да съдържа:

- Кратка характеристика на продукта
- Ръководство за медицинските специалисти (което включва и контролен списък за предписващите лекари)

Ръководството за медицинските специалисти трябва да съдържа следните основни елементи, според случая, в зависимост от наличието в едно и също време на различни лекарствени форми деферазирокс на национално ниво:

- Описание на наличните лекарствени форми деферазирокс (EXJADE филмирани таблетки и гранули) в ЕС
 - Различните схеми на прилагане
 - Различните условия на прилагане
- Таблица за преизчисляване на дозата EXJADE филмирани таблетки/гранули спрямо EXJADE диспергиращи се таблетки за справка, когато се преминава от една на друга лекарствена форма при EXJADE филмирани таблетки/гранули и генеричните версии на деферазирокс диспергиращи се таблетки
- Препоръчителните дози и правила за започване на лечение
- Необходимостта да се проследява ежемесечно серумният феритин
- Това, че деферазирокс причинява повишения на серумния креатинин при някои пациенти
 - Необходимостта да се проследява серумният креатинин
 - Двукратно преди започване на лечението
 - Всяка седмица през първия месец от започване на лечението или след промяна на терапията
 - Ежемесечно след това
 - Необходимостта да се понижи дозата с 10 mg/kg, ако серумният креатинин се повиши:
 - Възрастни: >33% над изходното ниво и креатининов клирънс <ДГН (90 ml/min)
 - Педиатрични пациенти: или >ГГН или креатининовият клирънс падне до <ДГН на две последователни визити.
 - Необходимостта да се прекъсне лечението след намаляване на дозата, ако серумният креатинин се повиши:
 - Възрастни и педиатрични пациенти: остава >33% над изходното ниво или креатининов клирънс <ДГН (90 ml/min)
 - Необходимостта да се обмисли бъбречна биопсия:
 - Когато серумният креатинин е повишен и ако се открие друго патологично отклонение (напр. протеинурия, признаци на синдром на Фанкони).
- Значението на измерването на креатининовия клирънс
- Кратък преглед на методите за измерване на креатининовия клирънс
- Това, че може да настъпи повишение на серумните трансаминази при пациенти, лекувани с EXJADE
 - Необходимостта от чернодробни функционални тестове преди предписването, а след това на ежемесечни интервали или по-често, ако е клинично показано
 - Да не се предписва на пациенти с предхождащо тежко чернодробно заболяване
 - Необходимостта да се прекъсне лечението, ако се забележи персистиращо и прогресивно повишение на чернодробните ензими.
- Необходимостта от ежегоден преглед на слуха и зрението

- Необходимостта от упътваща таблица, очертаваща измерванията преди лечението на серумния креатинин, креатининовия клирънс, протеинурията, чернодробните ензими, феритина като например:

| | |
|------------------------------|------------|
| Преди започване на лечение | |
| Серумен креатинин на Ден - X | Стойност 1 |
| Серумен креатинин на Ден - Y | Стойност 2 |

X и Y са дните (следва да се определят), когато трябва да се извършат измерванията преди започване на лечението.

- Предупреждение за риска от свръхобразуване на хелати и за необходимостта от внимателно проследяване на нивата на серумния феритин и бъбречната и чернодробната функция.
- Правилата за коригиране на дозата и прекъсване на лечението, когато се достигнат таргетните нива на серумния феритин +/- таргетната концентрация на желязо в черния дроб.
- Препоръки при лечение на синдроми на трансфузионно-независима таласемия (ТНЗТ):
 - Информация, че при пациентите с ТНЗТ се предлага само един курс на лечение
 - Предупреждение за необходимостта от внимателно проследяване на концентрацията на желязо в черния дроб и нивото на серумния феритин в педиатричната популация
 - Предупреждение за неизвестните понастоящем последици по отношение на безопасността при продължително лечение в педиатричната популация

Информационният пакет за пациента трябва да съдържа:

- Листовка
- Ръководство за пациента

Ръководството за пациента трябва да съдържа следните основни елементи:

- Информация за нуждата от редовно проследяване, и кога трябва да се провежда то, на серумния креатинин, креатининовия клирънс, протеинурията, чернодробните ензими, феритина
 - Информация, че може да се обсъжда бъбречна биопсия, ако възникнат значими бъбречни увреждания
 - Информация за наличието на няколко перорални форми (напр. филмирани таблетки, гранули и генерични версии на деферазирокс диспергиращи се таблетки) и основните разлики, свързани с тези форми (т.е. различни схеми на прилагане, различни условия на прилагане особено по отношение на приема с храна)
- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

| Описание | Срок |
|--|-------------|
| Неинтервенционално постмаркетингово проучване за безопасност (PASS): За да се оцени дългосрочната експозиция и безопасност на деферазирокс диспергиращи се и филмирани таблетки, ПРУ трябва да проведе наблюдателно кохортно проучване при педиатрични пациенти с трансфузионно-независима таласемия, на възраст над 10 години, при които лечението с дефероксамин е противопоказано или е проведено незадоволително, на базата на одобрен от СМНР протокол. Крайният доклад на проучването трябва да бъде подаден до | юли 2025 г. |

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ехjade 90 mg филмирани таблетки

деферазирокс

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 90 mg деферазирокс.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирани таблетки

30 филмирани таблетки

90 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

| | |
|-----------------|-----------------------|
| EU/1/06/356/011 | 30 филмирани таблетки |
| EU/1/06/356/012 | 90 филмирани таблетки |

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Exjade 90 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВАТА ОПАКОВКА (С BLUE BOX)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ехjade 90 mg филмирани таблетки
деферазирокс

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 90 mg деферазирокс.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирани таблетки

Групова опаковка: 300 (10 опаковки по 30) филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/06/356/013 300 (10 опаковки по 30) филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Exjade 90 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
МЕЖДИННА КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВАТА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ехjade 90 mg филмирани таблетки

деферазирокс

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 90 mg деферазирокс.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирани таблетки

30 филмирани таблетки. Част от групова опаковка. Да не се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/06/356/013

300 (10 опаковки по 30) филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Exjade 90 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ехjade 90 mg филмирани таблетки
деферазирокс

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ехjade 180 mg филмирани таблетки

деферазирокс

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 180 mg деферазирокс.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирани таблетки

30 филмирани таблетки

90 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

| | |
|-----------------|-----------------------|
| EU/1/06/356/014 | 30 филмирани таблетки |
| EU/1/06/356/015 | 90 филмирани таблетки |

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Exjade 180 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВАТА ОПАКОВКА (С BLUE BOX)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ехjade 180 mg филмирани таблетки
деферазирокс

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 180 mg деферазирокс.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирани таблетки

Групова опаковка: 300 (10 опаковки по 30) филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/06/356/016 300 (10 опаковки по 30) филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Exjade 180 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
МЕЖДИННА КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВАТА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ехjade 180 mg филмирани таблетки
деферазирокс

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 180 mg деферазирокс.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирани таблетки

30 филмирани таблетки. Част от групова опаковка. Да не се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/06/356/016 300 (10 опаковки по 30) филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Exjade 180 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ехjade 180 mg филмирани таблетки
деферазирокс

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ехjade 360 mg филмирани таблетки

деферазирокс

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 360 mg деферазирокс.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирани таблетки

30 филмирани таблетки

90 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

| | |
|-----------------|-----------------------|
| EU/1/06/356/017 | 30 филмирани таблетки |
| EU/1/06/356/018 | 90 филмирани таблетки |

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Exjade 360 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВАТА ОПАКОВКА (С BLUE BOX)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ехjade 360 mg филмирани таблетки
деферазирокс

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 360 mg деферазирокс.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирани таблетки

Групова опаковка: 300 (10 опаковки по 30) филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/06/356/019 300 (10 опаковки по 30) филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Exjade 360 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
МЕЖДИННА КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВАТА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ехjade 360 mg филмирани таблетки
деферазирокс

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 360 mg деферазирокс.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирани таблетки

30 филмирани таблетки. Част от групова опаковка. Да не се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/06/356/019 300 (10 опаковки по 30) филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Exjade 360 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ехjade 360 mg филмирани таблетки
деферазирокс

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ехjade 90 mg гранули в саше
деферазирокс

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяко саше съдържа 90 mg деферазирокс.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Гранули в саше

30 сашета

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/06/356/020 30 сашета

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Exjade 90 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

САШЕТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Ехjade 90 mg гранули
деферазирокс
Перорално приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

162 mg

6. ДРУГО

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ехjade 180 mg гранули в саше
деферазирокс

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяко саше съдържа 180 mg деферазирокс.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Гранули в саше

30 сашета

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/06/356/021 30 сашета

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Exjade 180 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

САШЕТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Ехjade 180 mg гранули
деферазирокс
Перорално приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

324 mg

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ехjade 360 mg гранули в саше
деферазирокс

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяко саше съдържа 360 mg деферазирокс.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Гранули в саше

30 сашета

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/06/356/022 30 сашета

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Exjade 360 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

САШЕТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Ехjade 360 mg гранули
деферазирокс
Перорално приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

648 mg

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

EXJADE 90 mg филмирани таблетки
EXJADE 180 mg филмирани таблетки
EXJADE 360 mg филмирани таблетки
деферазирокс (deferasirox)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас или на Вашето дете. Не го преотстъпвайте на други. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява EXJADE и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете EXJADE
3. Как да приемате EXJADE
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате EXJADE
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява EXJADE и за какво се използва

Какво представлява EXJADE

EXJADE съдържа активно вещество, наречено деферазирокс. То е хелатор на желязото, което представлява лекарство, използвано за отстраняване на излишното желязо от организма (наричано още свръхобременяване с желязо). То захваща и отстранява излишното желязо, което след това се екскретира основно в изпражненията.

За какво се използва EXJADE

Може да са необходими повторни кръвопреливания при пациентите с различни видове анемия (например таласемия, сърповидно-клетъчна анемия или миелодиспластичен синдром (МДС)). Повторните кръвопреливания обаче може да причинят натрупване на излишък от желязо. Това е така, тъй като кръвта съдържа желязо, а организмът Ви не разполага с естествен начин за отстраняване на излишното желязо, което получавате с кръвопреливанията. При пациентите със синдроми на трансфузионно-независима таласемия в течение на времето може също да се получи свръхобременяване с желязо, предимно вследствие на повишената абсорбция на желязо от храната, в отговор на намаления брой кръвни клетки. С времето излишното желязо може да увреди важни органи като черния дроб и сърцето. Използват се лекарства, наречени *хелатори на желязото*, за отстраняване на излишното желязо и да се намали риска то да причини органно увреждане.

EXJADE се използва за лечение на хроничното свръхобременяване с желязо, причинено от честите кръвопреливания, при пациенти с бета таласемия майор на възраст на и над 6 години.

EXJADE се използва също за лечение на хроничното свръхобременяване с желязо, когато лечението с дефероксамин е противопоказано или недостатъчно при пациенти с бета таласемия майор със свръхобременяване с желязо, причинено от нечести кръвопреливания, при пациенти с други видове анемия и при деца на възраст от 2 до 5 години.

EXJADE е показан също за лечение на пациенти на възраст 10 години и повече, при които има свръхобременяване с желязо, свързано със синдром на таласемия, но които не са трансфузионно зависими, когато лечението с дефероксамин е противопоказано или незадоволително.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете EXJADE

Не приемайте EXJADE

- ако сте алергични към деферазирокс или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6). Ако това се отнася за Вас, **кажете на Вашия лекар преди да приемете EXJADE**. Ако мислите, че може да сте алергични, попитайте Вашия лекар за съвет;
- ако имате умерено или тежко бъбречно заболяване;
- ако понастоящем приемате друго лекарство хелатор на желязото.

EXJADE не се препоръчва

- ако сте с напреднал стадий на миелодиспластичен синдром (МДС; намалено образуване на клетки от костния мозък) или имате рак в напреднал стадий.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете EXJADE:

- ако имате проблем с бъбреците или черния дроб;
- ако имате проблем със сърцето, поради свръхобременяването с желязо;
- ако забележите значително намаляване на количеството на отделената от Вас урина (признак на бъбречен проблем);
- при поява на тежък обрив или затруднено дишане и замаяност, или подуване, главно в областта на лицето и гърлото (признаци на тежка алергична реакция, вижте също точка 4 „Възможни нежелани реакции“);
- ако имате комбинация от някои от следните симптоми: обрив, зачервяване на кожата, мехури по устните, очите или устата, белене на кожата, висока температура, грипозни симптоми, увеличени лимфни възли (признаци на тежка кожна реакция, вижте също точка 4 „Възможни нежелани реакции“);
- ако имате комбинация от следните симптоми: сънливост, болка в горната дясна половина на корема, пожълтяване или засилено пожълтяване на кожата или очите и тъмна урина (признаци на чернодробни проблеми);
- ако Ви е трудно да мислите, да запомняте информация или да разрешавате проблеми, ако сте по-невнимателни или недостатъчно адекватни или се чувствате много сънливи и без енергия (признаци на високи нива на амоняк в кръвта, което може да е свързано с чернодробни или бъбречни проблеми, вижте също точка 4 „Възможни нежелани реакции“);
- ако повърнете кръв и/или имате черни изпражнения;
- ако имате чести болки в корема, особено след нахранване или прием на EXJADE;
- ако имате често киселини в стомаха;
- ако имате ниски нива на тромбоцити или бели кръвни клетки при изследване на кръвта;
- ако имате замъглено зрение;
- ако имате диария или повръщане.

Ако някое от изброените се отнася за Вас, кажете веднага на Вашия лекар.

Проследяване на Вашето лечение с EXJADE

По време на лечението ще Ви бъдат правени редовни изследвания на кръвта и урината. Чрез тях ще се проследява количеството на желязото в организма Ви (нивото на *феритина* в кръвта), за да се види колко добре действа EXJADE. Изследванията ще проследяват също бъбречната Ви функция (нивото на креатинина в кръвта, наличие на белтък в урината) и чернодробната Ви функция (нивото на трансaminaзите в кръвта). Вашият лекар може да поиска да Ви се направи бъбречна биопсия, ако подозира значимо увреждане на бъбреците. Може също така да Ви се направи изследване с ЯМР (ядрено-магнитен резонанс), за да се определи количеството на желязото в черния Ви дроб. Вашият лекар ще има предвид тези изследвания, когато определя най-подходящата за Вас доза на EXJADE и ще ги ползва също така, за да прецени кога трябва да спрете приема на EXJADE.

Като предпазна мярка всяка година по време на лечението ще бъдат изследвани зрението и слуха Ви.

Други лекарства и EXJADE

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това включва по-специално:

- други хелатори на желязото, които не трябва да се приемат с EXJADE;
- антиациди (лекарства, приемани за лечение на стомашни киселини), съдържащи алуминий, които не трябва да се приемат по същото време на деня като EXJADE;
- циклоспорин (използва се за предотвратяване на отхвърлянето на трансплантиран орган от организма или при други състояния, като ревматоиден артрит или атопичен дерматит);
- симвастатин (използва се за понижаване на холестерола);
- определени болкоуспокояващи или противовъзпалителни средства (напр. аспирин, ибупрофен, кортикостероиди);
- перорални бифосфонати (използват се за лечение на остеопороза);
- антикоагуланти (използват се за предотвратяване или лечение на съсирването на кръвта);
- хормонални контрацептиви (противозачатъчни средства);
- бепридил, ерготамин (използва се при лечение на сърдечни проблеми и мигрена);
- репаглинид (използва се при лечение на диабет);
- рифампицин (използва се при лечение на туберкулоза);
- фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин (използва се при лечение на епилепсия);
- ритонавир (използва се при лечение на СПИН инфекция);
- паклитаксел (използва се при лечение на рак);
- теофилин (използва се за лечение на респираторни заболявания като например астма);
- клозапин (използва се за лечение на психични нарушения като шизофрения);
- тизанидин (използва се като мускулен релаксант);
- холестирамин (използва се за намаляване на нивата на холестерола в кръвта);
- бусульфам (използва се за лечение преди трансплантация, при необходимост от премахване на болния костен мозък преди трансплантацията);
- мидазолам (използва се за облекчаване на безпокойство и/или проблеми със съня).

Възможно е да са необходими допълнителни тестове за проследяване на плазмените нива на някои от изброените лекарства.

Хора в старческа възраст (на възраст на и над 65 години)

EXJADE може да се използва от хора на възраст над 65 години в същата доза като за останалите възрастни. Пациентите в старческа възраст могат да имат по-чести нежелани реакции (по-специално диария), отколкото по-младите пациенти. Те трябва да бъдат внимателно проследявани от своя лекар за поява на нежелани реакции, които могат да изискват коригиране на дозата.

Деца и юноши

EXJADE може да се употребява при деца и юноши на възраст над 2 години, при които редовно се провеждат кръвопреливания, както и при деца и юноши на възраст 10 години и повече, при които не се провеждат редовно кръвопреливания. С израстването на пациента лекарят ще промени дозата.

EXJADE не се препоръчва при деца на възраст под 2 години.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

EXJADE не се препоръчва при бременност освен в случаите на категорична необходимост.

Ако понастоящем използвате хормонален контрацептив за предпазване от забременяване, трябва да използвате допълнителна или друг вид контрацепция (напр. презерватив), тъй като EXJADE може да намали ефективността на хормоналните контрацептиви.

Кърменето не се препоръчва при лечение с EXJADE.

Шофиране и работа с машини

Ако се почувствате замаяни след прием на EXJADE, не шофирайте и не работете с инструменти или машини, докато не се почувствате нормално отново.

EXJADE съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на филмирана таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате EXJADE

Лечението с EXJADE ще се наблюдава от лекар с опит в лечението на свръхобременяване с желязо вследствие на кръвопреливания.

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Каква доза EXJADE да приемате

При всички пациенти дозата на EXJADE е свързана с телесното тегло. Вашият лекар ще изчисли дозата, от която се нуждаете, и ще Ви каже колко таблетки да приемате всеки ден.

- Обичайната дневна доза EXJADE филмирани таблетки в началото на лечението при пациенти, при които редовно се провеждат кръвопреливания, е 14 mg на килограм телесно тегло. Може да се препоръчва по-висока или по-ниска начална доза от Вашия лекар в зависимост от индивидуалните Ви нужди от лечение.
- Обичайната дневна доза EXJADE филмирани таблетки в началото на лечението при пациенти, при които не се провеждат редовно кръвопреливания, е 7 mg на килограм телесно тегло.
- В зависимост от отговора Ви към лечението, Вашият лекар може по-късно да промени лечението Ви на по-висока или по-ниска доза.
- Максималната препоръчителна дневна доза EXJADE филмирани таблетки е:
 - 28 mg на килограм телесно тегло при пациенти, при които се провеждат редовно кръвопреливания;
 - 14 mg на килограм телесно тегло при възрастни пациенти, при които не се провеждат редовно кръвопреливания;
 - 7 mg на килограм телесно тегло при деца и юноши, при които не се провеждат редовно кръвопреливания.

В някои държави деферазирокс може също да се предлага като диспергиращи се таблетки, произведен от други производители. Ако преминавате от такива диспергиращи се таблетки към EXJADE филмирани таблетки, Вашата доза ще се промени. Вашият лекар ще изчисли дозата, която Ви е необходима и ще Ви каже колко филмирани таблетки трябва да приемате всеки ден.

Кога да приемате EXJADE

- Приемайте EXJADE веднъж дневно, всеки ден, приблизително по едно също време на деня с малко вода.
 - Приемайте EXJADE филмирани таблетки или на гладно, или с лека храна.
- Приемът на EXJADE по едно и също време всеки ден ще Ви помогне също така да запомните кога да приемате Вашите таблетки.

При пациенти, които са неспособни да глътнат таблетките цели, EXJADE филмирани таблетки могат да се натрошат и да се приемат чрез поръсване на цялата доза в мека храна, напр. кисело мляко или ябълков сос (ябълково пюре). Дозата трябва да се приеме незабавно и изцяло. Да не се съхранява за бъдеща употреба.

Колко дълго да приемате EXJADE

Продължете да приемате EXJADE всеки ден, толкова дълго, колкото Ви е казал Вашият лекар. Това е дългосрочно лечение, продължаващо вероятно месеци или години. Вашият лекар ще проследява редовно състоянието Ви, за да проверява дали лечението има желаните ефекти (вижте също точка 2: „Проследяване на Вашето лечение с EXJADE”).

Ако имате въпроси относно това колко дълго да приемате EXJADE, говорете с Вашия лекар.

Ако сте приели повече от необходимата доза EXJADE

Ако сте приели повече от необходимата доза EXJADE или ако някой друг приеме Вашите таблетки по случайност, незабавно се свържете с Вашия лекар или болница за съвет. Покажете на лекаря опаковката на таблетките. Може да се наложи спешно медицинско лечение. Може да имате симптоми като коремна болка, диария, гадене и повръщане, и бъбречни или чернодробни проблеми, които могат да бъдат сериозни.

Ако сте пропуснали да приемете EXJADE

Ако пропуснете доза, вземете я веднага след като си спомните за това през деня. Приемете следващата си доза според схемата. Не вземайте двойна доза на следващия ден, за да компенсирате пропуснатата(ите) таблетка(и).

Ако сте спрели приема на EXJADE

Не спирайте приема на EXJADE, освен ако Вашият лекар не Ви каже това. Ако спрете приема, излишното желязо няма повече да се отстранява от организма Ви (вижте също по-горе точка „Колко дълго да приемате EXJADE”).

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Повечето от нежеланите реакции са леки до умерено тежки и по правило ще изчезнат след няколко дни до няколко седмици от лечението.

Някои нежелани реакции биха могли да бъдат сериозни и налагат незабавна медицинска намеса.

Тези нежелани реакции са нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души) или редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души).

- Ако получите тежък обрив или затруднено дишане и замаяност, или подуване основно на лицето и гърлото (признаци на тежка алергична реакция),
 - Ако имате комбинация от някои от следните симптоми: обрив, зачервяване на кожата, мехури в областта на устните, очите или устата, белене на кожата, висока температура, грипозни симптоми, увеличени лимфни възли (признаци на тежки кожни реакции),
 - Ако забележите значително намаляване на обема на Вашата урина (признак на бъбречен проблем),
 - Ако имате комбинация от следните симптоми: сънливост, болка в горната дясна половина на корема, пожълтяване или засилено пожълтяване на кожата или очите и тъмна урина (признаци на чернодробни проблеми),
 - Ако Ви е трудно да мислите, да запомняте информация или да разрешавате проблеми, ако сте по-невнимателни или недостатъчно адекватни или се чувствате много сънливи и без енергия (признаци на високи нива на амоняк в кръвта, което може да е свързано с чернодробни или бъбречни проблеми и да води до промени в мозъчната функция),
 - Ако повърнете кръв и/или имате черни изпражнения,
 - Ако имате чести болки в корема, особено след нахранване или прием на EXJADE,
 - Ако имате често стомашни киселини,
 - Ако имате частична загуба на зрение,
 - Ако имате силна болка в горната част на стомаха (панкреатит),
- спрете приема на лекарството и кажете незабавно на Вашия лекар.**

Някои нежелани реакции могат да станат сериозни.

Тези нежелани реакции са нечести.

- Ако получите неясно или замъглено виждане,
- Ако получите отслабване на слуха,

кажете на Вашия лекар, колкото е възможно по-скоро.

Други нежелани реакции

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Нарушение на изследванията за бъбречната функция.

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- Стомашно-чревни нарушения като гадене, повръщане, диария, коремни болки, подуване, запек, нарушено храносмилане;
- Обрив;
- Главоболие;
- Нарушения в чернодробните функционални тестове;
- Сърбеж;
- Нарушения в уринните тестове (белтък в урината).

Ако някоя от тях Ви засегне тежко, кажете на Вашия лекар.

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- Замаяност;
- Повишена температура;
- Болки в гърлото;
- Подуване на ръцете или краката;
- Промяна в цвета на кожата;
- Тревожност;
- Нарушение на съня;
- Умора.

Ако някоя от тях Ви засегне тежко, кажете на Вашия лекар.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

- Понижаване на броя на клетките, участващи в съсирването на кръвта (тромбоцитопения), понижаване на броя на червените кръвни клетки (агравирана анемия), понижаване на броя на белите кръвни клетки (неутропения) или на броя на всички видове кръвни клетки (панцитопения);
- Косопад;
- Камъни в бъбреците;
- Намалено отделяне на урина;
- Нарушаване на целостта на стената на стомаха или червата, което може да бъде болезнено и да предизвика гадене;
- Силна болка в горната част на стомаха (панкреатит);
- Отклонение в нивото на киселините в кръвта.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате EXJADE

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистера и картонената опаковка след „Годен до:“/„EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Не използвайте опаковки, които са повредени или имат признаци на отваряне.
- Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа EXJADE

Активно вещество: деферазирокс.

- Всяка филмирана таблетка EXJADE 90 mg съдържа 90 mg деферазирокс.
- Всяка филмирана таблетка EXJADE 180 mg съдържа 180 mg деферазирокс.
- Всяка филмирана таблетка EXJADE 360 mg съдържа 360 mg деферазирокс.

Други съставки: микрокристална целулоза; кросповидон; повидон; магнезиев стеарат; колоиден безводен силициев диоксид и полоксамер. Филмовото покритие съдържа: хипромелоза; титанов диоксид (E171); макрогол (4000); талк; индигокармин алуминиев лак (E132).

Как изглежда EXJADE и какво съдържа опаковката

EXJADE се предлага като филмирани таблетки. Филмираните таблетки са овални и двойноизпъкнали.

- EXJADE 90 mg филмирани таблетки са светлосини с шампа „90” от едната страна и „NVR” от другата.
- EXJADE 180 mg филмирани таблетки са сини с шампа „180” от едната страна и „NVR” от другата.
- EXJADE 360 mg филмирани таблетки са тъмносини с шампа „360” от едната страна и „NVR” от другата.

Всяка опаковка с блистери съдържа 30 или 90 филмирани таблетки. Груповите опаковки съдържат 300 (10 опаковки по 30) филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки или таблетки с различно количество на активното вещество може да се предлагат във Вашата страна.

Притежател на разрешението за употреба

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ирландия

Производител

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Германия

Novartis Farmacéutica SA
Ronda de Santa Maria 158
08210 Barberà del Vallès, Barcelona
Испания

Sandoz S.R.L.
Str. Livezeni nr. 7A
540472 Targu Mures
Румъния

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 555

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

Листовка: информация за потребителя

EXJADE 90 mg гранули в саше
EXJADE 180 mg гранули в саше
EXJADE 360 mg гранули в саше
деферазирокс (deferasirox)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас или на Вашето дете. Не го преотстъпвайте на други. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява EXJADE и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете EXJADE
3. Как да приемате EXJADE
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате EXJADE
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява EXJADE и за какво се използва

Какво представлява EXJADE

EXJADE съдържа активно вещество, наречено деферазирокс. То е хелатор на желязото, което представлява лекарство, използвано за отстраняване на излишното желязо от организма (наричано още свръхобременяване с желязо). То захваща и отстранява излишното желязо, което след това се екскретира основно в изпражненията.

За какво се използва EXJADE

Може да са необходими повторни кръвопреливания при пациентите с различни видове анемия (например таласемия, сърповидно-клетъчна анемия или миелодиспластичен синдром (МДС)). Повторните кръвопреливания обаче може да причинят натрупване на излишък от желязо. Това е така, тъй като кръвта съдържа желязо, а организмът Ви не разполага с естествен начин за отстраняване на излишното желязо, което получавате с кръвопреливанията. При пациентите със синдроми на трансфузионно-независима таласемия в течение на времето може също да се получи свръхобременяване с желязо, предимно вследствие на повишената абсорбция на желязо от храната, в отговор на намаления брой кръвни клетки. С времето излишното желязо може да увреди важни органи като черния дроб и сърцето. Използват се лекарства, наречени *хелатори на желязото*, за отстраняване на излишното желязо и да се намали риска то да причини органно увреждане.

EXJADE се използва за лечение на хроничното свръхобременяване с желязо, причинено от честите кръвопреливания, при пациенти с бета таласемия майор на възраст на и над 6 години.

EXJADE се използва също за лечение на хроничното свръхобременяване с желязо, когато лечението с дефероксамин е противопоказано или недостатъчно при пациенти с бета таласемия майор със свръхобременяване с желязо, причинено от нечести кръвопреливания, при пациенти с други видове анемия и при деца на възраст от 2 до 5 години.

EXJADE е показан също за лечение на пациенти на възраст 10 години и повече, при които има свръхобременяване с желязо, свързано със синдром на таласемия, но които не са трансфузионно зависими, когато лечението с дефероксамин е противопоказано или незадоволително.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете EXJADE

Не приемайте EXJADE

- ако сте алергични към деферазирокс или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б). Ако това се отнася за Вас, **кажете на Вашия лекар преди да приемете EXJADE**. Ако мислите, че може да сте алергични, попитайте Вашия лекар за съвет;
- ако имате умерено или тежко бъбречно заболяване;
- ако понастоящем приемате друго лекарство хелатор на желязото.

EXJADE не се препоръчва

- ако сте с напреднал стадий на миелодиспластичен синдром (МДС; намалено образуване на клетки от костния мозък) или имате рак в напреднал стадий.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете EXJADE:

- ако имате проблем с бъбреците или черния дроб;
- ако имате проблем със сърцето, поради свръхобременяването с желязо;
- ако забележите значително намаляване на количеството на отделената от Вас урина (признак на бъбречен проблем);
- при поява на тежък обрив или затруднено дишане и замаяност, или подуване, главно в областта на лицето и гърлото (признаци на тежка алергична реакция, вижте също точка 4 „Възможни нежелани реакции“);
- ако имате комбинация от някои от следните симптоми: обрив, зачервяване на кожата, мехури по устните, очите или устата, белене на кожата, висока температура, грипозни симптоми, увеличени лимфни възли (признаци на тежка кожна реакция, вижте също точка 4 „Възможни нежелани реакции“);
- ако имате комбинация от следните симптоми: сънливост, болка в горната дясна половина на корема, пожълтяване или засилено пожълтяване на кожата или очите и тъмна урина (признаци на чернодробни проблеми);
- ако Ви е трудно да мислите, да запомняте информация или да разрешавате проблеми, ако сте по-невнимателни или недостатъчно адекватни или се чувствате много сънливи и без енергия (признаци на високи нива на амоняк в кръвта, което може да е свързано с чернодробни или бъбречни проблеми, вижте също точка 4 „Възможни нежелани реакции“);
- ако повърнете кръв и/или имате черни изпражнения;
- ако имате чести болки в корема, особено след нахранване или прием на EXJADE;
- ако имате често киселини в стомаха;
- ако имате ниски нива на тромбоцити или бели кръвни клетки при изследване на кръвта;
- ако имате замъглено зрение;
- ако имате диария или повръщане.

Ако някое от изброените се отнася за Вас, кажете веднага на Вашия лекар.

Проследяване на Вашето лечение с EXJADE

По време на лечението ще Ви бъдат правени редовни изследвания на кръвта и урината. Чрез тях ще се проследява количеството на желязото в организма Ви (нивото на *феритина* в кръвта), за да се види колко добре действа EXJADE. Изследванията ще проследяват също бъбречната Ви функция (нивото на креатинина в кръвта, наличие на белтък в урината) и чернодробната Ви функция (нивото на трансaminaзите в кръвта). Вашият лекар може да поиска да Ви се направи бъбречна биопсия, ако подозира значимо увреждане на бъбреците. Може също така да Ви се направи изследване с ЯМР (ядрено-магнитен резонанс), за да се определи количеството на желязото в черния Ви дроб. Вашият лекар ще има предвид тези изследвания, когато определя най-подходящата за Вас доза на EXJADE и ще ги ползва също така, за да прецени кога трябва да спрете приема на EXJADE.

Като предпазна мярка всяка година по време на лечението ще бъдат изследвани зрението и слуха Ви.

Други лекарства и EXJADE

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това включва по-специално:

- други хелатори на желязото, които не трябва да се приемат с EXJADE;
- антиациди (лекарства, приемани за лечение на стомашни киселини), съдържащи алуминий, които не трябва да се приемат по същото време на деня като EXJADE;
- циклоспорин (използва се за предотвратяване на отхвърлянето на трансплантиран орган от организма или при други състояния, като ревматоиден артрит или атопичен дерматит);
- симвастатин (използва се за понижаване на холестерола);
- определени болкоуспокояващи или противовъзпалителни средства (напр. аспирин, ибупрофен, кортикостероиди);
- перорални бифосфонати (използват се за лечение на остеопороза);
- антикоагуланти (използват се за предотвратяване или лечение на съсирването на кръвта);
- хормонални контрацептиви (противозачатъчни средства);
- бепридил, ерготамин (използва се при лечение на сърдечни проблеми и мигрена);
- репаглинид (използва се при лечение на диабет);
- рифампицин (използва се при лечение на туберкулоза);
- фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин (използва се при лечение на епилепсия);
- ритонавир (използва се при лечение на СПИН инфекция);
- паклитаксел (използва се при лечение на рак);
- теофилин (използва се за лечение на респираторни заболявания като например астма);
- клозапин (използва се за лечение на психични нарушения като шизофрения);
- тизанидин (използва се като мускулен релаксант);
- холестирамин (използва се за намаляване на нивата на холестерола в кръвта);
- бусульфам (използва се за лечение преди трансплантация, при необходимост от премахване на болния костен мозък преди трансплантацията);
- мидазолам (използва се за облекчаване на безпокойство и/или проблеми със съня).

Възможно е да са необходими допълнителни тестове за проследяване на плазмените нива на някои от изброените лекарства.

Хора в старческа възраст (на възраст на и над 65 години)

EXJADE може да се използва от хора на възраст над 65 години в същата доза като за останалите възрастни. Пациентите в старческа възраст могат да имат по-чести нежелани реакции (по-специално диария), отколкото по-младите пациенти. Те трябва да бъдат внимателно проследявани от своя лекар за поява на нежелани реакции, които могат да изискват коригиране на дозата.

Деца и юноши

EXJADE може да се употребява при деца и юноши на възраст над 2 години, при които редовно се провеждат кръвопреливания, както и при деца и юноши на възраст 10 години и повече, при които не се провеждат редовно кръвопреливания. С израстването на пациента лекарят ще промени дозата.

EXJADE не се препоръчва при деца на възраст под 2 години.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

EXJADE не се препоръчва при бременност освен в случаите на категорична необходимост.

Ако понастоящем използвате хормонален контрацептив за предпазване от забременяване, трябва да използвате допълнителна или друг вид контрацепция (напр. презерватив), тъй като EXJADE може да намали ефективността на хормоналните контрацептиви.

Кърменето не се препоръчва при лечение с EXJADE.

Шофиране и работа с машини

Ако се почувствате замаяни след прием на EXJADE, не шофирайте и не работете с инструменти или машини, докато не се почувствате нормално отново.

EXJADE съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на саше, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате EXJADE

Лечението с EXJADE ще се наблюдава от лекар с опит в лечението на свръхобременяване с желязо вследствие на кръвопреливания.

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Каква доза EXJADE да приемате

При всички пациенти дозата на EXJADE е свързана с телесното тегло. Вашият лекар ще изчисли дозата, от която се нуждаете, и ще Ви каже колко сашета да приемате всеки ден.

- Обичайната дневна доза EXJADE гранули в началото на лечението при пациенти, при които редовно се провеждат кръвопреливания, е 14 mg на килограм телесно тегло. Може да се препоръчва по-висока или по-ниска начална доза от Вашия лекар в зависимост от индивидуалните Ви нужди от лечение.
- Обичайната дневна доза EXJADE гранули в началото на лечението при пациенти, при които не се провеждат редовно кръвопреливания, е 7 mg на килограм телесно тегло.
- В зависимост от отговора Ви към лечението, Вашият лекар може по-късно да промени лечението Ви на по-висока или по-ниска доза.
- Максималната препоръчителна дневна доза EXJADE гранули е:
 - 28 mg на килограм телесно тегло при пациенти, при които се провеждат редовно кръвопреливания;
 - 14 mg на килограм телесно тегло при възрастни пациенти, при които не се провеждат редовно кръвопреливания;
 - 7 mg на килограм телесно тегло при деца и юноши, при които не се провеждат редовно кръвопреливания.

В някои държави деферазирокс може също да се предлага като диспергиращи се таблетки, произведен от други производители. Ако преминавате от такива диспергиращи се таблетки към EXJADE гранули, Вашата доза ще се промени. Вашият лекар ще изчисли дозата, която Ви е необходима и ще Ви каже колко сашета с гранули трябва да приемате всеки ден.

Кога да приемате EXJADE

- Приемайте EXJADE веднъж дневно, всеки ден, приблизително по едно също време на деня.
- Приемайте EXJADE гранули или със, или без лека храна.

Приемът на EXJADE по едно и също време всеки ден ще Ви помогне също така да запомните кога да приемате Вашето лекарство.

EXJADE гранули трябва да се приемат чрез поръсване на цялата доза в мека храна, напр. кисело мляко или ябълков сос (ябълково пюре). Дозата трябва да се приеме незабавно и изцяло. Да не се съхранява за бъдеща употреба.

Колко дълго да приемате EXJADE

Продължете да приемате EXJADE всеки ден, толкова дълго, колкото Ви е казал Вашият лекар. Това е дългосрочно лечение, продължаващо вероятно месеци или години. Вашият лекар ще проследява редовно състоянието Ви, за да проверява дали лечението има желаните ефект (вижте също точка 2: „Проследяване на Вашето лечение с EXJADE”).

Ако имате въпроси относно това колко дълго да приемате EXJADE, говорете с Вашия лекар.

Ако сте приели повече от необходимата доза EXJADE

Ако сте приели повече от необходимата доза EXJADE или ако някой друг приеме Вашите гранули по случайност, незабавно се свържете с Вашия лекар или болница за съвет. Покажете на лекаря опаковката на гранулите. Може да се наложи спешно медицинско лечение. Може да имате симптоми като коремна болка, диария, гадене и повръщане, и бъбречни или чернодробни проблеми, които могат да бъдат сериозни.

Ако сте пропуснали да приемете EXJADE

Ако пропуснете доза, вземете я веднага след като си спомните за това през деня. Приемете следващата си доза според схемата. Не вземайте двойна доза на следващия ден, за да компенсирате пропуснатите гранули.

Ако сте спрели приема на EXJADE

Не спирайте приема на EXJADE, освен ако Вашият лекар не Ви каже това. Ако спрете приема, излишното желязо няма повече да се отстранява от организма Ви (вижте също по-горе точка „Колко дълго да приемате EXJADE”).

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Повечето от нежеланите реакции са леки до умерено тежки и по правило ще изчезнат след няколко дни до няколко седмици от лечението.

Някои нежелани реакции биха могли да бъдат сериозни и налагат незабавна медицинска намеса.

Тези нежелани реакции са нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души) или редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души).

- Ако получите тежък обрив или затруднено дишане и замаяност, или подуване основно на лицето и гърлото (признаци на тежка алергична реакция),
 - Ако имате комбинация от някои от следните симптоми: обрив, зачервяване на кожата, мехури в областта на устните, очите или устата, белене на кожата, висока температура, грипозни симптоми, увеличени лимфни възли (признаци на тежки кожни реакции),
 - Ако забележите значително намаляване на обема на Вашата урина (признак на бъбречен проблем),
 - Ако имате комбинация от следните симптоми: сънливост, болка в горната дясна половина на корема, пожълтяване или засилено пожълтяване на кожата или очите и тъмна урина (признаци на чернодробни проблеми),
 - Ако Ви е трудно да мислите, да запомняте информация или да разрешавате проблеми, ако сте по-невнимателни или недостатъчно адекватни или се чувствате много сънливи и без енергия (признаци на високи нива на амоняк в кръвта, което може да е свързано с чернодробни или бъбречни проблеми и да води до промени в мозъчната функция),
 - Ако повърнете кръв и/или имате черни изпражнения,
 - Ако имате чести болки в корема, особено след нахранване или прием на EXJADE,
 - Ако имате често стомашни киселини,
 - Ако имате частична загуба на зрение,
 - Ако имате силна болка в горната част на стомаха (панкреатит),
- спрете приема на лекарството и кажете незабавно на Вашия лекар.**

Някои нежелани реакции могат да станат сериозни.

Тези нежелани реакции са нечести.

- Ако получите неясно или замъглено виждане,
- Ако получите отслабване на слуха,

кажете на Вашия лекар, колкото е възможно по-скоро.

Други нежелани реакции

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Нарушение на изследванията за бъбречната функция.

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- Стомашно-чревни нарушения като гадене, повръщане, диария, коремни болки, подуване, запек, нарушено храносмилане;
- Обрив;
- Главоболие;
- Нарушения в чернодробните функционални тестове;
- Сърбеж;
- Нарушения в уринните тестове (белтък в урината).

Ако някоя от тях Ви засегне тежко, кажете на Вашия лекар.

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- Замаяност;
- Повишена температура;
- Болки в гърлото;
- Подуване на ръцете или краката;
- Промяна в цвета на кожата;
- Тревожност;
- Нарушение на съня;
- Умора.

Ако някоя от тях Ви засегне тежко, кажете на Вашия лекар.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

- Понижаване на броя на клетките, участващи в съсирването на кръвта (тромбоцитопения), понижаване на броя на червените кръвни клетки (агравирана анемия), понижаване на броя на белите кръвни клетки (неутропения) или на броя на всички видове кръвни клетки (панцитопения);
- Косопад;
- Камъни в бъбреците;
- Намалено отделяне на урина;
- Нарушаване на целостта на стената на стомаха или червата, което може да бъде болезнено и да предизвика гадене;
- Силна болка в горната част на стомаха (панкреатит);
- Отклонение в нивото на киселините в кръвта.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате EXJADE

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху сашето и картонената опаковка след „Годен до:“/„EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Не използвайте опаковки, които са повредени или имат признаци на отваряне.
- Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа EXJADE

Активно вещество: деферазирокс.

- Всяко саше EXJADE 90 mg гранули съдържа 90 mg деферазирокс.
- Всяко саше EXJADE 180 mg гранули съдържа 180 mg деферазирокс.
- Всяко саше EXJADE 360 mg гранули съдържа 360 mg деферазирокс.

Други съставки: микрокристална целулоза; кросповидон; повидон; магнезиев стеарат; колоиден безводен силициев диоксид и полоксамер.

Как изглежда EXJADE и какво съдържа опаковката

EXJADE гранули се предлагат като бели до почти бели гранули в саше.

Всяка опаковка съдържа 30 сашета.

Не всички видове гранули с различно количество на активното вещество може да се предлагат във Вашата страна.

Притежател на разрешението за употреба

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ирландия

Производител

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 555

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>