

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

EXJADE 90 mg potahované tablety  
EXJADE 180 mg potahované tablety  
EXJADE 360 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

### EXJADE 90 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje deferasiroxum 90 mg.

### EXJADE 180 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje deferasiroxum 180 mg.

### EXJADE 360 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje deferasiroxum 360 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

### EXJADE 90 mg potahované tablety

Světle modré, oválné, bikonvexní potahované tablety se zkosenými okraji a s potiskem (NVR na jedné straně a 90 na straně druhé). Přibližné rozměry tablety jsou 10,7 mm x 4,2 mm.

### EXJADE 180 mg potahované tablety

Modré, oválné, bikonvexní potahované tablety se zkosenými okraji a s potiskem (NVR na jedné straně a 180 na straně druhé). Přibližné rozměry tablety jsou 14 mm x 5,5 mm.

### EXJADE 360 mg potahované tablety

Tmavě modré, oválné, bikonvexní potahované tablety se zkosenými okraji a s potiskem (NVR na jedné straně a 360 na straně druhé). Přibližné rozměry tablety jsou 17 mm x 6,7 mm.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

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

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

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

EXJADE je také indikován k léčbě chronického přetížení organismu železem u pacientů s talasemií nezávislou na podávání krevních transfuzí ve věku od 10 let v případech, kdy je léčba deferoxaminem kontraindikovaná nebo nevhodná.

## **4.2 Dávkování a způsob podání**

Zahajovat léčbu a léčit přípravkem EXJADE má lékař se zkušenostmi s léčbou chronického přetížení železem.

### Dávkování

#### Potransfuzní přetížení železem

Doporučuje se léčbu zahájit po transfuzi přibližně 20 jednotek (cca 100 ml/kg) erytrocytární masy (PRBC, packed red blood cells), nebo jestliže bylo klinickým sledováním prokázáno chronické přetížení železem (tj. hladina feritinu v séru > 1 000 mikrogramů/l). Dávky (v mg/kg) musí být vypočteny a zaokrouhleny na nejbližší sílu celé tablety.

Cílem chelatační léčby je odstranění množství železa, které bylo podáno transfuzemi, a snížit existující přetížení železem podle potřeby.

Během chelatační léčby je třeba dbát zvýšené opatrnosti, aby se u všech pacientů snížilo riziko nadměrné chelatace (viz bod 4.4).

V Evropské unii jsou léky obsahující deferasirox dostupné ve formě potahovaných tablet a dispergovatelných tablet prodávané pod různými obchodními názvy jako generické alternativy k přípravku EXJADE. Vzhledem k odlišnému farmakokinetickému profilu je zapotřebí o 30 % nižší dávka přípravku EXJADE ve formě potahovaných tablet ve srovnání s doporučenou dávkou přípravku EXJADE pro dispergovatelné tablety (viz bod 5.1).

Tabulka 1 Doporučené dávkování pro potransfuzní přetížení železem

	<b>Potahované tablety</b>	<b>Transfuze</b>	<b>Hladina feritinu</b>
<b>Úvodní dávka</b>	<b>14 mg/kg/den</b>	20 jednotek (cca 100 ml/kg) PRBC	nebo >1000 µg/l
<b>Alternativní úvodní dávky</b>	21 mg/kg/den	>14 ml/kg/měsíc PRBC (cca >4 jednotky/měsíc u dospělého)	
	7 mg/kg/den	<7 ml/kg/měsíc PRBC (cca <2 jednotky/měsíc u dospělého)	
Pacienti, u kterých byla zátěž železem úspěšně léčena deferoxamine	Třetina dávky deferoxaminu		
<b>Sledování</b>			<b>Měsíčně</b>
<b>Cílové rozmezí</b>			<b>500-1000 µg/l</b>
<b>Úprava dávky</b> (každých 3-6 měsíců)	<b>Zvýšení</b> 3,5 - 7 mg/kg/den až 28 mg/kg/den		>2500 µg/l
	<b>Snížení</b> 3,5 - 7 mg/kg/den U pacientů léčených dávkami >21 mg/kg/den - Po dosažení požadované hodnoty		≤2500 µg/l  500-1000 µg/l
<b>Maximální dávka</b>	<b>28 mg/kg/den</b>		
<b>Zvažovat přerušení</b>			<b>&lt;500 µg/l</b>

#### Úvodní dávka

Doporučovaná úvodní denní dávka přípravku EXJADE potahované tablety je 14 mg/kg tělesné hmotnosti.

O úvodní denní dávce 21 mg/kg přípravku EXJADE ve formě potahovaných tablet je možné uvažovat u pacientů, u kterých je nutno snížit zvýšenou hladinu železa v organismu a kteří dostávají více než 14 ml/kg/měsíc erytrocytární masy (přibližně > 4 jednotky/měsíc pro dospělé).

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

U pacientů, u kterých byla zátěž železem již úspěšně léčena deferoxaminem, může být za úvodní dávku přípravku EXJADE potahované tablety považována numerická jedna třetina dávky deferoxaminu (např. pacient, kterému je podáváno 40 mg/kg/den deferoxaminu po dobu 5 dnů v týdnu (nebo ekvivalent), má být převeden na úvodní denní dávku 14 mg/kg/den přípravku EXJADE potahované tablety). Je-li výsledkem dávka menší než 14 mg/kg tělesné hmotnosti, je nutno pacientovu odpověď sledovat a není-li dosaženo dostatečného účinku, je nutno zvážit zvýšení dávky (viz bod 5.1).

#### *Úprava dávky*

Doporučuje se monitorovat hladinu feritinu v séru každý měsíc a dávku přípravku EXJADE ve formě potahovaných tablet upravit, pokud je to nutné, každý 3. až 6. měsíc podle trendu změn hodnot hladin sérového feritinu. Úpravy dávky mají být prováděny postupně o 3,5 až 7 mg/kg podle individuální odpovědi pacienta a léčebného cíle (udržení nebo snížení zátěže železem). U pacientů, kteří nejsou dostatečně léčeni dávkami 21 mg/kg (např. hladiny sérového feritinu přetrvávají nad hodnotou 2 500 µg/l a nevykazují klesající trend během léčby), mohou být zvažovány dávky do 28 mg/kg. Dostupnost dlouhodobých údajů získaných z klinických studií o účinnosti a bezpečnosti přípravku EXJADE dispergovatelné tablety použitého v dávkách nad 30 mg/kg je v současné době omezená (264 pacientů bylo sledováno v průměru 1 rok po zvýšení dávkování). Pokud je dosaženo pouze nevýznamných výsledků léčby hemosiderózy při dávkách do 21 mg/kg (potahovaná tableta v dávce ekvivalentní 30 mg/kg dispergovatelných tablet), další zvyšování (až do maxima 28 mg/kg) nemusí přinést uspokojivý výsledek a mají být zvažovány alternativní způsoby léčby. Pokud není dosaženo uspokojivé léčby při dávkách nad 21 mg/kg, nemá léčba s tímto dávkováním pokračovat a mají být zvažovány alternativní způsoby léčby, pokud je to možné. Dávky vyšší než 28 mg/kg se nedoporučují pro omezené zkušenosti s takovým dávkováním (viz bod 5.1).

U pacientů léčených dávkami vyššími než 21 mg/kg má být zváženo postupné snižování dávky o 3,5 až 7 mg/kg v okamžiku dosažení kontroly (např. hladiny sérového feritinu stabilně  $\leq 2\,500$  µg/l a vykazující v průběhu času klesající trend). U pacientů, jejichž hladina sérového feritinu dosáhla požadované hodnoty (obvykle mezi 500 a 1 000 µg/l), má být zvažováno postupné snižování dávky o 3,5 až 7 mg/kg tak, aby se hladiny sérového feritinu udržely v daném rozmezí a aby se snížilo riziko nadměrné chelatace. Jestliže hladina sérového feritinu soustavně klesá pod 500 µg/l, je nutno uvažovat o přerušení léčby (viz bod 4.4).

#### *Syndromy talasemie nezávislé na podávání krevních transfuzí*

Chelatační léčba má být zahájena při známkách přetížení organismu železem (koncentrace železa v játrech LIC  $\geq 5$  mg Fe/g suché hmotnosti [dw] nebo stálá koncentrace sérového feritinu  $> 800$  µg/l). LIC je preferovaná metoda stanovení přetížení železem a má být použita, kdykoli je to možné. U všech pacientů se má během chelatační léčby dbát zvýšené opatrnosti, aby se minimalizovalo riziko nadměrné chelatace (viz bod 4.4).

V Evropské unii jsou léky obsahující deferasirox dostupné ve formě potahovaných tablet a dispergovatelných tablet prodávané pod různými obchodními názvy jako generické alternativy k přípravku EXJADE. Vzhledem k odlišnému farmakokinetickému profilu je zapotřebí o 30 % nižší dávka přípravku EXJADE ve formě potahovaných tablet ve srovnání s doporučenou dávkou přípravku EXJADE pro dispergovatelné tablety (viz bod 5.1).

Tabulka 2 Doporučené dávkování pro syndromy talasemie nezávislé na podávání krevních transfuzí

	<b>Potahované tablety</b>	<b>Koncentrace železa v játrech (LIC)*</b>	<b>Hladina feritinu</b>
<b>Úvodní dávka</b>	<b>7 mg/kg/den</b>	$\geq 5$ mg Fe/g dw	nebo $>800$ $\mu$ g/l
<b>Sledování</b>			<b>Měsíčně</b>
<b>Úprava dávky</b> (každých 3-6 měsíců)	<b>Zvýšení</b> 3,5 - 7 mg/kg/den	$\geq 7$ mg Fe/g dw	nebo $>2000$ $\mu$ g/l
	<b>Snížení</b> 3,5 - 7 mg/kg/den	$< 7$ mg Fe/g dw	nebo $\leq 2000$ $\mu$ g/l
<b>Maximální dávka</b>	<b>14 mg/kg/den</b> Pro dospělé pacienty		
	<b>7 mg/kg/den</b> Pro pediatrické pacienty		
	<b>7 mg/kg/den</b> Pro dospělé i pediatrické pacienty	nehodnoceno	a $\leq 2000$ $\mu$ g/l
<b>Přerušeni</b>		$< 3$ mg Fe/g dw	nebo $< 300$ $\mu$ g/l
<b>Obnova léčby</b>		<b>Není doporučeno</b>	

\*LIC je preferovaná metoda stanovení přetížení železem

#### *Úvodní dávka*

Doporučená úvodní denní dávka přípravku EXJADE potahované tablety je u pacientů se syndromy talasemie nezávislých na podávání krevních transfuzí 7 mg/kg tělesné hmotnosti.

#### *Úprava dávky*

Doporučuje se monitorovat hladinu feritinu v séru každý měsíc, aby se zhodnotila odpověď pacienta na léčbu a snížilo se riziko nadměrné chelatace (viz bod 4.4). V případě pacientů s LIC  $\geq 7$  mg Fe/g dw nebo se stálou koncentrací sérového feritinu  $> 2000$   $\mu$ g/l bez klesajícího trendu v průběhu času a pokud pacient dobře toleruje léčivý přípravek, má se každý 3. až 6. měsíc léčby zvážit navýšení dávky o 3,5 až 7 mg/kg. Dávky přípravku EXJADE ve formě potahovaných tablet vyšší než 14 mg/kg se nedoporučují vzhledem k omezeným zkušenostem s takovým dávkováním u pacientů se syndromy talasemie nezávislými na podávání krevních transfuzí.

U dospělých i pediatrických pacientů bez stanovené LIC a s hladinou sérového feritinu  $\leq 2000$   $\mu$ g/l by dávka přípravku EXJADE ve formě potahovaných tablet neměla překročit 7 mg/kg.

U pacientů s navýšením dávky nad  $>7$  mg/kg je doporučeno snížení dávky na 7 mg/kg nebo méně při LIC  $< 7$  mg Fe/g dw nebo sérovém feritinu  $\leq 2000$   $\mu$ g/l.

#### *Ukončení léčby*

Jakmile byla dosažena přijatelná hladina železa v organismu (LIC  $< 3$  mg Fe/g dw nebo hladina sérového feritinu  $< 300$   $\mu$ g/l), má být léčba ukončena. O znovuzahájení léčby u pacientů, u nichž došlo k opětovné akumulaci železa po dosažení přijatelné hladiny železa, nejsou dostupná žádná data a proto se znovuzahájení léčby nedoporučuje.

#### *Zvláštní populace*

##### *Starší pacienti ( $\geq 65$ let věku)*

Doporučené dávkování pro starší pacienty je stejné jako dávkování uvedené výše. V klinických studiích byla u starších pacientů zaznamenána vyšší četnost nežádoucích účinků než u pacientů mladších (především průjmu), u těchto pacientů mají být pozorně sledovány nežádoucí účinky, které mohou vyžadovat úpravu dávkování.

### *Pediatrická populace*

Potransfuzní přetížení železem:

Doporučené dávkování pro dětské pacienty ve věku od 2 do 17 let s přetížením železem způsobeným transfuzemi je stejné jako pro dospělé (viz bod 4.2). Doporučuje se sledovat hladinu feritinu v séru každý měsíc, aby se zhodnotila odpověď pacienta na léčbu a snížilo se riziko nadměrné chelatace (viz bod 4.4). Při výpočtu dávky je nutné vzít v úvahu změnu tělesné hmotnosti dětských pacientů během růstu.

U dětí s přetížením železem způsobeným transfuzemi mezi 2 a 5 lety věku je expozice nižší než u dospělých (viz bod 5.2). Tato věková skupina může tedy vyžadovat vyšší dávkování, než je nutné u dospělých. Počáteční dávka však musí být stejná jako u dospělých s následnou individuální titrací.

Talasemie nezávislá na podávání krevních transfuzí:

U pediatrických pacientů s talasemií nezávislou na podávání krevních transfuzí nemá dávka přípravku EXJADE potahované tablety překročit 7 mg/kg. U těchto pacientů je nezbytné pečlivé sledování LIC a sérového feritinu, aby se zamezilo nadměrné chelataci (viz bod 4.4). Jako doplnění měsíčního vyhodnocení sérového feritinu má být u těchto pacientů s hladinou sérového feritinu  $\leq 800$  mikrogramů/l hodnocena LIC každé tři měsíce.

Děti od narození do 23 měsíců věku:

Bezpečnost a účinnost přípravku EXJADE u dětí od narození do 23 měsíců věku nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

### *Pacienti s poruchou funkce ledvin*

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

### *Pacienti s poruchou funkce jater*

EXJADE se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída C). U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída B) má být dávka výrazně snížena s následným postupným zvyšováním do výše 50 % doporučené léčebné dávky pro pacienty s normální funkcí jater (viz body 4.4 a 5.2), přípravek EXJADE musí být u těchto pacientů používán opatrně. Jaterní funkce všech pacientů musejí být monitorovány před léčbou, každé 2 týdny během prvního měsíce léčby a potom každý měsíc (viz bod 4.4).

### Způsob podání

Pro perorální podání.

Potahované tablety se polykají celé a zapijí se dostatečným množstvím vody. Pacientům, kteří nejsou schopni polykat celé tablety, je možné potahované tablety rozdrtit a podat dávku zamíchanou v potravě, např. v jogurtu nebo v jablečném pyré (čisté jablko). Dávka má být ihned a zcela spotřebována, dávku nelze ukládat pro pozdější použití.

Potahované tablety musí být užívány jednou denně, nejlépe každý den ve stejnou dobu nalačno nebo s lehkým jídlem (viz body 4.5 a 5.2).

## **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

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

Pacienti s clearance kreatininu  $< 60$  ml/min.

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

##### Funkce ledvin

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

V klinických studiích se zvýšení sérového kreatininu o  $> 33\%$  při  $\geq 2$  po sobě jdoucích měřeních, někdy nad horní hranici normálního rozmezí, vyskytlo asi u 36 % pacientů. Toto zvýšení bylo závislé na dávce. Asi u dvou třetin pacientů se zvýšeným sérovým kreatininem se hladiny vrátily pod úroveň 33 % bez úpravy dávkování. U zbývajících třetin pacientů zvýšení sérového kreatininu nereagovalo vždy na snížení dávky nebo na ukončení léčby. V některých případech byla po snížení dávky pozorována pouze stabilizace hodnot sérového kreatininu. Po uvedení deferasiroxu na trh byly hlášeny případy akutního selhání ledvin (viz bod 4.8). V některých případech po uvedení přípravku na trh vedlo zhoršení funkce ledvin k jejich selhání, které vyžadovalo přechodnou nebo trvalou potřebu dialýzy.

Důvody zvýšení sérového kreatininu nebyly objasněny. Zvláštní pozornost je tedy nutno věnovat monitorování sérového kreatininu u pacientů, kterým je souběžně podáván léčivý přípravek snižující funkci ledvin, a u pacientů léčených vysokými dávkami deferasiroxu a/nebo u málo častých transfuzí krve ( $< 7$  ml/kg/měsíc erytrocytární masy nebo  $< 2$  jednotky/měsíc u dospělého). I když v klinických studiích nebylo po zvýšení dávek přípravku EXJADE dispergovatelné tablety nad 30 mg/kg pozorováno zvýšení počtu nežádoucích účinků týkajících se ledvin, zvýšené riziko nežádoucích účinků týkajících se ledvin při dávkách přípravku EXJADE potahované tablety nad 21 mg/kg nelze vyloučit.

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

V postmarketingovém období byly hlášeny případy metabolické acidózy, které se objevovaly během léčby deferasiroxem. Většina těchto pacientů měla poruchu funkce ledvin, renální tubulopatii (Fanconiho syndrom), průjem nebo stavy, kdy je známou komplikací acidobazická nerovnováha. Pokud je to klinicky indikováno, má být u těchto populací sledována acidobazická rovnováha. U pacientů s metabolickou acidózou má být zvažováno přerušování léčby přípravkem EXJADE.

Případy závažných forem renální tubulopatie (např. Fanconiho syndrom) a selhání ledvin spojené se změnami vědomí v důsledku hyperamonemické encefalopatie byly hlášeny u pacientů léčených deferasiroxem, zejména u dětí. Je třeba zvážit možnost hyperamonemické encefalopatie a změřit hladinu amoniaku u pacientů, u nichž se vyvinou neočekávané změny duševního stavu během léčby přípravkem EXJADE.



Tabulka 3 Úprava dávky a přerušení léčby pro renální sledování

	Sérový kreatinin		Clearance kreatininu
<b>Před začátkem léčby</b>	Dvakrát (2x)	a	Jednou (1x)
<b>Kontraindikováno</b>			<b>&lt;60 ml/min</b>
<b>Sledování</b>			
- První měsíc po zahájení léčby nebo po úpravě dávky (včetně změny lékové formy)	Týdně	a	Týdně
- Potom	Měsíčně	a	Měsíčně
<b>Snížení denní dávky o 7 mg/kg/den</b> (potahované tablety), <i>jsou-li dodrženy následující renální parametry při dvou po sobě jdoucích návštěvách a není ničím jiným ovlivněno</i>			
Dospělí pacienti	>33% nad průměrnou hodnotou před léčbou	a	Snížení <LLN* (<90 ml/min)
Pediatričtí pacienti	> věkově odpovídající ULN**	a/nebo	Snížení <LLN* (<90 ml/min)
<b>Po úpravě dávky, přerušení léčby, jestliže</b>			
Dospělí a pediatričtí pacienti	Zůstává >33% nad průměrnou hodnotou před léčbou	a/nebo	Snížení <LLN* (<90 ml/min)
*LLN: spodní limit normálního rozmezí **ULN: horní limit normálního rozmezí			

Nová léčba může být zahájena v závislosti na individuálním klinickém obrazu.

Snížení dávky nebo ukončení léčby je možno zvážit při výskytu abnormálních hodnot indikátorů ledvinných tubulárních funkcí a/nebo jeli to klinicky indikováno:

- proteinurie (stanovení je nutno provádět před léčbou a pak vždy měsíčně)
- glykosurie u nediabetiků a snížená hladina draslíku, fosfátů, hořčíku nebo urátů v séru, nebo fosfaturie a proteinurie v moči (monitorovat podle potřeby).

Renální tubulopatie byla hlášena především u dětí a dospívajících s beta-talasemií léčených přípravkem EXJADE.

Pacienty je nutno předat do péče urologovi a případně zvážit další specializovaná vyšetření (např. biopsii ledvin) pokud při snížení dávky nebo vysazení:

- zůstává sérový kreatinin významně zvýšen a
- existují-li persistující abnormality jiných markerů renálních funkcí (např. proteinurie, Fanconiho syndrom).

## Funkce jater

U pacientů léčených deferasiroxem bylo pozorováno zvýšení hodnot jaterních testů. U pacientů léčených deferasiroxem byly po jeho uvedení na trh hlášeny případy selhání jater, z nichž některé byly fatální. Vážné formy spojené se změnami vědomí v důsledku hyperamonemické encefalopatie mohou nastat u pacientů léčených deferasiroxem, zejména u dětí. Je třeba zvážit možnost hyperamonemické encefalopatie a změřit hladinu amoniaku u pacientů, u nichž se vyvinou neočekávané změny duševního stavu během léčby přípravkem Exjade. U pacientů, ohrožených dehydratací (např. v důsledku průjmu, zvracení), zejména u dětí s akutním onemocněním, je třeba dbát na udržení přiměřené hydratace. Většina hlášení jaterního selhání zahrnovala pacienty se závažnými chorobami, včetně již dříve existujících chronických onemocnění jater (zahrnujících cirhózu jater a hepatitidu typu C) a multiorgánového selhání. Úloha deferasiroxu, jako přispívajícího nebo zhoršujícího faktoru, nemůže být vyloučena (viz bod 4.8).

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

Nedoporučuje se podávat EXJADE pacientům s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída C) (viz bod 5.2).

**Tabulka 4** Přehled doporučení pro sledování bezpečnosti

<b>Test</b>	<b>Četnost</b>
Sérový kreatinin	Dvakrát před léčbou. Jednou týdně během prvního měsíce léčby nebo po úpravě dávky (včetně změny lékové formy). Poté jednou měsíčně.
Clearance kreatininu a/nebo cystatin C v plazmě	Před léčbou. Jednou týdně během prvního měsíce léčby nebo po úpravě dávky (včetně změny lékové formy). Poté jednou měsíčně.
Proteinurie	Před léčbou. Poté jednou měsíčně.
Další ukazatele funkce tubulů ledvin (jako je glykosurie u nediabetických pacientů a nízké hladiny draslíku, fosfátů, hořčíku nebo urátu v krevním séru, fosfaturie, aminoacidurie)	Podle potřeby.
Sérové aminotransferázy, bilirubin, alkalická fosfatáza	Před léčbou. Každé 2 měsíce během prvního měsíce léčby. Poté jednou měsíčně.
Vyšetření sluchu a zraku	Před léčbou. Poté jednou ročně.
Tělesná hmotnost, výška a pohlavní vývoj	Před léčbou. Jednou ročně u pediatrických pacientů.

U pacientů s krátkou očekávanou délkou života (například s vysoce rizikovými myelodysplastickými syndromy), zejména pokud souběžná onemocnění zvyšují riziko nežádoucích účinků, může být prospěch z léčby přípravkem EXJADE omezen a může být nižší než riziko. Z těchto důvodů není léčba přípravkem EXJADE u těchto pacientů doporučena.

U starších pacientů má být kvůli vyšší četnosti nežádoucích účinků (především průjmu) dbáno opatrnosti.

Data o dětech s talasemií nezávislou na podávání krevních transfuzí jsou velmi omezená (viz bod 5.1). Proto musí být léčba přípravkem EXJADE pečlivě sledována, aby bylo možné zjistit nežádoucí účinky a sledovat zátěž železem u pediatrické populace. Před zahájením léčby přípravkem EXJADE u silně železem přetížených dětí s talasemií nezávislou na podávání krevních transfuzí si má být lékař vědom skutečnosti, že důsledky dlouhodobé expozice u těchto pacientů nejsou v současné době známy.

### Gastrointestinální onemocnění

U pacientů, kteří užívali deferasirox, včetně dětí a dospívajících, byly hlášeny ulcerace a krvácení z horní části gastrointestinálního traktu. U některých pacientů byly pozorovány mnohočetné ulcerace (viz bod 4.8). Byla zaznamenána hlášení tvorby ulcerací komplikovaných perforací gastrointestinálního traktu (GIT). Také byla zaznamenána hlášení fatální gastrointestinální hemoragie, především u starších pacientů s hematologickými malignitami a/nebo nízkými počty trombocytů. Lékaři i pacienti mají během léčby přípravkem EXJADE zůstat ostražití k výskytu známek a příznaků gastrointestinálního vředu a krvácení z gastrointestinálního traktu. V případě podezření na gastrointestinální vřed nebo krvácení z gastrointestinálního traktu má být přípravek EXJADE vysazen a musí být okamžitě zahájeny další vyšetření a léčba. Je třeba věnovat pozornost pacientům, kteří užívají EXJADE v kombinaci s látkami se známým ulcerogenním potenciálem, jako jsou nesteroidní antirevmatika (NSA), kortikosteroidy nebo perorální bisfosfonáty, pacientům užívajícím antikoagulantia a pacientům s počtem trombocytů pod  $50\,000/\text{mm}^3$  ( $50 \times 10^9/\text{l}$ ) (viz bod 4.5).

### Kožní onemocnění

Během léčby přípravkem EXJADE se může objevit kožní vyrážka. Vyrážka většinou vymizí spontánně. Je-li nutné léčbu přerušit, může být po vymizení vyrážky léčba obnovena nižší dávkou s následným postupným zvyšováním. V závažných případech může být obnovení léčby prováděno s kombinací krátkodobého perorálního podávání kortikosteroidů. Byly hlášeny těžké, život ohrožující nebo fatální, nežádoucí kožní reakce (SCARs) zahrnující Stevens-Johnsonův syndrom (SJS), toxickou epidermální nekrolýzu (TEN) a lékovou reakci s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS). Při podezření na těžkou nežádoucí kožní reakci musí být podávání přípravku EXJADE okamžitě ukončeno a nesmí být znovu zahájeno. Při předepisování tohoto léku mají být pacienti upozorněni na možné známky a příznaky závažných kožních reakcí a mají být důkladně sledováni.

### Hypersenzitivní reakce

U pacientů léčených deferasiroxem byly hlášeny případy závažných hypersenzitivních reakcí (jako anafylaxe a angioedém), u většiny případů se reakce vyskytla během prvního měsíce léčby (viz bod 4.8). Objeví-li se takové reakce, je nutné ukončit podávání přípravku EXJADE a zavést přiměřenou léčbu. U pacientů, u nichž se objevila hypersenzitivní reakce, nesmí být léčba deferasiroxem znovu zahájena vzhledem k riziku anafylaktického šoku (viz bod 4.3).

### Zrak a sluch

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

### Poruchy krve

V období po uvedení na trh byly hlášeny případy leukopenie, trombocytopenie nebo pancytopenie (popřípadě zhoršení stavu cytopenií) a zhoršení stavu anemie u pacientů léčených deferasiroxem. Většina z těchto pacientů měla již dříve hematologické poruchy, které jsou často spojené s poškozením kostní dřeně. Nicméně přispívající nebo přítěžující vliv nelze vyloučit. Přerušování léčby má být zváženo u pacientů, u nichž se vyvinula neobjasněná cytopenie.

### Další pokyny

Hladinu sérového feritinu se doporučuje vyšetřovat každý měsíc, aby se stanovila odpověď pacienta na léčbu a zabránilo se nadměrné chelataci (viz bod 4.2). V období léčby vysokými dávkami nebo pokud se hladiny sérového feritinu blíží cílovému rozmezí se doporučuje dávku snížit nebo podrobněji sledovat funkce ledvin a jater a hladinu sérového feritinu. Pokud hladina sérového feritinu soustavně klesá pod 500 µg/l (u potransfuzního přetížení železem) nebo pod 300 µg/l (u syndromů talasemie nezávislých na podávání krevních transfuzí), je nutno uvažovat o přerušování léčby.

Výsledky testů sérového kreatininu, sérového feritinu a sérových aminotransferáz je nutno zaznamenávat a pravidelně vyhodnocovat z hlediska vývoje.

Ve dvou klinických studiích u dětských pacientů léčených deferasiroxem déle než 5 let nebylo zjištěno ovlivnění růstu a pohlavního vývoje (viz bod 4.8). Avšak, jako obecné preventivní opatření při léčbě dětských pacientů s nadměrnou zátěží železem způsobenou transfuzemi, musí být u dětských pacientů sledována tělesná hmotnost, výška a sexuální vývoj, a to před léčbou a pak v pravidelných intervalech (každých 12 měsíců).

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

### Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné potahované tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

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

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

### Interakce s potravou

$C_{max}$  deferasiroxu potahované tablety byla zvýšena (o 29 %), pokud byl užíván spolu s potravou, která je bohatá na tuky. Z tohoto důvodu musí být přípravek EXJADE potahované tablety užíván buď nalačno nebo s lehkým jídlem a přednostně vždy ve stejnou denní dobu (viz body 4.2 a 5.2).

### Látky snižující expozici přípravku EXJADE

Metabolismus deferasiroxu je závislý na UGT enzymech. Ve studii se zdravými dobrovolníky současné používání deferasiroxu (jednorázová dávka 30 mg/kg, dispergovatelné tablety) a silného induktoru UGT, rifampicinu (opakovaná dávka 600 mg/den), mělo za následek pokles expozice deferasiroxu o 44 % (90% CI: 37 %-51 %). Proto by současné podávání přípravku EXJADE se silnými induktory UGT (jako je rifampicin, karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, ritonavir) mohlo vést ke snížení účinnosti přípravku EXJADE. Během kombinace a po kombinaci je nutno monitorovat pacientovu hladinu sérového feritinu a případně upravit dávku přípravku EXJADE.

V mechanistické studii k určení stupně enterohepatální recyklace kolestyramin významně snižoval expozici deferasiroxu (viz bod 5.2).

#### Interakce s midazolamem a jinými látkami metabolizovanými enzymem CYP3A4

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

#### Interakce s repaglinidem a jinými látkami metabolizovanými enzymem CYP2C8

Ve studii se zdravými dobrovolníky současné podávání deferasiroxu jako středně silného inhibitoru CYP2C8 (30 mg/kg denně, dispergovatelné tablety), a repaglinidu, substrátu CYP2C8, podaného v jediné dávce 0,5 mg, zvýšilo hodnoty AUC repaglinidu asi 2,3krát (90% CI [2,03-2,63]) a  $C_{max}$ , repaglinidu 1,6krát (90% CI [1,42-1,84]). Vzhledem k tomu, že pro repaglinid v dávkách vyšších než 0,5 mg nebyly stanoveny interakce, má být současné podávání deferasiroxu s repaglinidem vyloučeno. Pokud je kombinace nezbytná, má být prováděn pečlivý klinický monitoring a monitoring glykemie (viz bod 4.4). Nelze vyloučit interakci deferasiroxu a jiných substrátů CYP2C8 jako paklitaxelu.

#### Interakce s theofylinem a jinými látkami metabolizovanými enzymem CYP1A2

Ve studii se zdravými dobrovolníky vyústilo současné podávání přípravku deferasiroxu jako CYP1A2 inhibitoru (opakovaná dávka 30 mg/kg/den, dispergovatelné tablety) a substrátu CYP1A2 theofylinu (jednotlivá dávka 120 mg) ve zvýšení AUC theofylinu o 84 % (90% CI: 73 % až 95 %).  $C_{max}$  jednotlivé dávky nebyla ovlivněna, ale zvýšení  $C_{max}$  theofylinu se očekává u chronického dávkování. Proto není současné užívání deferasiroxu a theofylinu doporučeno. Při současném podávání deferasiroxu a theofylinu je doporučeno sledovat koncentraci theofylinu a má se zvážit snížení dávky theofylinu. Nelze vyloučit interakci mezi deferasiroxem a dalšími substráty CYP1A2. Pro látky, které jsou převážně metabolizovány CYP1A2 a které mají úzký terapeutický index (např. klozapin, tizanidin) platí stejná doporučení jako pro theofylin.

#### Další informace

Souběžné podávání deferasiroxu a antacid obsahujících hliník nebylo formálně studováno. Ačkoli má deferasirox nižší afinitu k hliníku ve srovnání s železem, není doporučeno užívat tablety deferasiroxu s antacidy obsahujícími hliník.

Souběžné podávání deferasiroxu s látkami se známým ulcerogenním potenciálem, jako jsou NSA (včetně kyseliny salicylové ve vysokých dávkách), kortikosteroidy nebo perorální bisfosfonáty, může zvýšit riziko gastrointestinální toxicity (viz bod 4.4). Současné podávání deferasiroxu s antikoagulancii také může zvýšit riziko gastrointestinálního krvácení. Pokud je deferasirox kombinován s těmito látkami, je vyžadováno pečlivé klinické sledování.

Souběžné podávání deferasiroxu a busulfanu vedlo ke zvýšené expozici busulfanu (AUC), ale mechanismus interakce zůstává neobjasněn. Je-li to možné, má být provedeno vyhodnocení farmakokinetiky (AUC, clearance) testovací dávky busulfanu, aby bylo možné upravit dávkování.

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### Těhotenství

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

Proto se preventivně doporučuje nepodávat přípravek EXJADE v průběhu těhotenství, pokud to není nezbytně nutné.

Přípravek EXJADE může snížit účinnost hormonální antikoncepce (viz bod 4.5). Ženám ve fertilním věku se doporučuje při užívání přípravku EXJADE používat i další nehormonální typ antikoncepce.

### Kojení

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

### Fertilita

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

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek EXJADE má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti, u kterých se vyskytly závratě jako vzácný nežádoucí účinek, musí zvýšit opatrnost při řízení nebo obsluze strojů (viz bod 4.8).

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími hlášenými nežádoucími účinky během chronické léčby v období klinických studií s deferasiroxem dispergovatelné tablety byly u dospělých a dětí gastrointestinální poruchy (především nauzea, zvracení, průjem nebo bolesti břicha) a kožní vyrážka. Průjem je hlášen častěji u dětských pacientů ve věku od 2 do 5 let a u starších pacientů. Tyto nežádoucí účinky jsou závislé na dávce, jsou převážně mírné až středně závažné, obvykle přechodného charakteru a většinou vymizí při pokračování léčby.

V klinických studiích se u cca 36 % pacientů vyskytlo v závislosti na dávce zvýšení sérového kreatininu, nicméně ve většině případů se hladina pohybovala v normálním rozmezí. Během prvního roku léčby bylo pozorováno snížení clearance kreatininu u pediatrických i u dospělých pacientů s beta talasemií a potransfuzním přetížením železem, dle záznamů hodnoty v následujících letech léčby již dále neklesaly. Bylo hlášeno zvýšení jaterních aminotransferáz. Je doporučeno bezpečnostní sledování změn parametrů jaterních a ledvinových funkcí. Poruchy sluchu (zhoršení sluchu) a zraku (zákal oční čočky) nejsou obvyklé, nicméně pravidelné roční prohlídky jsou doporučeny (viz bod 4.4).

Při užívání přípravku EXJADE byly hlášeny závažné nežádoucí kožní reakce (SCARs) zahrnující Stevens-Johnsonův syndrom (SJS), toxickou epidermální nekrolýzu (TEN) a lékovou reakci s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) (viz bod 4.4).

### Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky jsou seřazeny níže s použitím následující konvence: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 5

<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	
Není známo:	Pancytopenie <sup>1</sup> , trombocytopenie <sup>1</sup> , zhoršení anemie <sup>1</sup> , neutropenie <sup>1</sup>
<b>Poruchy imunitního systému</b>	
Není známo:	Hypersenzitivní reakce (včetně anafylaktických reakcí a angioedému) <sup>1</sup>
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	
Není známo:	Metabolická acidóza <sup>1</sup>
<b>Psychiatrické poruchy</b>	
Méně časté:	Úzkost, poruchy spánku
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Časté:	Bolesti hlavy
Méně časté:	Závratě
<b>Poruchy oka</b>	
Méně časté:	Katarakta, makulopatie
Vzácné:	Zánět zrakového nervu
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	
Méně časté:	Hluchota
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	
Méně časté:	Bolest hrtanu
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
Časté:	Průjem, zácpa, zvracení, nauzea, bolest břicha, abdominální distenze, dyspepsie
Méně časté:	Gastrointestinální krvácení, žaludeční vřed (včetně mnohočetných vředů), duodenální vřed, gastritida
Vzácné:	Ezofagitida
Není známo:	Perforace GIT <sup>1</sup> , akutní pankreatitida <sup>1</sup>
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	
Časté:	Zvýšená hladina aminotransferáz
Méně časté:	Hepatitida, cholelitiáza
Není známo:	Selhání jater <sup>1, 2</sup>
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>	
Časté:	Vyrážka, svědění
Méně časté:	Poruchy pigmentace
Vzácné:	Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)
Není známo:	Stevens-Johnsonův syndrom <sup>1</sup> , hypersenzitivní vaskulitida <sup>1</sup> , kopřivka <sup>1</sup> , erythema multiforme <sup>1</sup> , alopecie <sup>1</sup> , toxická epidermální nekrolýza (TEN) <sup>1</sup>
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	
Velmi časté:	Zvýšená hladina kreatininu v krvi
Časté:	Proteinurie
Méně časté:	Renální tubulární onemocnění <sup>2</sup> (získaný Fanconiho syndrom), glykosurie
Není známo:	Akutní selhání ledvin <sup>1, 2</sup> , tubulointerstiální nefritida <sup>1</sup> , nefrolitiáza <sup>1</sup> , renální tubulární nekróza <sup>1</sup>
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	
Méně časté:	Horečka, otoky, únava

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

<sup>2</sup> Byly hlášeny závažné formy spojené se změnami vědomí v důsledku hyperamonemické encefalopatie.

### Popis vybraných nežádoucích účinků

Žlučové kameny a s nimi spojené žlučnickové obtíže byly hlášeny u 2 % pacientů. Zvýšení hladiny jaterních aminotransferáz bylo hlášeno jako nežádoucí účinek léku u 2 % pacientů. Zvýšení aminotransferáz vyšší než 10násobek horní hranice normálních hodnot naznačující hepatitidu bylo méně časté (0,3 %). Po uvedení deferasiroxu na trh byla hlášena jaterní selhání, z nichž některá byla fatální (viz bod 4.4). V postmarketingovém období byly hlášeny případy metabolické acidózy. Většina těchto pacientů měla poruchu funkce ledvin, renální tubulopatii (Fanconiho syndrom), průjem nebo stavy, kdy je známou komplikací acidobazická nerovnováha (viz bod 4.4). Bez zjevných biliárních předpokladů se objevily případy závažné akutní pankreatitidy. Obdobně jako při léčbě jinými chelatačními přípravky, byla u pacientů léčených deferasiroxem zřídka pozorována porucha slyšení tónů o vysoké frekvenci a časné katarakty (viz bod 4.4).

### Clearance kreatininu u potransfuzního přetížení železem

V retrospektivní metaanalýze 2102 dospělých a pediatrických pacientů s beta-talasemií a potransfuzním přetížením železem léčených deferasiroxem (dispergovatelné tablety) ve dvou randomizovaných klinických studiích a čtyřech otevřených studiích až po dobu pěti let, byl pozorován během prvního roku léčby průměrný pokles clearance kreatininu u dospělých pacientů 13,2 % (95% CI: -14,4 % až -12,1 %; n=935) a u pediatrických pacientů 9,9 % (95% CI: -11,1 % až -8,6 %; n=1142). V podskupině pacientů (n=250 až po dobu pěti let) nebyl pozorován další pokles průměrných hodnot clearance kreatininu.

### Klinická studie u pacientů se syndromy talasemie nezávislé na podávání krevních transfuzí

V 1leté studii u pacientů se syndromy talasemie nezávislé na podávání krevních transfuzí a s přetížením železem (dispergovatelné tablety v dávce 10 mg/kg/den) patří mezi nejčastější nežádoucí účinky spojené se studijní medikací hlášené pacienty průjem (9,1 %), vyrážka (9,1 %) a nauzea (7,3 %). Abnormální hladiny sérového kreatininu byly hlášeny u 5,5 % pacientů a clearance kreatininu u 1,8 % pacientů. Více jak dvojnásobné zvýšení hladin jaterních aminotransferáz oproti výchozímu stavu a jejich 5násobné převýšení horního limitu fyziologické hodnoty bylo hlášeno u 1,8 % pacientů.

### Pediatrická populace

Ve dvou klinických studiích u dětských pacientů léčených deferasiroxem déle než 5 let nebylo zjištěno ovlivnění růstu a pohlavního vývoje (viz bod 4.4).

U pediatrických pacientů ve věku od 2 do 5 let je průjem hlášený častěji než u starších pacientů.

Renální tubulopatie byla hlášena především u dětí a dospívajících s beta-talasemií léčených deferasiroxem. Po uvedení přípravku na trh bylo hlášeno velké množství případů metabolické acidózy, která se vyskytla u dětí v souvislosti s Fanconiho syndromem.

Zejména u dětí a u dospívajících byla hlášena akutní pankreatitida.

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).**

## **4.9 Předávkování**

Časnými příznaky akutního předávkování jsou zažívací problémy jako je bolest břicha, průjem, nauzea a zvracení. Byly hlášeny případy poruch funkce jater a ledvin, včetně případů zvýšených hladin jaterních enzymů a kreatininu, s návratem k normě po ukončení léčby. Chybně podaná jednorázová dávka 90 mg/kg vedla k diagnóze Fanconiho syndromu, který ustoupil po léčbě.

Pro deferasirox neexistuje žádné specifické antidotum. Mohou být indikovány standardní postupy pro léčbu předávkování a symptomatická léčba dle klinické potřeby.



## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Látky tvořící cheláty s železem, ATC kód: V03AC03

#### Mechanismus účinku

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

#### Farmakodynamické účinky

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

#### Klinická účinnost a bezpečnost

Studie klinické účinnosti byly provedeny u přípravku EXJADE ve formě dispergovatelných tablet (dále uváděné jako 'deferasirox'). V porovnání s lékovou formou deferasirox dispergovatelné tablety je dávka deferasirox potahované tablety o 30% nižší než deferasirox dispergovatelné tablety, zaokrouhlená na nejbližší celou tabletu (viz bod 5.2).

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

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

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

Z předklinických i klinických studií se zdá, že deferasirox dispergovatelné tablety je stejně účinný jako deferoxamin, pokud je používán v poměru dávek 2 : 1 (tj. dávka deferasiroxu dispergovatelné tablety je aritmetickou polovinou dávky deferoxaminu). Pro deferasirox potahované tablety platí poměr dávek 3:1 (tj. dávka deferasiroxu potahované tablety je aritmetickou jednou třetinou dávky deferoxaminu). Toto doporučené dávkování však nebylo v klinickém hodnocení prospektivně vyhodnoceno.

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

U 225 pacientů s MDS (nízce/středně riziková skupina 1) a potransfuzním přetížením železem byla provedena placebem kontrolovaná randomizovaná studie. Výsledky této studie naznačují pozitivní vliv deferasiroxu na přežití bez příhody (EFS, kombinovaný cíl složený z nefatální srdeční nebo jaterní příhody) a sérové koncentrace feritinu. Bezpečnostní profil odpovídal předchozím studiím u dospělých pacientů s MDS.

V 5leté observační studii, které se účastnilo 267 dětí ve věku 2 až <6 let (v době náboru) s transfuzemi podmíněnou hemosiderózou léčených deferasiroxem, nebyly zaznamenány žádné klinicky významné rozdíly v bezpečnosti a snášenlivosti přípravku Exjade u dětských pacientů ve věku 2 až <6 let oproti celkové dospělé či starší pediatrické populaci, včetně zvýšení hladiny sérového kreatininu o >33 % při  $\geq 2$  po sobě jdoucích měřeních, někdy nad horní hranici normálního rozmezí (3,1 %) a hodnoty alaninaminotransferázy (ALT) více než 5násobně převyšující horní hranici normálních hodnot (4,3 %). U 145 pacientů, kteří dokončili studii, byly hlášeny zvýšené hodnoty ALT o 20,0 % a aspartát aminotransferázy o 8,3 %.

V klinické studii týkající se bezpečnosti deferasiroxu potahované a dispergovatelné tablety bylo léčeno po dobu 24 týdnů 173 dospělých a pediatrických pacientů se syndromem talasémie závislé na podávání krevních transfuzí nebo s myelodysplastickým syndromem. Byl pozorován srovnatelný bezpečnostní profil pro potahované i pro dispergovatelné tablety.

Otevřená randomizovaná studie 1:1 proběhla u celkem 224 pediatrických pacientů ve věku 2 až <18 let s anemií závislou na transfuzi a přetížení železem, aby se vyhodnotila compliance léčby, účinnost a bezpečnost deferasiroxu ve formě granulí ve srovnání s lékovou formou dispergovatelné tablety. Většina pacientů (142; 63,4 %) ve studii měla zejména beta-talasemii, přičemž 108 (48,2 %) pacientů dosud neužívalo chelatační terapii k odstranění železa (ICT) (medián byl 2 roky, 92,6 % ve věku 2 až <10 let) a 116 (51,8 %) pacientů bylo již léčeno ICT (medián 7,5 let, 71,6 % ve věku 2 až <10 let), z nichž 68,1 % dříve užívalo deferasirox. V primární analýze provedené u pacientů dosud neléčených ICT po 24 týdnech léčby byla míra compliance 84,26 % a 86,84 % v rameni s deferasiroxem dispergovatelnými tabletami a v rameni s deferasiroxem granule v uvedeném pořadí, bez statisticky významného rozdílu. Podobně nebyl žádný statisticky významný rozdíl v průměrných změnách hodnot sérového feritinu (SF) od výchozích hodnot mezi dvěma léčebnými rameny (-171,52  $\mu\text{g/l}$  [95% CI: -517,40; 174,36] pro dispergovatelné tablety [DT] a 4,84  $\mu\text{g/l}$  [95% CI: -333,58; 343,27] pro lékovou formu granule, přičemž rozdíl v hodnotách je značen jako [granule – DT] 176,36  $\mu\text{g/l}$  [95% CI: 129,00; 481,72], oboustranná p-hodnota = 0,25). Ze studie vyplývá, že compliance a účinnost léčby se v různých časových bodech (24 a 48 týdnů) mezi rameny s granulemi deferasiroxu a rameny s dispergovatelnými tabletami deferasiroxu nelišily. Bezpečnostní profil byl celkově srovnatelný u obou lékových forem granulí a dispergovatelných tablet.

U pacientů se syndromy talasemie nezávislé na podávání krevních transfuzí a s přetížením železem byla léčba deferasiroxem dispergovatelné tablety hodnocena v 1leté, randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii. Studie porovnávala účinnost dvou různých režimů deferasiroxu dispergovatelné tablety (počáteční dávky 5 a 10 mg/kg/den, 55 pacientů v každém rameni) a srovnávacího ramene s placebem (56 pacientů). Do studie bylo zařazeno 145 dospělých a 21 pediatrických pacientů. Primárním parametrem účinnosti byla změna koncentrace železa v játrech (LIC) od výchozího stavu po 12 měsících léčby. Jedním ze sekundárních parametrů účinnosti byla změna sérového feritinu mezi výchozím stavem a čtvrtým čtvrtletím. Při počáteční dávce 10 mg/kg/denně vedlo podávání deferasiroxu dispergovatelné tablety ke snížení parametrů celkové hladiny železa v těle. V průměru došlo ke snížení koncentrace železa v játrech o 3,80 mg Fe/g suché hmotnosti u pacientů léčených deferasiroxem dispergovatelné tablety (s počáteční dávkou 10 mg/kg/den) a zvýšení o 0,38 mg Fe/g suché hmotnosti u pacientů léčených placebem ( $p < 0,001$ ). Sérový feritin v průměru poklesl o 222,0  $\mu\text{g/l}$  u pacientů léčených deferasiroxem dispergovatelné tablety (s počáteční dávkou 10 mg/kg/den) a vzrostl o 115  $\mu\text{g/l}$  u pacientů léčených placebem ( $p < 0,001$ ).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Přípravek EXJADE potahované tablety představuje vyšší biologickou dostupnost v porovnání s EXJADE dispergovatelné tablety. Po stabilitní úpravě byla léková forma potahovaná tableta (360 mg) ekvivalentní k EXJADE dispergovatelné tablety (500 mg), s ohledem na průměr plochy pod křivkou koncentrace léčiva v krvi (AUC), za podmínek nalačno.  $C_{\text{max}}$  se zvýšila o 30 % (90 % CI: 20,3 % - 40,0 %); nicméně analýza klinické expozice/odpovědi neprokázala klinicky významné účinky uvedeného navýšení.

### Absorpce

Deferasirox (dispergovatelné tablety) je absorbován po perorálním podání a střední doba (medián) k dosažení maximální koncentrace v plazmě ( $t_{\text{max}}$ ) je přibližně 1,5 až 4 hodiny. Absolutní biologická dostupnost (AUC) deferasiroxu (dispergovatelné tablety) je v porovnání s intravenózní dávkou přibližně 70 %. Absolutní biologická dostupnost potahovaných tablet nebyla stanovena. Biologická dostupnost deferasiroxu ve formě potahovaných tablet byla o 36 % vyšší než u lékové formy dispergovatelné tablety.

Ze studie zkoumající vliv potravy, zahrnující podávání potahovaných tablet zdravým dobrovolníkům za podmínek nalačno a dále v kombinaci s potravou s nízkým obsahem tuku (obsahu tuku < 10 % kalorií) nebo s vysokým obsahem tuku (obsah tuku > 50 % kalorií), se zjistilo, že AUC a  $C_{\text{max}}$  se mírně snížily u jídla s nízkým obsahem tuku (o 11 % a 16 %). Po tučném jídle došlo naopak ke zvýšení AUC a  $C_{\text{max}}$  (o 18 % a 29 %). Je tedy pravděpodobné, že ke zvýšení  $C_{\text{max}}$  dochází v důsledku změny ve složení a navíc vzhledem k vlivu tučného jídla, a proto se doporučuje užívat potahované tablety buď na lačný žaludek nebo pouze s lehkým jídlem.

### Distribuce

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

### Biotransformace

Hlavní metabolickou cestou deferasiroxu je glukuronidace s následným vylučováním do žluči. Ve střevě dochází pravděpodobně k dekonjugaci glukuronidů a následné reabsorpci (enterohepatální cyklus), ve studii se zdravými dobrovolníky mělo podávání kolestyraminu po podání jedné dávky deferasiroxu za následek 45% pokles expozice deferasiroxu (AUC).

Glukuronidace deferasiroxu probíhá převážně za účasti UGT1A1 a v menším rozsahu UGT1A3. Metabolismus deferasiroxu katalyzovaný cytochromem CYP450 (oxidační) je u lidí minimální (přibližně 8 %). Nebyl pozorován žádný důkaz o indukci nebo inhibici enzymů po podání terapeutických dávek. Inhibice metabolismu deferasiroxu hydroxyureou nebyla *in vitro* pozorována.

### Eliminace

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

### Linearita/nelinearita

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

### Charakteristika u pacientů

#### *Děti*

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

#### *Pohlaví*

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

#### *Starší pacienti*

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

#### *Porucha funkce ledvin a jater*

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebyla farmakokinetika deferasiroxu studována. Zvýšením aminotransferáz až do pětinasobku horní hranice normálu nebyla farmakokinetika deferasiroxu ovlivněna.

V klinickém hodnocení s jednotlivými dávkami 20 mg/kg deferasiroxu dispergovatelné tablety byla v porovnání se subjekty s normální funkcí jater průměrná expozice zvýšena o 16 % u subjektů s lehkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída A) a o 76 % u subjektů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída B). Průměrná hodnota  $C_{max}$  deferasiroxu u subjektů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater byla zvýšena o 22 %. U jednoho subjektu s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída C) byla expozice zvýšena 2,8krát (viz body 4.2 a 4.4).

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

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

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

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

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety:

Mikrokrystalická celulóza  
Krospovidon  
Povidon  
Magnesium-stearát  
Koloidní bezvodý oxid křemičitý  
Poloxamer

#### Potahová vrstva tablety:

Hypromelosa  
Oxid titaničitý (E171)  
Makrogol 4000  
Mastek  
Hlinitý lak indigokarmínu (E132)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

PVC/PVDC/Al blistry.

Balení obsahuje 30 nebo 90 potahovaných tablet. Vícečetné balení obsahuje 300 (10 balení po 30) potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

Žádné zvláštní požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

### EXJADE 90 mg potahované tablety

EU/1/06/356/011

EU/1/06/356/012

EU/1/06/356/013

### EXJADE 180 mg potahované tablety

EU/1/06/356/014

EU/1/06/356/015

EU/1/06/356/016

### EXJADE 360 mg potahované tablety

EU/1/06/356/017

EU/1/06/356/018

EU/1/06/356/019

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

Datum první registrace: 28. srpna 2006

Datum posledního prodloužení registrace: 18. dubna 2016

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

EXJADE 90 mg granule v sáčku  
EXJADE 180 mg granule v sáčku  
EXJADE 360 mg granule v sáčku

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

### EXJADE 90 mg granule

Jeden sáček obsahuje deferasiroxum 90 mg.

### EXJADE 180 mg granule

Jeden sáček obsahuje deferasiroxum 180 mg.

### EXJADE 360 mg granule

Jeden sáček obsahuje deferasiroxum 360 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Granule v sáčku (granule)

Bílé až téměř bílé granule

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

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

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

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

EXJADE je také indikován k léčbě chronického přetížení organismu železem u pacientů s talasemií nezávislou na podávání krevních transfuzí ve věku od 10 let v případech, kdy je léčba deferoxaminem kontraindikována nebo nevhodná.

## 4.2 Dávkování a způsob podání

Zahajovat léčbu a léčit přípravkem EXJADE má lékař se zkušenostmi s léčbou chronického přetížení železem.

### Dávkování

#### Potransfuzní přetížení železem

Doporučuje se léčbu zahájit po transfuzi přibližně 20 jednotek (cca 100 ml/kg) erytrocytární masy (PRBC, packed red blood cells), nebo jestliže bylo klinickým sledováním prokázáno chronické přetížení železem (tj. hladina feritinu v séru > 1 000 mikrogramů/l). Dávky (v mg/kg) musí být vypočteny a zaokrouhleny na celý sáček.

Cílem chelatační léčby je odstranění množství železa, které bylo podáno transfuzemi, a snížit existující přetížení železem podle potřeby.

Během chelatační léčby je třeba dbát zvýšené opatrnosti, aby se u všech pacientů snížilo riziko nadměrné chelatace (viz bod 4.4).

Vzhledem k odlišným farmakokinetickým profilům je zapotřebí o 30 % nižší dávka přípravku EXJADE ve formě granulí v sáčku ve srovnání s doporučenou dávkou pro EXJADE ve formě dispergovatelných tablet (viz bod 5.1).



Tabulka 1 Doporučené dávkování pro potransfuzní přetížení železem

	<b>Granule</b>	<b>Transfuze</b>	<b>Hladina feritinu</b>
<b>Úvodní dávka</b>	<b>14 mg/kg/den</b>	20 jednotek (cca 100 ml/kg) PRBC	nebo >1000 µg/l
<b>Alternativní úvodní dávky</b>	21 mg/kg/den	>14 ml/kg/měsíc PRBC (cca >4 jednotky/měsíc u dospělého)	
	7 mg/kg/den	<7 ml/kg/měsíc PRBC (cca <2 jednotky/měsíc u dospělého)	
Pacienti, u kterých byla zátěž železem úspěšně léčena deferoxamine	Třetina dávky deferoxaminu		
<b>Sledování</b>			<b>Měsíčně</b>
<b>Cílové rozmezí</b>			<b>500-1000 µg/l</b>
<b>Úprava dávky</b> (každých 3-6 měsíců)	<b>Zvýšení</b> 3,5 - 7 mg/kg/den až 28 mg/kg/den		>2500 µg/l
	<b>Snížení</b> 3,5 - 7 mg/kg/den U pacientů léčených dávkami >21 mg/kg/den - Po dosažení požadované hodnoty		≤2500 µg/l  500-1000 µg/l
<b>Maximální dávka</b>	<b>28 mg/kg/den</b>		
<b>Zvažovat přerušení</b>			<b>&lt;500 µg/l</b>

#### Úvodní dávka

Doporučovaná úvodní denní dávka přípravku EXJADE granule je 14 mg/kg tělesné hmotnosti.

O úvodní denní dávce 21 mg/kg přípravku EXJADE ve formě granulí v sáčku je možné uvažovat u pacientů, u kterých je nutno snížit zvýšenou hladinu železa v organismu a kteří dostávají více než 14 ml/kg/měsíc erytrocytární masy (přibližně > 4 jednotky/měsíc pro dospělé).

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

U pacientů, u kterých byla zátěž železem již úspěšně léčena deferoxaminem, může být za úvodní dávku přípravku EXJADE granule považována numerická jedna třetina dávky deferoxaminu (např. pacient, kterému je podáváno 40 mg/kg/den deferoxaminu po dobu 5 dnů v týdnu (nebo ekvivalent), má být převeden na úvodní denní dávku 14 mg/kg/den přípravku EXJADE granule). Je-li výsledkem dávka menší než 14 mg/kg tělesné hmotnosti, je nutno pacientovu odpověď sledovat a není-li dosaženo dostatečného účinku, je nutno zvážit zvýšení dávky (viz bod 5.1).

### *Úprava dávky*

Doporučuje se monitorovat hladinu feritinu v séru každý měsíc a dávku přípravku EXJADE ve formě granulí v sáčku upravit, pokud je to nutné, každý 3. až 6. měsíc podle trendu změn hodnot hladin sérového feritinu. Úpravy dávky mají být prováděny postupně o 3,5 až 7 mg/kg podle individuální odpovědi pacienta a léčebného cíle (udržení nebo snížení zátěže železem). U pacientů, kteří nejsou dostatečně léčeni dávkami 21 mg/kg (např. hladiny sérového feritinu přetrvávají nad hodnotou 2 500 µg/l a nevykazují klesající trend během léčby), mohou být zvažovány dávky do 28 mg/kg. Dostupnost dlouhodobých údajů získaných z klinických studií o účinnosti a bezpečnosti přípravku EXJADE dispergovatelné tablety použitého v dávkách nad 30 mg/kg je v současné době omezená (264 pacientů bylo sledováno v průměru 1 rok po zvýšení dávkování). Pokud je dosaženo pouze nevýznamných výsledků léčby hemosiderózy při dávkách do 21 mg/kg (granule v dávce ekvivalentní 30 mg/kg dispergovatelných tablet), další zvyšování (až do maxima 28 mg/kg) nemusí přinést uspokojivý výsledek a mají být zvažovány alternativní způsoby léčby. Pokud není dosaženo uspokojivé léčby při dávkách nad 21 mg/kg, nemá léčba s tímto dávkováním pokračovat a mají být zvažovány alternativní způsoby léčby, pokud je to možné. Dávky vyšší než 28 mg/kg se nedoporučují pro omezené zkušenosti s takovým dávkováním (viz bod 5.1).

U pacientů léčených dávkami vyššími než 21 mg/kg má být zvažováno postupné snižování dávky o 3,5 až 7 mg/kg v okamžiku dosažení kontroly (např. hladiny sérového feritinu stabilně  $\leq 2\ 500\ \mu\text{g/l}$  a vykazující v průběhu času klesající trend). U pacientů, jejichž hladina sérového feritinu dosáhla požadované hodnoty (obvykle mezi 500 a 1 000 µg/l), má být zvažováno postupné snižování dávky o 3,5 až 7 mg/kg tak, aby se hladiny sérového feritinu udržely v daném rozmezí a aby se snížilo riziko nadměrné chelatace. Jestliže hladina sérového feritinu soustavně klesá pod 500 µg/l, je nutno uvažovat o přerušení léčby (viz bod 4.4).

### *Syndromy talasemie nezávislé na podávání krevních transfuzí*

Chelatační léčba má být zahájena při známkách přetížení organismu železem (koncentrace železa v játrech LIC  $\geq 5\ \text{mg Fe/g}$  suché hmotnosti [dw] nebo stálá koncentrace sérového feritinu  $> 800\ \mu\text{g/l}$ ). LIC je preferovaná metoda stanovení přetížení železem a má být použita, kdykoli je to možné. U všech pacientů se má během chelatační léčby dbát zvýšené opatrnosti, aby se minimalizovalo riziko nadměrné chelatace (viz bod 4.4).

Vzhledem k odlišným farmakokinetickým profilům je zapotřebí o 30 % nižší dávka přípravku EXJADE ve formě granulí v sáčku ve srovnání s doporučenou dávkou pro dispergovatelné tablety (viz bod 5.1).

Tabulka 2 Doporučené dávkování pro syndromy talasemie nezávislé na podávání krevních transfuzí

	<b>Granule</b>	<b>Koncentrace železa v játrech (LIC)*</b>	<b>Hladina feritinu</b>
<b>Úvodní dávka</b>	<b>7 mg/kg/den</b>	$\geq 5$ mg Fe/g dw	nebo $>800$ $\mu$ g/l
<b>Sledování</b>			<b>Měsíčně</b>
<b>Úprava dávky</b> (každých 3-6 měsíců)	<b>Zvýšení</b> 3,5 - 7 mg/kg/den	$\geq 7$ mg Fe/g dw	nebo $>2000$ $\mu$ g/l
	<b>Snížení</b> 3,5 - 7 mg/kg/den	$< 7$ mg Fe/g dw	nebo $\leq 2000$ $\mu$ g/l
<b>Maximální dávka</b>	<b>14 mg/kg/den</b> Pro dospělé pacienty		
	<b>7 mg/kg/den</b> Pro pediatrické pacienty		
	<b>7 mg/kg/den</b> Pro dospělé i pediatrické pacienty	nehodnoceno	a $\leq 2000$ $\mu$ g/l
<b>Přerušeni</b>		$< 3$ mg Fe/g dw	nebo $< 300$ $\mu$ g/l
<b>Obnova léčby</b>		<b>Není doporučeno</b>	

\*LIC je preferovaná metoda stanovení přetížení železem

#### Úvodní dávka

Doporučená úvodní denní dávka přípravku EXJADE granule je u pacientů se syndromy talasemie nezávislých na podávání krevních transfuzí 7 mg/kg tělesné hmotnosti.

#### Úprava dávky

Doporučuje se monitorovat hladinu feritinu v séru každý měsíc, aby se zhodnotila odpověď pacienta na léčbu a snížilo se riziko nadměrné chelatace (viz bod 4.4). V případě pacientů s  $LIC \geq 7$  mg Fe/g dw nebo se stálou koncentrací sérového feritinu  $> 2000$   $\mu$ g/l bez klesajícího trendu v průběhu času a pokud pacient dobře toleruje léčivý přípravek, má se každý 3. až 6. měsíc léčby zvážit navýšení dávky o 3,5 až 7 mg/kg. Dávky přípravku EXJADE ve formě granulí v sáčku vyšší než 14 mg/kg se nedoporučují vzhledem k omezeným zkušenostem s takovým dávkováním u pacientů se syndromy talasemie nezávislými na podávání krevních transfuzí.

U dospělých i pediatrických pacientů bez stanovené LIC a s hladinou sérového feritinu  $\leq 2000$   $\mu$ g/l by dávka přípravku EXJADE ve formě granulí v sáčku neměla překročit 7 mg/kg.

U pacientů s navýšením dávky nad  $>7$  mg/kg je doporučeno snížení dávky na 7 mg/kg nebo méně při  $LIC < 7$  mg Fe/g dw nebo sérovém feritinu  $\leq 2000$   $\mu$ g/l.

#### Ukončení léčby

Jakmile byla dosažena přijatelná hladina železa v organismu ( $LIC < 3$  mg Fe/g dw nebo hladina sérového feritinu  $< 300$   $\mu$ g/l), má být léčba ukončena. O znovuzahájení léčby u pacientů, u nichž došlo k opětovné akumulaci železa po dosažení přijatelné hladiny železa, nejsou dostupná žádná data a proto se znovuzahájení léčby nedoporučuje.

#### Zvláštní populace

##### Starší pacienti ( $\geq 65$ let věku)

Doporučené dávkování pro starší pacienty je stejné jako dávkování uvedené výše. V klinických studiích byla u starších pacientů zaznamenána vyšší četnost nežádoucích účinků než u pacientů mladších (především průjmu), u těchto pacientů mají být pozorně sledovány nežádoucí účinky, které mohou vyžadovat úpravu dávkování.

### *Pediatrická populace*

Potransfuzní přetížení železem:

Doporučené dávkování pro dětské pacienty ve věku od 2 do 17 let s přetížením železem způsobeným transfuzemi je stejné jako pro dospělé (viz bod 4.2). Doporučuje se sledovat hladinu feritinu v séru každý měsíc, aby se zhodnotila odpověď pacienta na léčbu a snížilo se riziko nadměrné chelatace (viz bod 4.4). Při výpočtu dávky je nutné vzít v úvahu změnu tělesné hmotnosti dětských pacientů během růstu.

U dětí s přetížením železem způsobeným transfuzemi mezi 2 a 5 lety věku je expozice nižší než u dospělých (viz bod 5.2). Tato věková skupina může tedy vyžadovat vyšší dávkování, než je nutné u dospělých. Počáteční dávka však musí být stejná jako u dospělých s následnou individuální titrací.

Talasemie nezávislá na podávání krevních transfuzí:

U pediatrických pacientů s talasemií nezávislou na podávání krevních transfuzí nemá dávka přípravku EXJADE granule v sáčku překročit 7 mg/kg. U těchto pacientů je nezbytné pečlivé sledování LIC a sérového feritinu, aby se zamezilo nadměrné chelataci (viz bod 4.4). Jako doplnění měsíčního vyhodnocení sérového feritinu má být u těchto pacientů s hladinou sérového feritinu  $\leq 800$  mikrogramů/l hodnocena LIC každé tři měsíce.

Děti od narození do 23 měsíců věku:

Bezpečnost a účinnost přípravku EXJADE u dětí od narození do 23 měsíců věku nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

### *Pacienti s poruchou funkce ledvin*

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

### *Pacienti s poruchou funkce jater*

EXJADE se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída C). U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída B) má být dávka výrazně snížena s následným postupným zvyšováním do výše 50 % doporučené léčebné dávky pro pacienty s normální funkcí jater (viz body 4.4 a 5.2), přípravek EXJADE musí být u těchto pacientů používán opatrně. Jaterní funkce všech pacientů musejí být monitorovány před léčbou, každé 2 týdny během prvního měsíce léčby a potom každý měsíc (viz bod 4.4).

### Způsob podání

Pro perorální podání.

Granule v sáčku se užívají zamíchané v potravě, např. v jogurtu nebo v jablečném pyré (čisté jablko). Dávka má být ihned a zcela spotřebována, dávku nelze ukládat pro pozdější použití.

Měkká potrava s obsahem granulí se může užít i nalačno jednou denně, nejlépe každý den ve stejnou dobu (viz body 4.5 a 5.2).

## **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

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

Pacienti s clearance kreatininu  $< 60$  ml/min.

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

##### Funkce ledvin

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

V klinických studiích se zvýšení sérového kreatininu o  $> 33\%$  při  $\geq 2$  po sobě jdoucích měřeních, někdy nad horní hranici normálního rozmezí, vyskytlo asi u 36 % pacientů. Toto zvýšení bylo závislé na dávce. Asi u dvou třetin pacientů se zvýšeným sérovým kreatininem se hladiny vrátily pod úroveň 33 % bez úpravy dávkování. U zbývajících třetin pacientů zvýšení sérového kreatininu nereagovalo vždy na snížení dávky nebo na ukončení léčby. V některých případech byla po snížení dávky pozorována pouze stabilizace hodnot sérového kreatininu. Po uvedení deferasiroxu na trh byly hlášeny případy akutního selhání ledvin (viz bod 4.8). V některých případech po uvedení přípravku na trh vedlo zhoršení funkce ledvin k jejich selhání, které vyžadovalo přechodnou nebo trvalou potřebu dialýzy.

Důvody zvýšení sérového kreatininu nebyly objasněny. Zvláštní pozornost je tedy nutno věnovat monitorování sérového kreatininu u pacientů, kterým je souběžně podáván léčivý přípravek snižující funkci ledvin, a u pacientů léčených vysokými dávkami deferasiroxu a/nebo u málo častých transfuzí krve ( $< 7$  ml/kg/měsíc erytrocytární masy nebo  $< 2$  jednotky/měsíc u dospělého). I když v klinických studiích nebylo po zvýšení dávek přípravku EXJADE dispergovatelné tablety nad 30 mg/kg pozorováno zvýšení počtu nežádoucích účinků týkajících se ledvin, zvýšené riziko nežádoucích účinků týkajících se ledvin při dávkách přípravku EXJADE granule nad 21 mg/kg nelze vyloučit.

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

V postmarketingovém období byly hlášeny případy metabolické acidózy, které se objevovaly během léčby deferasiroxem. Většina těchto pacientů měla poruchu funkce ledvin, renální tubulopatii (Fanconiho syndrom), průjem nebo stavy, kdy je známou komplikací acidobazická nerovnováha. Pokud je to klinicky indikováno, má být u těchto populací sledována acidobazická rovnováha. U pacientů s metabolickou acidózou má být zvažováno přerušování léčby přípravkem EXJADE.

Případy závažných forem renální tubulopatie (např. Fanconiho syndrom) a selhání ledvin spojené se změnami vědomí v důsledku hyperamonemické encefalopatie byly hlášeny u pacientů léčených deferasiroxem, zejména u dětí. Je třeba zvážit možnost hyperamonemické encefalopatie a změřit hladinu amoniaku u pacientů, u nichž se vyvinou neočekávané změny duševního stavu během léčby přípravkem EXJADE.

**Tabulka 3** Úprava dávky a přerušení léčby pro renální sledování

	<b>Sérový kreatinin</b>		<b>Clearance kreatininu</b>
<b>Před začátkem léčby</b>	Dvakrát (2x)	a	Jednou (1x)
<b>Kontraindikováno</b>			<b>&lt;60 ml/min</b>
<b>Sledování</b>			
- První měsíc po zahájení léčby nebo po úpravě dávky (včetně změny lékové formy)	Týdně	a	Týdně
- Potom	Měsíčně	a	Měsíčně
<b>Snížení denní dávky o 7 mg/kg/den</b> (granule v sáčku), <i>jsou-li dodrženy následující renální parametry při dvou po sobě jdoucích návštěvách a není ničím jiným ovlivněno</i>			
Dospělí pacienti	>33% nad průměrnou hodnotou před léčbou	a	Snížení <LLN* (<90 ml/min)
Pediatričtí pacienti	> věkově odpovídající ULN**	a/nebo	Snížení <LLN* (<90 ml/min)
<b>Po úpravě dávky, přerušení léčby, jestliže</b>			
Dospělí a pediatričtí pacienti	Zůstává >33% nad průměrnou hodnotou před léčbou	a/nebo	Snížení <LLN* (<90 ml/min)
*LLN: spodní limit normálního rozmezí **ULN: horní limit normálního rozmezí			

Nová léčba může být zahájena v závislosti na individuálním klinickém obrazu.

Snížení dávky nebo ukončení léčby je možno zvážit při výskytu abnormálních hodnot indikátorů ledvinných tubulárních funkcí a/nebo jeli to klinicky indikováno:

- proteinurie (stanovení je nutno provádět před léčbou a pak vždy měsíčně)
- glykosurie u nediabetiků a snížená hladina draslíku, fosfátů, hořčíku nebo urátů v séru, nebo fosfaturie a proteinurie v moči (monitorovat podle potřeby).

Renální tubulopatie byla hlášena především u dětí a dospívajících s beta-talasemií léčených přípravkem EXJADE.

Pacienty je nutno předat do péče urologovi a případně zvážit další specializovaná vyšetření (např. biopsii ledvin) pokud při snížení dávky nebo vysazení:

- zůstává sérový kreatinin významně zvýšen a
- existují-li persistující abnormality jiných markerů renálních funkcí (např. proteinurie, Fanconiho syndrom).

## Funkce jater

U pacientů léčených deferasiroxem bylo pozorováno zvýšení hodnot jaterních testů. U pacientů léčených deferasiroxem byly po jeho uvedení na trh hlášeny případy selhání jater, z nichž některé byly fatální. Vážné formy spojené se změnami vědomí v důsledku hyperamonemické encefalopatie mohou nastat u pacientů léčených deferasiroxem, zejména u dětí. Je třeba zvážit možnost hyperamonemické encefalopatie a změřit hladinu amoniaku u pacientů, u nichž se vyvinou neočekávané změny duševního stavu během léčby přípravkem Exjade. U pacientů, ohrožených dehydratací (např. v důsledku průjmu, zvracení), zejména u dětí s akutním onemocněním, je třeba dbát na udržení přiměřené hydratace. Většina hlášení jaterního selhání zahrnovala pacienty se závažnými chorobami, včetně již dříve existujících chronických onemocnění jater (zahrnujících cirhózu jater a hepatitidu typu C) a multiorgánového selhání. Úloha deferasiroxu, jako přispívajícího nebo zhoršujícího faktoru, nemůže být vyloučena (viz bod 4.8).

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

Nedoporučuje se podávat EXJADE pacientům s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída C) (viz bod 5.2).

Tabulka 4 Přehled doporučení pro sledování bezpečnosti

<b>Test</b>	<b>Četnost</b>
Sérový kreatinin	Dvakrát před léčbou. Jednou týdně během prvního měsíce léčby nebo po úpravě dávky (včetně změny lékové formy). Poté jednou měsíčně.
Clearance kreatininu a/nebo cystatin C v plazmě	Před léčbou. Jednou týdně během prvního měsíce léčby nebo po úpravě dávky (včetně změny lékové formy). Poté jednou měsíčně.
Proteinurie	Před léčbou. Poté jednou měsíčně.
Další ukazatele funkce tubulů ledvin (jako je glykosurie u nediabetických pacientů a nízké hladiny draslíku, fosfátů, hořčíku nebo urátu v krevním séru, fosfaturie, aminoacidurie)	Podle potřeby.
Sérové aminotransferázy, bilirubin, alkalická fosfatáza	Před léčbou. Každé 2 měsíce během prvního měsíce léčby. Poté jednou měsíčně.
Vyšetření sluchu a zraku	Před léčbou. Poté jednou ročně.
Tělesná hmotnost, výška a pohlavní vývoj	Před léčbou. Jednou ročně u pediatrických pacientů.

U pacientů s krátkou očekávanou délkou života (například s vysoce rizikovými myelodysplastickými syndromy), zejména pokud souběžná onemocnění zvyšují riziko nežádoucích účinků, může být prospěch z léčby přípravkem EXJADE omezen a může být nižší než riziko. Z těchto důvodů není léčba přípravkem EXJADE u těchto pacientů doporučena.

U starších pacientů má být kvůli vyšší četnosti nežádoucích účinků (především průjmu) dbáno opatrnosti.

Data o dětech s talasemií nezávislou na podávání krevních transfuzí jsou velmi omezená (viz bod 5.1). Proto musí být léčba přípravkem EXJADE pečlivě sledována, aby bylo možné zjistit nežádoucí účinky a sledovat zátěž železem u pediatrické populace. Před zahájením léčby přípravkem EXJADE u silně železem přetížených dětí s talasemií nezávislou na podávání krevních transfuzí si má být lékař vědom skutečnosti, že důsledky dlouhodobé expozice u těchto pacientů nejsou v současné době známy.

#### Gastrointestinální onemocnění

U pacientů, kteří užívali deferasirox, včetně dětí a dospívajících, byly hlášeny ulcerace a krvácení z horní části gastrointestinálního traktu. U některých pacientů byly pozorovány mnohočetné ulcerace (viz bod 4.8). Byla zaznamenána hlášení tvorby ulcerací komplikovaných perforací gastrointestinálního traktu (GIT). Také byla zaznamenána hlášení fatální gastrointestinální hemoragie, především u starších pacientů s hematologickými malignitami a/nebo nízkými počty trombocytů. Lékaři i pacienti mají během léčby přípravkem EXJADE zůstat ostražití k výskytu známek a příznaků gastrointestinálního vředu a krvácení z gastrointestinálního traktu. V případě podezření na gastrointestinální vřed nebo krvácení z gastrointestinálního traktu má být přípravek EXJADE vysazen a musí být okamžitě zahájeny další vyšetření a léčba. Je třeba věnovat pozornost pacientům, kteří užívají EXJADE v kombinaci s látkami se známým ulcerogenním potenciálem, jako jsou nesteroidní antirevmatika (NSA), kortikosteroidy nebo perorální bisfosfonáty, pacientům užívajícím antikoagulantia a pacientům s počtem trombocytů pod  $50\,000/\text{mm}^3$  ( $50 \times 10^9/\text{l}$ ) (viz bod 4.5).

#### Kožní onemocnění

Během léčby přípravkem EXJADE se může objevit kožní vyrážka. Vyrážka většinou vymizí spontánně. Je-li nutné léčbu přerušit, může být po vymizení vyrážky léčba obnovena nižší dávkou s následným postupným zvyšováním. V závažných případech může být obnovení léčby prováděno s kombinací krátkodobého perorálního podávání kortikosteroidů. Byly hlášeny těžké, život ohrožující nebo fatální, nežádoucí kožní reakce (SCARs) zahrnující Stevens-Johnsonův syndrom (SJS), toxickou epidermální nekrolýzu (TEN) a lékovou reakci s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS). Při podezření na těžkou nežádoucí kožní reakci musí být podávání přípravku EXJADE okamžitě ukončeno a nesmí být znovu zahájeno. Při předepisování tohoto léku mají být pacienti upozorněni na možné známky a příznaky závažných kožních reakcí a mají být důkladně sledováni.

#### Hypersenzitivní reakce

U pacientů léčených deferasiroxem byly hlášeny případy závažných hypersenzitivních reakcí (jako anafylaxe a angioedém), u většiny případů se reakce vyskytla během prvního měsíce léčby (viz bod 4.8). Objeví-li se takové reakce, je nutné ukončit podávání přípravku EXJADE a zavést přiměřenou léčbu. U pacientů, u nichž se objevila hypersenzitivní reakce, nesmí být léčba deferasiroxem znovu zahájena vzhledem k riziku anafylaktického šoku (viz bod 4.3).

#### Zrak a sluch

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



### Poruchy krve

V období po uvedení na trh byly hlášeny případy leukopenie, trombocytopenie nebo pancytopenie (popřípadě zhoršení stavu cytopenií) a zhoršení stavu anemie u pacientů léčených deferasiroxem. Většina z těchto pacientů měla již dříve hematologické poruchy, které jsou často spojené s poškozením kostní dřeně. Nicméně přispívající nebo přítěžující vliv nelze vyloučit. Přerušování léčby má být zváženo u pacientů, u nichž se vyvinula neobjasněná cytopenie.

### Další pokyny

Hladinu sérového feritinu se doporučuje vyšetřovat každý měsíc, aby se stanovila odpověď pacienta na léčbu a zabránilo se nadměrné chelataci (viz bod 4.2). V období léčby vysokými dávkami nebo pokud se hladiny sérového feritinu blíží cílovému rozmezí se doporučuje dávku snížit nebo podrobněji sledovat funkce ledvin a jater a hladinu sérového feritinu. Pokud hladina sérového feritinu soustavně klesá pod 500 µg/l (u potransfuzního přetížení železem) nebo pod 300 µg/l (u syndromů talasemie nezávislých na podávání krevních transfuzí), je nutno uvažovat o přerušování léčby.

Výsledky testů sérového kreatininu, sérového feritinu a sérových aminotransferáz je nutno zaznamenávat a pravidelně vyhodnocovat z hlediska vývoje.

Ve dvou klinických studiích u dětských pacientů léčených deferasiroxem déle než 5 let nebylo zjištěno ovlivnění růstu a pohlavního vývoje (viz bod 4.8). Avšak, jako obecné preventivní opatření při léčbě dětských pacientů s nadměrnou zátěží železem způsobenou transfuzemi, musí být u dětských pacientů sledována tělesná hmotnost, výška a sexuální vývoj, a to před léčbou a pak v pravidelných intervalech (každých 12 měsíců).

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

### Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jednom sáčku, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

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

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

### Interakce s potravou

Při užívání přípravku EXJADE granule v kombinaci s jídlem nebyly pozorovány žádné klinicky významné farmakokinetické změny deferasiroxu. Přestože nebyl zaznamenán žádný klinicky významný vliv (zvýšení hodnoty AUC o 18-19 %,  $C_{max}$  bez změny) potravy obsahující vysoký podíl tuku, doporučuje se užívat granule deferasiroxu buď nalačno nebo s lehkým jídlem (viz bod 5.2).

### Látky snižující expozici přípravku EXJADE

Metabolismus deferasiroxu je závislý na UGT enzymech. Ve studii se zdravými dobrovolníky současně používání deferasiroxu (jednorázová dávka 30 mg/kg, dispergovatelné tablety) a silného induktoru UGT, rifampicinu (opakovaná dávka 600 mg/den), mělo za následek pokles expozice deferasiroxu o 44 % (90% CI: 37 %-51 %). Proto by současné podávání přípravku EXJADE se silnými induktory UGT (jako je rifampicin, karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, ritonavir) mohlo vést ke snížení účinnosti přípravku EXJADE. Během kombinace a po kombinaci je nutno monitorovat pacientovu hladinu sérového feritinu a případně upravit dávku přípravku EXJADE.

V mechanistické studii k určení stupně enterohepatální recyklace kolestyramin významně snižoval expozici deferasiroxu (viz bod 5.2).

#### Interakce s midazolamem a jinými látkami metabolizovanými enzymem CYP3A4

Ve studii se zdravými dobrovolníky vedlo současné podávání deferasiroxu dispergovatelné tablety a midazolamu (substrátu CYP3A4) ke snížení expozice midazolamu o 17 % (90% CI: 8 %-26 %).

V běžném klinickém prostředí může být tento účinek ještě výraznější. Vzhledem k možnému snížení účinnosti musí být uplatněna zvýšená opatrnost při současném podávání deferasiroxu v kombinaci s látkami metabolizovanými enzymem CYP3A4 (např. cyklosporin, simvastatin, hormonální antikoncepční přípravky, bepridil, ergotamin).

#### Interakce s repaglinidem a jinými látkami metabolizovanými enzymem CYP2C8

Ve studii se zdravými dobrovolníky současné podávání deferasiroxu jako středně silného inhibitoru CYP2C8 (30 mg/kg denně, dispergovatelné tablety), a repaglinidu, substrátu CYP2C8, podaného v jediné dávce 0,5 mg, zvýšilo hodnoty AUC repaglinidu asi 2,3krát (90% CI [2,03-2,63]) a  $C_{max}$ , repaglinidu 1,6krát (90% CI [1,42-1,84]). Vzhledem k tomu, že pro repaglinid v dávkách vyšších než 0,5 mg nebyly stanoveny interakce, má být současné podávání deferasiroxu s repaglinidem vyloučeno. Pokud je kombinace nezbytná, má být prováděn pečlivý klinický monitoring a monitoring glykemie (viz bod 4.4). Nelze vyloučit interakci deferasiroxu a jiných substrátů CYP2C8 jako paklitaxelu.

#### Interakce s theofylinem a jinými látkami metabolizovanými enzymem CYP1A2

Ve studii se zdravými dobrovolníky vyústilo současné podávání přípravku deferasiroxu jako CYP1A2 inhibitoru (opakovaná dávka 30 mg/kg/den, dispergovatelné tablety) a substrátu CYP1A2 theofylinu (jednotlivá dávka 120 mg) ve zvýšení AUC theofylinu o 84 % (90% CI: 73 % až 95 %).  $C_{max}$  jednotlivé dávky nebyla ovlivněna, ale zvýšení  $C_{max}$  theofylinu se očekává u chronického dávkování. Proto není současné užívání deferasiroxu a theofylinu doporučeno. Při současném podávání deferasiroxu a theofylinu je doporučeno sledovat koncentraci theofylinu a má se zvážit snížení dávky theofylinu. Nelze vyloučit interakci mezi deferasiroxem a dalšími substráty CYP1A2. Pro látky, které jsou převážně metabolizovány CYP1A2 a které mají úzký terapeutický index (např. klozapin, tizanidin) platí stejná doporučení jako pro theofylin.

#### Další informace

Souběžné podávání deferasiroxu a antacid obsahujících hliník nebylo formálně studováno. Ačkoli má deferasirox nižší afinitu k hliníku ve srovnání s železem, není doporučeno užívat granule deferasiroxu s antacidy obsahujícími hliník.

Souběžné podávání deferasiroxu s látkami se známým ulcerogenním potenciálem, jako jsou NSA (včetně kyseliny salicylové ve vysokých dávkách), kortikosteroidy nebo perorální bisfosfonáty, může zvýšit riziko gastrointestinální toxicity (viz bod 4.4). Současné podávání deferasiroxu s antikoagulancii také může zvýšit riziko gastrointestinálního krvácení. Pokud je deferasirox kombinován s těmito látkami, je vyžadováno pečlivé klinické sledování.

Souběžné podávání deferasiroxu a busulfanu vedlo ke zvýšené expozici busulfanu (AUC), ale mechanismus interakce zůstává neobjasněn. Je-li to možné, má být provedeno vyhodnocení farmakokinetiky (AUC, clearance) testovací dávky busulfanu, aby bylo možné upravit dávkování.

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### Těhotenství

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

Proto se preventivně doporučuje nepodávat přípravek EXJADE v průběhu těhotenství, pokud to není nezbytně nutné.

Přípravek EXJADE může snížit účinnost hormonální antikoncepce (viz bod 4.5). Ženám ve fertilním věku se doporučuje při užívání přípravku EXJADE používat i další nehormonální typ antikoncepce.

### Kojení

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

### Fertilita

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

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek EXJADE má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti, u kterých se vyskytly závratě jako vzácný nežádoucí účinek, musí zvýšit opatrnost při řízení nebo obsluze strojů (viz bod 4.8).

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími hlášenými nežádoucími účinky v období klinických studií během chronické léčby deferasiroxem dispergovatelné tablety byly u dospělých a dětí gastrointestinální poruchy (především nauzea, zvracení, průjem nebo bolesti břicha) a kožní vyrážka. Průjem je hlášen častěji u dětských pacientů ve věku od 2 do 5 let a u starších pacientů. Tyto nežádoucí účinky jsou závislé na dávce, jsou převážně mírné až středně závažné, obvykle přechodného charakteru a většinou vymizí při pokračování léčby.

V klinických studiích se u cca 36 % pacientů vyskytlo v závislosti na dávce zvýšení sérového kreatininu, nicméně ve většině případů se hladina pohybovala v normálním rozmezí. Během prvního roku léčby bylo pozorováno snížení clearance kreatininu u pediatrických i u dospělých pacientů s beta talasemií a potransfuzním přetížením železem, dle záznamů hodnoty v následujících letech léčby již dále neklesaly. Bylo hlášeno zvýšení jaterních aminotransferáz. Je doporučeno bezpečnostní sledování změn parametrů jaterních a ledvinových funkcí. Poruchy sluchu (zhoršení sluchu) a zraku (zákal oční čočky) nejsou obvyklé, nicméně pravidelné roční prohlídky jsou doporučeny (viz bod 4.4).

Při užívání přípravku EXJADE byly hlášeny závažné nežádoucí kožní reakce (SCARs) zahrnující Stevens-Johnsonův syndrom (SJS), toxickou epidermální nekrolýzu (TEN) a lékovou reakci s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) (viz bod 4.4).

### Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky jsou seřazeny níže s použitím následující konvence: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 5

<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	
Není známo:	Pancytopenie <sup>1</sup> , trombocytopenie <sup>1</sup> , zhoršení anemie <sup>1</sup> , neutropenie <sup>1</sup>
<b>Poruchy imunitního systému</b>	
Není známo:	Hypersenzitivní reakce (včetně anafylaktických reakcí a angioedému) <sup>1</sup>
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	
Není známo:	Metabolická acidóza <sup>1</sup>
<b>Psychiatrické poruchy</b>	
Méně časté:	Úzkost, poruchy spánku
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Časté:	Bolesti hlavy
Méně časté:	Závratě
<b>Poruchy oka</b>	
Méně časté:	Katarakta, makulopatie
Vzácné:	Zánět zrakového nervu
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	
Méně časté:	Hluchota
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	
Méně časté:	Bolest hrtanu
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
Časté:	Průjem, zácpa, zvracení, nauzea, bolest břicha, abdominální distenze, dyspepsie
Méně časté:	Gastrointestinální krvácení, žaludeční vřed (včetně mnohočetných vředů), duodenální vřed, gastritida
Vzácné:	Ezofagitida
Není známo:	Perforace GIT <sup>1</sup> , akutní pankreatitida <sup>1</sup>
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	
Časté:	Zvýšená hladina aminotransferáz
Méně časté:	Hepatitida, cholelitiáza
Není známo:	Selhání jater <sup>1, 2</sup>
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>	
Časté:	Vyrážka, svědění
Méně časté:	Poruchy pigmentace
Vzácné:	Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)
Není známo:	Stevens-Johnsonův syndrom <sup>1</sup> , hypersenzitivní vaskulitida <sup>1</sup> , kopřivka <sup>1</sup> , erythema multiforme <sup>1</sup> , alopecie <sup>1</sup> , toxická epidermální nekrolýza (TEN) <sup>1</sup>
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	
Velmi časté:	Zvýšená hladina kreatininu v krvi
Časté:	Proteinurie
Méně časté:	Renální tubulární onemocnění <sup>2</sup> (získaný Fanconiho syndrom), glykosurie
Není známo:	Akutní selhání ledvin <sup>1, 2</sup> , tubulointerstiální nefritida <sup>1</sup> , nefrolitiáza <sup>1</sup> , renální tubulární nekróza <sup>1</sup>
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	
Méně časté:	Horečka, otoky, únava

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

<sup>2</sup> Byly hlášeny závažné formy spojené se změnami vědomí v důsledku hyperamonemické encefalopatie.

### Popis vybraných nežádoucích účinků

Žlučové kameny a s nimi spojené žlučnickové obtíže byly hlášeny u 2 % pacientů. Zvýšení hladiny jaterních aminotransferáz bylo hlášeno jako nežádoucí účinek léku u 2 % pacientů. Zvýšení aminotransferáz vyšší než 10násobek horní hranice normálních hodnot naznačující hepatitidu bylo méně časté (0,3 %). Po uvedení deferasiroxu na trh byla hlášena jaterní selhání, z nichž některá byla fatální (viz bod 4.4). V postmarketingovém období byly hlášeny případy metabolické acidózy. Většina těchto pacientů měla poruchu funkce ledvin, renální tubulopatii (Fanconiho syndrom), průjem nebo stavy, kdy je známou komplikací acidobazická nerovnováha (viz bod 4.4). Bez zjevných biliárních předpokladů se objevily případy závažné akutní pankreatitidy. Obdobně jako při léčbě jinými chelatačními přípravky, byla u pacientů léčených deferasiroxem zřídka pozorována porucha slyšení tónů o vysoké frekvenci a časné katarakty (viz bod 4.4).

### Clearance kreatininu u potransfuzního přetížení železem

V retrospektivní metaanalýze 2102 dospělých a pediatrických pacientů s beta-talasemií a potransfuzním přetížením železem léčených deferasiroxem (dispergovatelné tablety) ve dvou randomizovaných klinických studiích a čtyřech otevřených studiích až po dobu pěti let, byl pozorován během prvního roku léčby průměrný pokles clearance kreatininu u dospělých pacientů 13,2 % (95% CI: -14,4 % až -12,1 %; n=935) a u pediatrických pacientů 9,9 % (95% CI: -11,1 % až -8,6 %; n=1142). V podskupině pacientů (n=250 až po dobu pěti let) nebyl pozorován další pokles průměrných hodnot clearance kreatininu.

### Klinická studie u pacientů se syndromy talasemie nezávislé na podávání krevních transfuzí

V 1leté studii u pacientů se syndromy talasemie nezávislé na podávání krevních transfuzí a s přetížením železem (dispergovatelné tablety v dávce 10 mg/kg/den) patří mezi nejčastější nežádoucí účinky spojené se studijní medikací hlášené pacienty průjem (9,1 %), vyrážka (9,1 %) a nauzea (7,3 %). Abnormální hladiny sérového kreatininu byly hlášeny u 5,5 % pacientů a clearance kreatininu u 1,8 % pacientů. Více jak dvojnásobné zvýšení hladin jaterních aminotransferáz oproti výchozímu stavu a jejich 5násobné převýšení horního limitu fyziologické hodnoty bylo hlášeno u 1,8 % pacientů.

### Pediatrická populace

Ve dvou klinických studiích u dětských pacientů léčených deferasiroxem déle než 5 let nebylo zjištěno ovlivnění růstu a pohlavního vývoje (viz bod 4.4).

U pediatrických pacientů ve věku od 2 do 5 let je průjem hlášený častěji než u starších pacientů.

Renální tubulopatie byla hlášena především u dětí a dospívajících s beta-talasemií léčených deferasiroxem. Po uvedení přípravku na trh bylo hlášeno velké množství případů metabolické acidózy, která se vyskytla u dětí v souvislosti s Fanconiho syndromem.

Zejména u dětí a u dospívajících byla hlášena akutní pankreatitida.

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).**

## **4.9 Předávkování**

Časnými příznaky akutního předávkování jsou zažívací problémy jako je bolest břicha, průjem, nauzea a zvracení. Byly hlášeny případy poruch funkce jater a ledvin, včetně případů zvýšených hladin jaterních enzymů a kreatininu, s návratem k normě po ukončení léčby. Chybně podaná jednorázová dávka 90 mg/kg vedla k diagnóze Fanconiho syndromu, který ustoupil po léčbě.

Pro deferasirox neexistuje žádné specifické antidotum. Mohou být indikovány standardní postupy pro léčbu předávkování a symptomatická léčba dle klinické potřeby.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Látky tvořící cheláty s železem, ATC kód: V03AC03

#### Mechanismus účinku

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

#### Farmakodynamické účinky

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

#### Klinická účinnost a bezpečnost

Studie klinické účinnosti byly provedeny u přípravku EXJADE ve formě dispergovatelných tablet (dále uváděné jako 'deferasirox'). V porovnání s lékovou formou deferasirox dispergovatelné tablety je dávka deferasirox potahované tablety o 34% nižší než deferasirox dispergovatelné tablety, zaokrouhlená na nejbližší celou tabletu (viz bod 5.2).

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

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

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

Z předklinických i klinických studií se zdá, že deferasirox dispergovatelné tablety je stejně účinný jako deferoxamin, pokud je používán v poměru dávek 2 : 1 (tj. dávka deferasiroxu dispergovatelné tablety je aritmetickou polovinou dávky deferoxaminu). Pro deferasirox granule platí poměr dávek 3:1 (tj. dávka deferasiroxu granule je aritmetickou jednou třetinou dávky deferoxaminu). Toto doporučené dávkování však nebylo v klinickém hodnocení prospektivně vyhodnoceno.

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

U 225 pacientů s MDS (nízce/středně riziková skupina 1) a potransfuzním přetížením železem byla provedena placebem kontrolovaná randomizovaná studie. Výsledky této studie naznačují pozitivní vliv deferasiroxu na přežití bez příhody (EFS, kombinovaný cíl složený z nefatální srdeční nebo jaterní příhody) a sérové koncentrace feritinu. Bezpečnostní profil odpovídal předchozím studiím u dospělých pacientů s MDS.

V 5leté observační studii, které se účastnilo 267 dětí ve věku 2 až <6 let (v době náboru) s transfuzí podmíněnou hemosiderózou léčených deferasiroxem, nebyly zaznamenány žádné klinicky významné rozdíly v bezpečnosti a snášenlivosti přípravku Exjade u dětských pacientů ve věku 2 až <6 let oproti celkové dospělé či starší pediatrické populaci, včetně zvýšení hladiny sérového kreatininu o  $>33$  % při  $\geq 2$  po sobě jdoucích měřeních, někdy nad horní hranici normálního rozmezí (3,1 %) a hodnoty alaninaminotransferázy (ALT) více než 5násobně převyšující horní hranici normálních hodnot (4,3 %). U 145 pacientů, kteří dokončili studii, byly hlášeny zvýšené hodnoty ALT o 20,0 % a aspartát aminotransferázy o 8,3 %.

V klinické studii týkající se bezpečnosti deferasiroxu potahované a dispergovatelné tablety bylo léčeno po dobu 24 týdnů 173 dospělých a pediatrických pacientů se syndromem talasémie závislé na podávání krevních transfuzí nebo s myelodysplastickým syndromem. Byl pozorován srovnatelný bezpečnostní profil pro potahované i pro dispergovatelné tablety.

Otevřená randomizovaná studie 1:1 proběhla u celkem 224 pediatrických pacientů ve věku 2 až <18 let s anemií závislou na transfuzi a přetížení železem, aby se vyhodnotila compliance léčby, účinnost a bezpečnost deferasiroxu ve formě granulí ve srovnání s lékovou formou dispergovatelné tablety. Většina pacientů (142; 63,4 %) ve studii měla zejména beta-talasemii, přičemž 108 (48,2 %) pacientů dosud neužívalo chelatační terapii k odstranění železa (ICT) (medián byl 2 roky, 92,6 % ve věku 2 až <10 let) a 116 (51,8 %) pacientů bylo již léčeno ICT (medián 7,5 let, 71,6 % ve věku 2 až <10 let), z nichž 68,1 % dříve užívalo deferasirox. V primární analýze provedené u pacientů dosud neléčených ICT po 24 týdnech léčby byla míra compliance 84,26 % a 86,84 % v rameni s deferasiroxem dispergovatelnými tabletami a v rameni s deferasiroxem granule v uvedeném pořadí, bez statisticky významného rozdílu. Podobně nebyl žádný statisticky významný rozdíl v průměrných změnách hodnot sérového feritinu (SF) od výchozích hodnot mezi dvěma léčebnými rameny (-171,52  $\mu\text{g/l}$  [95% CI: -517,40; 174,36] pro dispergovatelné tablety [DT] a 4,84  $\mu\text{g/l}$  [95% CI: -333,58; 343,27] pro lékovou formu granule, přičemž rozdíl v hodnotách je značen jako [granule – DT] 176,36  $\mu\text{g/l}$  [95% CI: 129,00; 481,72], oboustranná p-hodnota = 0,25). Ze studie vyplývá, že compliance a účinnost léčby se v různých časových bodech (24 a 48 týdnů) mezi rameny s granulemi deferasiroxu a rameny s dispergovatelnými tabletami deferasiroxu nelišily. Bezpečnostní profil byl celkově srovnatelný u obou lékových forem granulí a dispergovatelných tablet.

U pacientů se syndromy talasemie nezávislé na podávání krevních transfuzí a s přetížením železem byla léčba deferasiroxem dispergovatelné tablety hodnocena v 1leté, randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii. Studie porovnávala účinnost dvou různých režimů deferasiroxu dispergovatelné tablety (počáteční dávky 5 a 10 mg/kg/den, 55 pacientů v každém rameni) a srovnávacího ramene s placebem (56 pacientů). Do studie bylo zařazeno 145 dospělých a 21 pediatrických pacientů. Primárním parametrem účinnosti byla změna koncentrace železa v játrech (LIC) od výchozího stavu po 12 měsících léčby. Jedním ze sekundárních parametrů účinnosti byla změna sérového feritinu mezi výchozím stavem a čtvrtým čtvrtletím. Při počáteční dávce 10 mg/kg/denně vedlo podávání deferasiroxu dispergovatelné tablety ke snížení parametrů celkové hladiny železa v těle. V průměru došlo ke snížení koncentrace železa v játrech o 3,80 mg Fe/g suché hmotnosti u pacientů léčených deferasiroxem dispergovatelné tablety (s počáteční dávkou 10 mg/kg/den) a zvýšení o 0,38 mg Fe/g suché hmotnosti u pacientů léčených placebem ( $p < 0,001$ ). Sérový feritin v průměru poklesl o 222,0  $\mu\text{g/l}$  u pacientů léčených deferasiroxem dispergovatelné tablety (s počáteční dávkou 10 mg/kg/den) a vzrostl o 115  $\mu\text{g/l}$  u pacientů léčených placebem ( $p < 0,001$ ).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Přípravek EXJADE granule představuje vyšší biologickou dostupnost v porovnání s EXJADE dispergovatelné tablety. Po stabilizaci úprav byla léková forma granule (4 x 90 mg) ekvivalentní k EXJADE dispergovatelné tablety (500 mg), s ohledem na průměr plochy pod křivkou koncentrace léčiva v krvi (AUC), za podmínek nalačno.  $C_{\max}$  se zvýšila o 34 % (90 % CI: 27,9 % - 40,3 %); nicméně analýza klinické expozice/odpovědi neprokázala klinicky významné účinky uvedeného navýšení.

### Absorpce

Deferasirox (dispergovatelné tablety) je absorbován po perorálním podání a střední doba (medián) k dosažení maximální koncentrace v plazmě ( $t_{\max}$ ) je přibližně 1,5 až 4 hodiny. Absolutní biologická dostupnost (AUC) deferasiroxu (dispergovatelné tablety) je v porovnání s intravenózní dávkou přibližně 70 %. Absolutní biologická dostupnost granulí nebyla stanovena. Biologická dostupnost deferasiroxu ve formě granulí byla o 52 % vyšší než u lékové formy dispergovatelné tablety.

Ze studie zkoumající vliv potravy, zahrnující podávání granulí zdravým dobrovolníkům za podmínek nalačno a dále v kombinaci s potravou s nízkým obsahem tuku (obsahu tuku = přibližně 30 % kalorií) nebo s vysokým obsahem tuku (obsah tuku > 50 % kalorií), se zjistilo, že AUC a  $C_{\max}$  se mírně snížily u jídla s nízkým obsahem tuku (o 10 % a 11 %). Po tučném jídle došlo pouze k mírnému zvýšení AUC (o 18 %). Nebyl zaznamenán žádný vliv potravy při užívání granulí spolu s jablečným pyré nebo s jogurtem.

### Distribuce

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

### Biotransformace

Hlavní metabolickou cestou deferasiroxu je glukuronidace s následným vylučováním do žluči. Ve střevě dochází pravděpodobně k dekonjugaci glukuronidů a následné reabsorpci (enterohepatální cyklus), ve studii se zdravými dobrovolníky mělo podávání kolestyraminu po podání jedné dávky deferasiroxu za následek 45% pokles expozice deferasiroxu (AUC).

Glukuronidace deferasiroxu probíhá převážně za účasti UGT1A1 a v menším rozsahu UGT1A3. Metabolismus deferasiroxu katalyzovaný cytochromem CYP450 (oxidační) je u lidí minimální (přibližně 8 %). Nebyl pozorován žádný důkaz o indukci nebo inhibici enzymů po podání terapeutických dávek. Inhibice metabolismu deferasiroxu hydroxyureou nebyla *in vitro* pozorována.



### Eliminace

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

### Linearita/nelinearita

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

### Charakteristika u pacientů

#### *Děti*

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

#### *Pohlaví*

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

#### *Starší pacienti*

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

#### *Porucha funkce ledvin a jater*

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebyla farmakokinetika deferasiroxu studována. Zvýšením aminotransferáz až do pětinasobku horní hranice normálu nebyla farmakokinetika deferasiroxu ovlivněna.

V klinickém hodnocení s jednotlivými dávkami 20 mg/kg deferasiroxu dispergovatelné tablety byla v porovnání se subjekty s normální funkcí jater průměrná expozice zvýšena o 16 % u subjektů s lehkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída A) a o 76 % u subjektů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída B). Průměrná hodnota  $C_{max}$  deferasiroxu u subjektů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater byla zvýšena o 22 %. U jednoho subjektu s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída C) byla expozice zvýšena 2,8krát (viz body 4.2 a 4.4).

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

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

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

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

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Mikrokrytalická celulóza  
Krospovidon  
Povidon  
Magnesium-stearát  
Koloidní bezvodý oxid křemičitý  
Poloxamer

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Sáčky: polyethylentereftalát (PET)/Al/polyethylen (PE) fólie

Balení obsahuje 30 sáčků.

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

Žádné zvláštní požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EXJADE 90 mg granule  
EU/1/06/356/020

EXJADE 180 mg granule  
EU/1/06/356/021

EXJADE 360 mg granule  
EU/1/06/356/022

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

Datum první registrace: 28. srpna 2006

Datum posledního prodloužení registrace: 18. dubna 2016

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA  
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO  
PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

EXJADE 90 mg, 180 mg a 360 mg potahované tablety

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Norimberk  
Německo

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

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

EXJADE 90 mg, 180 mg a 360 mg granule v sáčku

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Norimberk  
Německo

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## D. **PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

### • **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

### • **Další opatření k minimalizaci rizik**

Držitel rozhodnutí o registraci musí informovat Evropskou agenturu pro léčivé přípravky a CHMP o výsledcích sledovacího programu v každém členském státě.

Před uvedením přípravku EXJADE na trh v každém členském státě je držitel rozhodnutí o registraci povinen se dohodnout na obsahu a formě vzdělávacího programu, včetně komunikačních médií, distribučních způsobů a na případných dalších aspektech programu, ve spolupráci se Státním ústavem kontroly léčiv (SÚKL).

Podstatou vzdělávacího programu je informovat zdravotnické pracovníky a pacienty, a tím minimalizovat riziko:

- Nesprávného dávkování a biologického monitorování
- Chyb v medikaci způsobených přechodem mezi potahovanými tabletami/granulemi přípravku EXJADE a generickými verzemi dispergovatelných tablet deferasiroxi.

Riziko chybné medikace je způsobeno přechodem mezi potahovanými tabletami/granulemi přípravku EXJADE a generickými lékovými formami dispergovatelných tablet deferasiroxi dostupnými na trhu různými držiteli rozhodnutí o registraci a případně v závislosti na koexistenci těchto lékových forem na národní úrovni. Držitel rozhodnutí o registraci je povinen zajistit, aby v každém členském státě, kde je přípravek EXJADE uveden na trh, byly všem pacientům (užívající EXJADE) i zdravotním pracovníkům, kteří budou předepisovat a vydávat přípravek EXJADE, poskytnuty s tímto vzdělávacím balíčkem pro dostupné lékové formy (přípravku EXJADE ve formě potahovaných tablet a přípravku EXJADE ve formě granulí) a pro všechny indikace:

- Vzdělávací materiály pro lékaře
- Informační balíček pro pacienta

Další pravidelné informace budou poskytnuty a to zejména v případě, že dojde k podstatným bezpečnostním změnám v informacích o přípravku vedoucím k aktualizaci vzdělávacích materiálů.

Držitel rozhodnutí o registraci je povinen používat odlišný vzhled pro krabičky, blistry a tablety, a to u dostupných lékových forem (potahované tablety a granule).

Informace pro lékaře musí obsahovat:

- Souhrn údajů o přípravku
- Příručku pro zdravotnické pracovníky (obsahující také kontrolní seznam předepisujícího lékaře)

**Příručka pro zdravotnické pracovníky** musí obsahovat následující klíčové prvky dle potřeby v závislosti na koexistenci přípravků obsahující deferasirox na národní úrovni:

- Popis dostupných lékových forem deferasiroxu (přípravek EXJADE ve formě potahovaných tablet a granulí) v Evropské unii.
  - Rozdílné dávkovací režimy
  - Rozdílné způsoby podání
- Tabulka převodu dávek potahovaných tablet/granulí přípravku EXJADE a dispergovatelných tablet přípravku EXJADE jako reference při přechodu mezi potahovanými tabletami/granulemi přípravku EXJADE a generickými verzemi ve formě dispergovatelných tablet deferasiroxu
- Doporučené dávkování a pravidla pro zahájení léčby
- Nutnost monitorovat sérový feritin měsíčně
  
- Informaci, že deferasirox způsobuje u některých pacientů zvýšení sérového kreatininu
  - Nutnost monitorovat sérový kreatinin
    - Dvakrát před zahájením léčby
    - Každý týden během prvního měsíce po zahájení léčby nebo při změně léčby
    - Dále měsíčně
  - Nutnost snížit dávku o 10 mg/kg, pokud sérový kreatinin vzroste:
    - Dospělí: > 33% nad výchozí hodnotu a clearance kreatininu klesne pod spodní hranici normálu (LLN 90 ml/min)
    - Děti: buď vzestup nad horní hranici normálu (ULN) nebo pokles clearance kreatininu pod LLN při dvou po sobě jdoucích návštěvách
  - Nutnost přerušit léčbu po snížení dávky, pokud sérový kreatinin stoupá:
    - Dospělí a děti: zůstává o > 33% nad výchozí hodnotou nebo clearance kreatininu je nižší než LLN (90 ml/min)
  - Nutnost zvážit biopsii ledvin:
    - Je-li sérový kreatinin zvýšen a byla-li zjištěna další abnormalita (např. proteinurie, známky Fanconiho syndromu)
- Důležitost měření clearance kreatininu
- Stručný přehled metod pro měření clearance kreatininu
- Informaci o možném zvýšení sérových aminotransferáz vyskytujícím se u pacientů léčených přípravkem EXJADE
  - Nutnost stanovení jaterních funkčních testů před léčbou a poté v měsíčních intervalech nebo častěji, je-li to klinicky indikováno
  - Nepředepisovat pacientům s preexistujícím onemocněním jater
  - Nutnost přerušit léčbu, zjistí-li se persistující nebo progresivní zvýšení jaterních enzymů
- Nutnost ročního vyšetření sluchu a zraku
- Nutnost pomocné tabulky zdůrazňující stanovení sérového kreatininu před léčbou, clearance kreatininu, proteinurie, jaterních enzymů, feritinu, jako:

Před zahájením léčby	
Sérový kreatinin ve Dni - X	Hodnota 1
Sérový kreatinin ve Dni - Y	Hodnota 2

X a Y jsou dny (které je nutno určit), kdy je nutno provést stanovení před zahájením léčby.

- Varování před rizikem nadměrné chelatace a nutnosti pečlivého sledování hladin sérového feritinu a funkce ledvin a jater.
- Pravidla pro úpravu dávkování a přerušování léčby při dosažení cílových hodnot sérového feritinu a železa v játrech.
- Doporučení pro léčbu pacientů se syndromy talasemie nezávislé na podávání krevních transfuzí (NTDT):
  - Informace o tom, že pro NTDT pacienty je doporučen pouze jeden cyklus léčby
  - Upozornění o nezbytnosti pečlivého sledování koncentrací železa v játrech a feritinu v séru u pediatrické populace
  - Upozornění na bezpečnostní důsledky dlouhodobé léčby u pediatrické populace

**Informační balíček pro pacienta** má obsahovat:

- Příbalovou informaci
- Příručku pro pacienta

Příručka pro pacienta musí zahrnovat následující klíčové informace:

- Informaci o nutnosti pravidelného sledování sérového kreatininu, clearance kreatininu, proteinurie, jaterních enzymů, feritinu a termínech sledování
- Informaci, že může být požadována biopsie ledvin, pokud se vyskytnou závažné abnormality ledvin
- Dostupnost různých lékových forem (potahované tablety, granule a generické verze ve formě dispergovatelných tablet deferasiroxu) a jejich hlavní rozdíly (tj. odlišné dávkování, druhy způsobů podání zejména v kombinaci s jídlem)

- **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

Popis	Termín splnění
Neintervenční poregistrační studie bezpečnosti (PASS): Za účelem posouzení dlouhodobé expozice a bezpečnosti deferasiroxu ve formě dispergovatelných a potahovaných tablet, držitel rozhodnutí o registraci musí provést observační kohortovou studii u pediatrických pacientů s talasemií nezávislou na transfuzích ve věku 10 let a více, u nichž je deferoxamin kontraindikovaný nebo nevhodný, na základě protokolu schváleného CHMP. Zpráva o klinické studii má být předložena do:	červenec 2025



**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**KRABÍČKA JEDNOHO BALENÍ**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Exjade 90 mg potahované tablety

deferasiroxum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje deferasiroxum 90 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahované tablety

30 potahovaných tablet

90 potahovaných tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/06/356/011	30 potahovaných tablet
EU/1/06/356/012	90 potahovaných tablet

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

EXJADE 90 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**VNĚJŠÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (zahrnující blue box)**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Exjade 90 mg potahované tablety

deferasiroxum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje deferasiroxum 90 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahované tablety

Vícečetné balení: 300 (10 balení po 30) potahovaných tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/06/356/013                      300 (10 balení po 30) potahované tablety

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Exjade 90 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****VLOŽENÁ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (bez blue boxu)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Exjade 90 mg potahované tablety

deferasiroxum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje deferasiroxum 90 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK****4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahované tablety

30 potahovaných tablet. Část vícečetného balení. Nemůže být prodávána samostatně.

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/06/356/013

300 (10 balení po 30) potahované tablety

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Exjade 90 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**



**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTRY**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

EXJADE 90 mg potahované tablety  
deferasiroxum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novartis Europharm Limited

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****KRABÍČKA JEDNOHO BALENÍ****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Exjade 180 mg potahované tablety

deferasiroxum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje deferasiroxum 180 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK****4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahované tablety

30 potahovaných tablet

90 potahovaných tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/06/356/014	30 potahovaných tablet
EU/1/06/356/015	90 potahovaných tablet

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

EXJADE 180 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**VNĚJŠÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (zahrnující blue box)**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Exjade 180 mg potahované tablety

deferasiroxum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje deferasiroxum 180 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahované tablety

Vícečetné balení: 300 (10 balení po 30) potahovaných tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/06/356/016                      300 (10 balení po 30) potahované tablety

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Exjade 180 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**VLOŽENÁ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (bez blue boxu)**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Exjade 180 mg potahované tablety

deferasiroxum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje deferasiroxum 180 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahované tablety

30 potahovaných tablet. Část vícečetného balení. Nemůže být prodávána samostatně.

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/06/356/016

300 (10 balení po 30) potahované tablety

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Exjade 180 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTRY**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

EXJADE 180 mg potahované tablety  
deferasiroxum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novartis Europharm Limited

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**



**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**KRABIČKA JEDNOHO BALENÍ**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Exjade 360 mg potahované tablety

deferasiroxum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje deferasiroxum 360 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahované tablety

30 potahovaných tablet

90 potahovaných tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/06/356/017	30 potahovaných tablet
EU/1/06/356/018	90 potahovaných tablet

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

EXJADE 360 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**VNĚJŠÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (zahrnující blue box)**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Exjade 360 mg potahované tablety

deferasiroxum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje deferasiroxum 360 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahované tablety

Vícečetné balení: 300 (10 balení po 30) potahovaných tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/06/356/019                      300 (10 balení po 30) potahované tablety

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Exjade 360 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****VLOŽENÁ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (bez blue boxu)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Exjade 360 mg potahované tablety

deferasiroxum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje deferasiroxum 360 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK****4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahované tablety

30 potahovaných tablet. Část vícečetného balení. Nemůže být prodávána samostatně.

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/06/356/019

300 (10 balení po 30) potahované tablety

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Exjade 360 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTRY**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

EXJADE 360 mg potahované tablety  
deferasiroxum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novartis Europharm Limited

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**KRABÍČKA JEDNOHO BALENÍ**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Exjade 90 mg granule v sáčku  
deferasiroxum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jeden sáček obsahuje deferasiroxum 90 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Granule v sáčku

30 sáčků

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ**



**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublín 4  
Irsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/06/356/020      30 sáčků

**13. ČÍSLO ŠARŽE****14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Exjade 90 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**SÁČKY**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Exjade 90 mg granule  
deferasiroxum  
Perorální podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

162 mg

**6. JINÉ**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**KRABÍČKA JEDNOHO BALENÍ**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Exjade 180 mg granule v sáčku  
deferasiroxum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jeden sáček obsahuje deferasiroxum 180 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Granule v sáčku

30 sáčků

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublín 4  
Irsko

**12. REGISTRACNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/06/356/021      30 sáčků

**13. ČÍSLO ŠARŽE****14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Exjade 180 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**SÁČKY**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Exjade 180 mg granule  
deferasiroxum  
Perorální podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

324 mg

**6. JINÉ**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**KRABÍČKA JEDNOHO BALENÍ**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Exjade 360 mg granule v sáčku  
deferasiroxum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jeden sáček obsahuje deferasiroxum 360 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Granule v sáčku

30 sáčků

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublín 4  
Irsko

**12. REGISTRACNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/06/356/022      30 sáčků

**13. ČÍSLO ŠARŽE****14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Exjade 360 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**SÁČKY**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Exjade 360 mg granule  
deferasiroxum  
Perorální podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

648 mg

**6. JINÉ**



## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## Příbalová informace: informace pro uživatele

**EXJADE 90 mg potahované tablety**  
**EXJADE 180 mg potahované tablety**  
**EXJADE 360 mg potahované tablety**  
deferasiroxum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán pouze Vám nebo Vašemu dítěti. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

### Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je EXJADE a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete EXJADE užívat
3. Jak se EXJADE užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak EXJADE uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### 1. Co je EXJADE a k čemu se používá

##### Co je EXJADE

EXJADE obsahuje léčivou látku nazývanou deferasirox. Je to chelátor železa, což je přípravek používaný k odstranění nadměrného množství železa z organismu (nazýváno také nadměrná zátěž železem). Vychytává a odstraňuje nadbytek železa, který se vylučuje převážně stolicí.

##### K čemu se EXJADE používá

Opakované krevní transfuze mohou být nezbytné u pacientů s různými typy anemie (chudokrevnosti), např. talasemií, srpkovitou anemií nebo myelodysplastickým syndromem (MDS). Opakované transfuze mohou být příčinou nadměrného ukládání železa. Je to proto, že krev obsahuje železo a Vaše tělo neumí přirozeným způsobem odstraňovat přebytek železa, který dostáváte při krevních transfuzích. U pacientů se syndromy talasemie nezávislými na podávání krevních transfuzí může v průběhu času také dojít k přetížení železem, a to především v důsledku zvýšeného vstřebávání železa z potravy v reakci na nízký počet krevních buněk. Časem může nadbytek železa poškodit důležité orgány, např. játra a srdce. Léčivé přípravky nazývané chelátory železa jsou používány k odstranění nadbytku železa a ke snížení rizika, které je příčinou poškození orgánů.

EXJADE se používá k léčbě nadměrné zátěže železem způsobené častými krevními transfuzemi u pacientů s beta-talasemií major ve věku 6 let a starších.

EXJADE se také používá k léčbě nadměrné zátěže železem, je-li léčba deferoxaminem kontraindikována nebo není vhodná, u pacientů s beta-talasemií major s nadměrnou zátěží železem způsobenou občasnými krevními transfuzemi, u pacientů s jinými typy anemií a u dětí ve věku 2 až 5 let.

EXJADE se také používá k léčbě pacientů ve věku od 10 let s přetížením železem souvisejícím se syndromy talasemie, kteří však nejsou závislí na transfuzích a léčba deferoxaminem je u nich kontraindikovaná nebo nevhodná.

## 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek EXJADE užívat

### Neužívejte přípravek EXJADE

- jestliže jste alergický(á) na léčivou látku deferasirox nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). Pokud se Vás toto týká, **řekněte to svému lékaři dříve, než začnete EXJADE užívat**. Jestliže si myslíte, že můžete být alergický(á), požádejte svého lékaře o radu.
- jestliže trpíte středně těžkým až těžkým onemocněním ledvin.
- jestliže užíváte jakýkoli jiný chelátor železa.

### Přípravek EXJADE se nedoporučuje

- pokud máte pokročilé stadium myelodysplastického syndromu (MDS: snížená tvorba krvinek v kostní dřeni) nebo pokročilý stav zhoubného nádorového onemocnění.

### Upozornění a opatření

Před užitím přípravku EXJADE se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem:

- jestliže trpíte onemocněním ledvin nebo jater.
- jestliže máte srdeční potíže způsobené přetížením železem.
- jestliže zpozorujete významné snížení množství moči (příznak problémů s ledvinami).
- jestliže se u Vás objeví závažná vyrážka, nebo obtíže při dýchání a závratě nebo otoky, hlavně obličej a krku (příznaky závažné alergické reakce, viz též bod 4 „Možné nežádoucí účinky“).
- jestliže zpozorujete kombinaci příznaků: vyrážka, zarudnutí kůže, puchýřky v oblasti rtů, očí nebo ústní dutiny, olupování kůže, vysoká horečka, příznaky podobné chřipce, zvětšené lymfatické uzliny (příznaky závažné kožní reakce, viz též bod 4 „Možné nežádoucí účinky“).
- jestliže zpozorujete kombinaci ospalosti, bolesti v horní pravé části břicha, zežloutnutí kůže, očního bělma a tmavou moč (příznaky problémů s játry).
- jestliže zpozorujete potíže s přemýšlením, pamatováním informací nebo řešením problémů, jste méně ostražití nebo bdělí nebo se cítíte velmi ospalí a bez energie (může jít o příznaky vysoké hladiny amoniaku ve Vaší krvi, které mohou být spojeny s problémy s játry nebo ledvinami, viz též bod 4 „Možné nežádoucí účinky“).
- jestliže zvracíte krev a/nebo máte tmavou stolici.
- jestliže máte časté bolesti břicha, především po jídle nebo po užití přípravku EXJADE.
- jestliže Vás často pálí žába.
- pokud máte ve Vašich krevních testech nízký počet krevních destiček nebo bílých krvinek.
- jestliže máte rozmazané vidění.
- jestliže máte průjem nebo zvracíte.

Pokud se Vás cokoli z tohoto týká, řekněte to okamžitě svému lékaři.

### Sledování léčby přípravkem EXJADE

Během léčby Vám budou prováděny pravidelné testy krve a moči. Testy budou sledovat množství železa ve Vašem těle (hladina *feritinu* v krvi) za účelem zjištění účinku léčby přípravkem EXJADE. Testy budou také monitorovat funkci Vašich ledvin (hladina kreatininu v krvi, přítomnost bílkovin v moči) a jaterní funkce (hladina aminotransferáz v krvi). Váš lékař může požadovat, abyste podstoupil(a) biopsii ledvin, jestliže má podezření na závažné poškození ledvin. Můžete podstoupit také MRI (vyšetření pomocí magnetické rezonance) k určení množství železa v játrech. Váš lékař bude brát v úvahu výsledky těchto testů při rozhodování o nevhodnější dávce přípravku EXJADE a také při rozhodování o tom, kdy máte přípravek EXJADE přestat užívat.

Jako preventivní opatření bude každoročně během léčby prováděno vyšetření zraku a sluchu.

## Další léčivé přípravky a EXJADE

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Především to zahrnuje:

- jiné chelátory železa, které se nesmí užívat spolu s přípravkem EXJADE,
- antacida (léky užívané k léčbě pálení žáhy) obsahující hliník, které se nesmějí užívat v tutéž dobu jako EXJADE,
- cyklosporin (užívaný k prevenci odmítnutí transplantovaného orgánu tělem nebo jiných onemocnění jako revmatoidní zánět kloubů nebo atopická dermatitida),
- simvastatin (užívaný ke snížení hladiny cholesterolu),
- léky proti bolesti nebo protizánětlivé léky (např. kyselinu acetylsalicylovou, ibuprofen, kortikosteroidy),
- perorální bisfosfonáty (užívané k léčbě osteoporózy),
- antikoagulancia (užívané k prevenci nebo léčbě krevních sraženin),
- hormonální antikoncepční přípravky (léky proti otěhotnění),
- bepridil, ergotamin (používaný k léčbě srdečních problémů a migrény),
- repaglinid (užívaný k léčbě cukrovky),
- rifampicin (užívaný k léčbě tuberkulózy),
- fenytoin, fenobarbital, karbamazepin (používané k léčbě epilepsie),
- ritonavir (užívaný k léčbě infekce virem HIV),
- paklitaxel (lék k léčbě rakoviny),
- theofylin (užívaný k léčbě respiračních onemocnění jako je astma),
- klozapin (užívaný k léčbě psychiatrických poruch jako je schizofrenie),
- tizanidin (užívaný k uvolnění napětí kosterního svalstva),
- kolestyramin (užívaný ke snížení hladiny cholesterolu v krvi),
- busulfan (užívaný k přípravě před transplantací s cílem zničit kostní dřeň),
- midazolam (užívaný k léčbě úzkosti a/nebo při potížích se spánkem).

Za účelem sledování krevních hladin některých výše uvedených léků mohou být nutná doplňující vyšetření.

### Starší pacienti (ve věku 65 let a více)

Přípravek EXJADE mohou užívat lidé ve věku 65 let a starší ve stejné dávce jako ostatní dospělí. U starších pacientů se může projevit více nežádoucích účinků (zejména průjem) než u pacientů mladších. U starších pacientů má lékař pozorně sledovat nežádoucí účinky, které mohou vyžadovat úpravu dávkování.

### Děti a dospívající

EXJADE mohou užívat děti a dospívající léčení pravidelnými krevními transfuzemi ve věku od 2 let a děti a dospívající, kteří nejsou léčení pravidelnými krevními transfuzemi ve věku od 10 let. Protože děti rostou, lékař bude upravovat dávku.

EXJADE není vhodný pro děti do 2 let.

### Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

EXJADE se nedoporučuje užívat během těhotenství, pokud to není nezbytně nutné.

Pokud v současné době užíváte hormonální antikoncepci k zabránění otěhotnění, je vhodné používat i další typ bariérové antikoncepce (např. kondom), protože přípravek EXJADE může snižovat účinnost hormonální antikoncepce.

Během léčby přípravkem EXJADE se nedoporučuje kojit.

## **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Jestliže máte po užití přípravku EXJADE pocit závratí, neříd'te dopravní prostředek nebo neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje do doby, než se cítíte opět normálně.

## **EXJADE obsahuje sodík**

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné potahované tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **3. Jak se přípravek EXJADE užívá**

Léčba přípravkem EXJADE bude sledována lékařem se zkušenostmi s léčbou nadměrné zátěže železem způsobené krevními transfuzemi.

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

### **Kolik máte užívat přípravku EXJADE**

Dávka přípravku EXJADE je odvozená od tělesné hmotnosti každého pacienta. Váš lékař Vám vypočítá dávku podle Vaší potřeby a řekne Vám, kolik tablet máte užívat každý den.

- Obvyklá denní dávka přípravku EXJADE potahované tablety při zahájení léčby je 14 mg na kilogram tělesné hmotnosti u pacientů dostávajících pravidelné krevní transfuze. Lékař Vám může doporučit, podle Vaší individuální potřeby, vyšší nebo nižší úvodní dávku.
- Obvyklá denní dávka přípravku EXJADE potahované tablety při zahájení léčby u pacientů nedostávajících pravidelné krevní transfuze je 7 mg na kilogram tělesné hmotnosti.
- Podle Vaší léčebné odpovědi může lékař později upravit Vaši léčbu na vyšší nebo nižší dávku.
- Maximální doporučená denní dávka přípravku EXJADE potahované tablety je:
  - 28 mg na kilogram tělesné hmotnosti u pacientů dostávajících pravidelné krevní transfuze,
  - 14 mg na kilogram tělesné hmotnosti u dospělých pacientů nedostávajících pravidelné krevní transfuze,
  - 7 mg na kilogram tělesné hmotnosti u dětí a dospívajících pacientů bez léčby pravidelnými krevními transfuzemi.

V některých zemích může být deferasirox dostupný také ve formě dispergovatelných tablet od jiných výrobců. Pokud přecházíte z těchto dispergovatelných tablet na potahované tablety přípravku EXJADE, bude nutné upravit dávkování. Váš lékař vypočítá potřebnou dávku a řekne Vám, kolik potahovaných tablet máte každý den užívat.

### **Kdy máte přípravek EXJADE užívat**

- EXJADE užívejte jednou denně, každý den přibližně ve stejnou denní dobu a zapijte dostatečným množstvím vody.
  - EXJADE potahované tablety užívejte buď nalačno nebo s lehkým jídlem.
- Užívání přípravku EXJADE ve stejnou dobu každý den Vám také pomůže zapamatovat si, kdy si máte vzít tabletu léku.

Pacientům, kteří nejsou schopni polykat celé tablety přípravku EXJADE potahované tablety, je možné tablety rozdrtit a podat dávku zamíchanou v potravě, např v jogurtu nebo v jablečném pyré (čisté jablko). Dávka má být ihned a zcela spotřebována, dávku nelze ukládat pro pozdější použití.

### **Jak dlouho budete přípravek EXJADE užívat**

**EXJADE užívejte každý den tak dlouho, jak Vám řekne lékař.** Léčba je dlouhodobá, trvá měsíce nebo roky. Váš lékař bude pravidelně sledovat Váš zdravotní stav, aby kontroloval, zda má léčba požadovaný účinek (viz také bod 2: „Sledování Vaší léčby přípravkem EXJADE“).

Jestliže máte dotaz, jak dlouho budete EXJADE užívat, zeptejte se svého lékaře.

### **Jestliže jste užil(a) více přípravku EXJADE, než jste měl(a)**

Jestliže jste užil(a) příliš mnoho přípravku EXJADE, nebo pokud někdo jiný náhodou užil Vaše tablety, kontaktujte ihned svého lékaře nebo se dostavte do nemocnice pro radu. Ukažte lékaři Vaše balení léku. Okamžitý lékařský zákrok může být v této situaci nezbytný. Mohou se objevit příznaky jako je bolest břicha, průjem, pocit na zvracení, zvracení a problémy s ledvinami nebo játry, které mohou být závažné.

### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek EXJADE**

Jestliže jste vynechal(a) dávku, vezměte si ji, jakmile si v příslušný den vzpomenete. Další dávku si vezměte tak, jak lék pravidelně užíváte. Nezdvojnásobujte následující dávku příští den, abyste nahradil(a) vynechanou tabletu/y.

### **Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek EXJADE**

Přípravek EXJADE nepřestávejte užívat, dokud Vám to lékař neřekne. Pokud přípravek přestanete užívat, nebude dále nadbytek železa odstraňován z Vašeho těla (viz také bod výše „Jak dlouho budete přípravek EXJADE užívat“).

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Většina nežádoucích účinků jsou mírné až středně závažné a obvykle vymizí po několika dnech až týdnech léčby.

### **Některé nežádoucí účinky mohou být závažné a mohou vyžadovat okamžité lékařské ošetření.**

*Tyto nežádoucí účinky jsou méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí) nebo vzácné (mohou postihnout až 1 z 1000 lidí).*

- Jestliže se u Vás objeví závažná vyrážka nebo obtíže s dýcháním a závratě nebo otoky, zejména obličeje a hrdla (příznaky závažné alergické reakce),
  - jestliže zpozorujete kombinaci příznaků: vyrážka, zarudnutí kůže, puchýřky v oblasti rtů, očí nebo úst, olupování kůže, vysoká horečka, příznaky podobné chřipce, zvětšené lymfatické uzliny (příznaky závažné kožní reakce),
  - jestliže zaznamenáte významné snížení množství moči (známka problémů s ledvinami),
  - jestliže zpozorujete potíže s přemýšlením, pamatováním informací nebo řešením problémů, jste méně ostražití nebo bdělí nebo se cítíte velmi ospalí a bez energie (může jít o příznaky vysoké hladiny amoniaku ve Vaší krvi, které mohou být spojeny s problémy s játry nebo ledvinami a vedou ke změně funkce mozku),
  - jestliže zpozorujete kombinaci ospalosti, bolesti v horní pravé části břicha, zežloutnutí kůže nebo očního bělma a tmavou moč (příznaky problémů s játry),
  - jestliže zvracíte krev a/nebo máte tmavou stolici,
  - jestliže máte časté bolesti břicha, především po jídle nebo po užití přípravku EXJADE,
  - jestliže Vás často pálí žába,
  - jestliže zpozorujete částečnou ztrátu zraku,
  - jestliže trpíte silnou bolestí v horní části břicha (zánět slinivky břišní),
- přestaňte užívat tento lék a řekněte to ihned svému lékaři.**

### **Některé nežádoucí účinky by se mohly stát závažnými.**

*Tyto nežádoucí účinky jsou méně časté*

- Pokud se u Vás objeví rozmazané nebo zamlžené vidění,
  - Pokud u Vás dojde ke zhoršení sluchu,
- řekněte to svému lékaři, co nejdříve to je možné.**

### **Další nežádoucí účinky**

*Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí)*

- Poruchy ve funkčních testech ledvin.

*Časté (mohou postihnout až 1 z 10 lidí)*

- Poruchy zažívání, např. pocit na zvracení, zvracení, průjem, bolesti břicha, nadýmání, zácpa, porucha trávení
- Vyrážka
- Bolest hlavy
- Neobvyklé výsledky funkčních testů jater
- Svědění
- Neobvyklé výsledky testů moči (bílkovina v moči)

Pokud je kterýkoli z těchto projevů závažný, řekněte to svému lékaři.

*Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí)*

- Závratě
- Horečka
- Bolest v krku
- Otoky rukou nebo nohou
- Změny zbarvení kůže
- Úzkost
- Poruchy spánku
- Únava

Pokud je kterýkoli z těchto projevů závažný, řekněte to svému lékaři.

**Četnost není známá** (z dostupných údajů nelze určit).

- Snížení počtu buněk zapojených do krevní srážlivosti (trombocytopenie), počtu červených krvinek (zhoršení anemie), počtu bílých krvinek (neutropenie) nebo počtu všech typů krevních buněk (pancytopenie)
- Padání vlasů
- Ledvinové kameny
- Snížený výdej moči
- Proděravění stěny žaludku nebo střeva, což může být bolestivé a způsobit pocit na zvracení
- Silná bolest horní části břicha (zánět slinivky břišní)
- Abnormální hladina kyseliny v krvi

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak EXJADE uchovávat**

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru a na krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Neužívejte EXJADE, pokud si všimnete poškození nebo známek manipulace s přípravkem.
- Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co EXJADE obsahuje

Léčivou látkou je deferasiroxum.

1 potahovaná tableta přípravku EXJADE 90 mg obsahuje deferasiroxum 90 mg.

1 potahovaná tableta přípravku EXJADE 180 mg obsahuje deferasiroxum 180 mg.

1 potahovaná tableta přípravku EXJADE 360 mg obsahuje deferasiroxum 360 mg.

Dalšími složkami jsou mikrokrytalická celulóza, krospovidon, povidon, magnesium-stearát, koloidní bezvodý oxid křemičitý a poloxamer. Potahová vrstva tablety: hypromelosa, oxid titaničitý (E171), makrogol 4000, mastek, hlinitý lak indigokarmínu (E132).

### Jak EXJADE vypadá a co obsahuje toto balení

EXJADE je dodáván ve formě potahovaných tablet. Potahované tablety jsou oválné a bikonvexní.

- EXJADE 90 mg potahované tablety jsou světle modré a označeny „90“ na jedné straně a „NVR“ na druhé straně.
- EXJADE 180 mg potahované tablety jsou modré a označeny „180“ na jedné straně a „NVR“ na druhé straně.
- EXJADE 360 mg potahované tablety jsou tmavě modré a označeny „360“ na jedné straně a „NVR“ na druhé straně.

Jeden blister obsahuje 30 nebo 90 potahovaných tablet. Vícečetné obsahuje 300 (10 balení po 30) potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení nebo síly přípravku.

### Držitel rozhodnutí o registraci

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublín 4  
Irsko

### Výrobce

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Norimberk  
Německo

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

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



Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**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

**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

**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

**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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

## Příbalová informace: informace pro uživatele

**EXJADE 90 mg granule v sáčku**  
**EXJADE 180 mg granule v sáčku**  
**EXJADE 360 mg granule v sáčku**  
deferasiroxum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán pouze Vám nebo Vašemu dítěti. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

### Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je EXJADE a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete EXJADE užívat
3. Jak se EXJADE užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak EXJADE uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### 1. Co je EXJADE a k čemu se používá

##### Co je EXJADE

EXJADE obsahuje léčivou látku nazývanou deferasirox. Je to chelátor železa, což je přípravek používaný k odstranění nadměrného množství železa z organismu (nazýváno také nadměrná zátěž železem). Vychytává a odstraňuje nadbytek železa, který se vylučuje převážně stolicí.

##### K čemu se EXJADE používá

Opakované krevní transfuze mohou být nezbytné u pacientů s různými typy anemie (chudokrevnosti), např. talasemií, srpkovitou anemií nebo myelodysplastickým syndromem (MDS). Opakované transfuze mohou být příčinou nadměrného ukládání železa. Je to proto, že krev obsahuje železo a Vaše tělo neumí přirozeným způsobem odstraňovat přebytek železa, který dostáváte při krevních transfuzích. U pacientů se syndromy talasemie nezávislými na podávání krevních transfuzí může v průběhu času také dojít k přetížení železem, a to především v důsledku zvýšeného vstřebávání železa z potravy v reakci na nízký počet krevních buněk. Časem může nadbytek železa poškodit důležité orgány, např. játra a srdce. Léčivé přípravky nazývané chelátory železa jsou používány k odstranění nadbytku železa a ke snížení rizika, které je příčinou poškození orgánů.

EXJADE se používá k léčbě nadměrné zátěže železem způsobené častými krevními transfuzemi u pacientů s beta-talasemií major ve věku 6 let a starších.

EXJADE se také používá k léčbě nadměrné zátěže železem, je-li léčba deferoxaminem kontraindikována nebo není vhodná, u pacientů s beta-talasemií major s nadměrnou zátěží železem způsobenou občasnými krevními transfuzemi, u pacientů s jinými typy anemií a u dětí ve věku 2 až 5 let.

EXJADE se také používá k léčbě pacientů ve věku od 10 let s přetížením železem souvisejícím se syndromy talasemie, kteří však nejsou závislí na transfuzích a léčba deferoxaminem je u nich kontraindikovaná nebo nevhodná.

## 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek EXJADE užívat

### Neužívejte přípravek EXJADE

- jestliže jste alergický(á) na léčivou látku deferasirox nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). Pokud se Vás toto týká, **řekněte to svému lékaři dříve, než začnete EXJADE užívat**. Jestliže si myslíte, že můžete být alergický(á), požádejte svého lékaře o radu.
- jestliže trpíte středně těžkým až těžkým onemocněním ledvin.
- jestliže užíváte jakýkoli jiný chelátor železa.

### Přípravek EXJADE se nedoporučuje

- pokud máte pokročilé stadium myelodysplastického syndromu (MDS: snížená tvorba krvinek v kostní dřeni) nebo pokročilý stav zhoubného nádorového onemocnění.

### Upozornění a opatření

Před užitím přípravku EXJADE se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem:

- jestliže trpíte onemocněním ledvin nebo jater.
- jestliže máte srdeční potíže způsobené přetížením železem.
- jestliže zpozorujete významné snížení množství moči (příznak problémů s ledvinami).
- jestliže se u Vás objeví závažná vyrážka, nebo obtíže při dýchání a závratě nebo otoky, hlavně obličej a krku (příznaky závažné alergické reakce, viz též bod 4 „Možné nežádoucí účinky“).
- jestliže zpozorujete kombinaci příznaků: vyrážka, zarudnutí kůže, puchýřky v oblasti rtů, očí nebo ústní dutiny, olupování kůže, vysoká horečka, příznaky podobné chřipce, zvětšené lymfatické uzliny (příznaky závažné kožní reakce, viz též bod 4 „Možné nežádoucí účinky“).
- jestliže zpozorujete kombinaci ospalosti, bolesti v horní pravé části břicha, zežloutnutí kůže, očního bělma a tmavou moč (příznaky problémů s játry).
- jestliže zpozorujete potíže s přemýšlením, pamatováním informací nebo řešením problémů, jste méně ostražití nebo bdělí nebo se cítíte velmi ospalí a bez energie (může jít o příznaky vysoké hladiny amoniaku ve Vaší krvi, které mohou být spojeny s problémy s játry nebo ledvinami, viz též bod 4 „Možné nežádoucí účinky“).
- jestliže zvracíte krev a/nebo máte tmavou stolicí.
- jestliže máte časté bolesti břicha, především po jídle nebo po užití přípravku EXJADE.
- jestliže Vás často pálí žába.
- pokud máte ve Vašich krevních testech nízký počet krevních destiček nebo bílých krvinek.
- jestliže máte rozmazané vidění.
- jestliže máte průjem nebo zvracíte.

Pokud se Vás cokoli z tohoto týká, řekněte to okamžitě svému lékaři.

### Sledování léčby přípravkem EXJADE

Během léčby Vám budou prováděny pravidelné testy krve a moči. Testy budou sledovat množství železa ve Vašem těle (hladina *feritinu* v krvi) za účelem zjištění účinku léčby přípravkem EXJADE. Testy budou také monitorovat funkci Vašich ledvin (hladina kreatininu v krvi, přítomnost bílkovin v moči) a jaterní funkce (hladina aminotransferáz v krvi). Váš lékař může požadovat, abyste podstoupil(a) biopsii ledvin, jestliže má podezření na závažné poškození ledvin. Můžete podstoupit také MRI (vyšetření pomocí magnetické rezonance) k určení množství železa v játrech. Váš lékař bude brát v úvahu výsledky těchto testů při rozhodování o nevhodnější dávce přípravku EXJADE a také při rozhodování o tom, kdy máte přípravek EXJADE přestat užívat.

Jako preventivní opatření bude každoročně během léčby prováděno vyšetření zraku a sluchu.

## Další léčivé přípravky a EXJADE

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Především to zahrnuje:

- jiné chelátory železa, které se nesmí užívat spolu s přípravkem EXJADE,
- antacida (léky užívané k léčbě pálení žáhy) obsahující hliník, které se nesmějí užívat v tutéž dobu jako EXJADE,
- cyklosporin (užívaný k prevenci odmítnutí transplantovaného orgánu tělem nebo jiných onemocnění jako revmatoidní zánět kloubů nebo atopická dermatitida),
- simvastatin (užívaný ke snížení hladiny cholesterolu),
- léky proti bolesti nebo protizánětlivé léky (např. kyselinu acetylsalicylovou, ibuprofen, kortikosteroidy),
- perorální bisfosfonáty (užívané k léčbě osteoporózy),
- antikoagulancia (užívané k prevenci nebo léčbě krevních sraženin),
- hormonální antikoncepční přípravky (léky proti otěhotnění),
- bepridil, ergotamin (používaný k léčbě srdečních problémů a migrény),
- repaglinid (užívaný k léčbě cukrovky),
- rifampicin (užívaný k léčbě tuberkulózy),
- fenytoin, fenobarbital, karbamazepin (používané k léčbě epilepsie),
- ritonavir (užívaný k léčbě infekce virem HIV),
- paklitaxel (lék k léčbě rakoviny),
- theofylin (užívaný k léčbě respiračních onemocnění jako je astma),
- klozapin (užívaný k léčbě psychiatrických poruch jako je schizofrenie),
- tizanidin (užívaný k uvolnění napětí kosterního svalstva),
- kolestyramin (užívaný ke snížení hladiny cholesterolu v krvi),
- busulfan (užívaný k přípravě před transplantací s cílem zničit kostní dřeň),
- midazolam (užívaný k léčbě úzkosti a/nebo při potížích se spánkem).

Za účelem sledování krevních hladin některých výše uvedených léků mohou být nutná doplňující vyšetření.

### Starší pacienti (ve věku 65 let a více)

Přípravek EXJADE mohou užívat lidé ve věku 65 let a starší ve stejné dávce jako ostatní dospělí. U starších pacientů se může projevit více nežádoucích účinků (zejména průjem) než u pacientů mladších. U starších pacientů má lékař pozorně sledovat nežádoucí účinky, které mohou vyžadovat úpravu dávkování.

### Děti a dospívající

EXJADE mohou užívat děti a dospívající léčení pravidelnými krevními transfuzemi ve věku od 2 let a děti a dospívající, kteří nejsou léčení pravidelnými krevními transfuzemi ve věku od 10 let. Protože děti rostou, lékař bude upravovat dávku.

EXJADE není vhodný pro děti do 2 let.

### Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

EXJADE se nedoporučuje užívat během těhotenství, pokud to není nezbytně nutné.

Pokud v současné době užíváte hormonální antikoncepci k zabránění otěhotnění, je vhodné používat i další typ bariérové antikoncepce (např. kondom), protože přípravek EXJADE může snižovat účinnost hormonální antikoncepce.

Během léčby přípravkem EXJADE se nedoporučuje kojit.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Jestliže máte po užití přípravku EXJADE pocit závratí, neříd'te dopravní prostředek nebo neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje do doby, než se cítíte opět normálně.

### **EXJADE obsahuje sodík**

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jednom sáčku, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **3. Jak se přípravek EXJADE užívá**

Léčba přípravkem EXJADE bude sledována lékařem se zkušenostmi s léčbou nadměrné zátěže železem způsobené krevními transfuzemi.

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

### **Kolik máte užívat přípravku EXJADE**

Dávka přípravku EXJADE je odvozená od tělesné hmotnosti každého pacienta. Váš lékař Vám vypočítá dávku podle Vaší potřeby a řekne Vám, kolik sáčků máte užívat každý den.

- Obvyklá denní dávka přípravku EXJADE granule při zahájení léčby je 14 mg na kilogram tělesné hmotnosti u pacientů dostávajících pravidelné krevní transfuze. Lékař Vám může doporučit, podle Vaší individuální potřeby, vyšší nebo nižší úvodní dávku.
- Obvyklá denní dávka přípravku EXJADE granule při zahájení léčby u pacientů nedostávajících pravidelné krevní transfuze je 7 mg na kilogram tělesné hmotnosti.
- Podle Vaší léčebné odpovědi může lékař později upravit Vaši léčbu na vyšší nebo nižší dávku.
- Maximální doporučená denní dávka přípravku EXJADE granule je:
  - 28 mg na kilogram tělesné hmotnosti u pacientů dostávajících pravidelné krevní transfuze,
  - 14 mg na kilogram tělesné hmotnosti u dospělých pacientů nedostávajících pravidelné krevní transfuze,
  - 7 mg na kilogram tělesné hmotnosti u dětí a dospívajících pacientů bez léčby pravidelnými krevními transfuzemi.

V některých zemích může být deferasirox dostupný také ve formě dispergovatelných tablet od jiných výrobců. Pokud přecházíte z těchto dispergovatelných tablet na potahované tablety přípravku EXJADE, bude nutné upravit dávkování. Váš lékař vypočítá potřebnou dávku a řekne Vám, kolik potahovaných tablet máte každý den užívat.

### **Kdy máte přípravek EXJADE užívat**

- EXJADE užívejte jednou denně, každý den přibližně ve stejnou denní dobu.
- EXJADE granule užívejte buď nalačno nebo s lehkým jídlem.

Užívání přípravku EXJADE ve stejnou dobu každý den Vám také pomůže zapamatovat si, kdy si máte vzít svůj lék.

Obsah sáčku přípravku EXJADE granule se podává zamíchaný v potravě, např. v jogurtu nebo v jablečném pyré (čisté jablko). Dávka má být ihned a zcela spotřebována, dávku nelze ukládat pro pozdější použití.

### **Jak dlouho budete přípravek EXJADE užívat**

**EXJADE užívejte každý den tak dlouho, jak Vám řekne lékař.** Léčba je dlouhodobá, trvá měsíce nebo roky. Váš lékař bude pravidelně sledovat Váš zdravotní stav, aby kontroloval, zda má léčba požadovaný účinek (viz také bod 2: „Sledování Vaší léčby přípravkem EXJADE“).

Jestliže máte dotaz, jak dlouho budete EXJADE užívat, zeptejte se svého lékaře.

### **Jestliže jste užil(a) více přípravku EXJADE, než jste měl(a)**

Jestliže jste užil(a) příliš mnoho přípravku EXJADE, nebo pokud někdo jiný náhodou užil Váš lék, kontaktujte ihned svého lékaře nebo se dostavte do nemocnice pro radu. Ukažte lékaři Vaše balení léku. Okamžitý lékařský zákrok může být v této situaci nezbytný. Mohou se objevit příznaky jako je bolest břicha, průjem, pocit na zvracení, zvracení a problémy s ledvinami nebo játry, které mohou být závažné.

### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek EXJADE**

Jestliže jste vynechal(a) dávku, vezměte si ji, jakmile si v příslušný den vzpomenete. Další dávku si vezměte tak, jak lék pravidelně užíváte. Nezdvojnásobujte následující dávku příští den, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

### **Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek EXJADE**

Přípravek EXJADE nepřestávejte užívat, dokud Vám to lékař neřekne. Pokud přípravek přestanete užívat, nebude dále nadbytek železa odstraňován z Vašeho těla (viz také bod výše „Jak dlouho budete přípravek EXJADE užívat“).

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Většina nežádoucích účinků jsou mírné až středně závažné a obvykle vymizí po několika dnech až týdnech léčby.

### **Některé nežádoucí účinky mohou být závažné a mohou vyžadovat okamžitě lékařské ošetření.**

*Tyto nežádoucí účinky jsou méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí) nebo vzácné (mohou postihnout až 1 z 1000 lidí).*

- Jestliže se u Vás objeví závažná vyrážka nebo obtíže s dýcháním a závratě nebo otoky, zejména obličeje a hrdla (příznaky závažné alergické reakce),
  - jestliže zpozorujete kombinaci příznaků: vyrážka, zarudnutí kůže, puchýřky v oblasti rtů, očí nebo úst, olupování kůže, vysoká horečka, příznaky podobné chřipce, zvětšené lymfatické uzliny (příznaky závažné kožní reakce),
  - jestliže zaznamenáte významné snížení množství moči (známka problémů s ledvinami),
  - jestliže zpozorujete kombinaci ospalosti, bolesti v horní pravé části břicha, zežloutnutí kůže nebo očního bělma a tmavou moč (příznaky problémů s játry),
  - jestliže zpozorujete potíže s přemýšlením, pamatováním informací nebo řešením problémů, jste méně ostražití nebo bdělí nebo se cítíte velmi ospalí a bez energie (může jít o příznaky vysoké hladiny amoniaku ve Vaší krvi, které mohou být spojeny s problémy s játry nebo ledvinami a vedou ke změně funkce mozku),
  - jestliže zvracíte krev a/nebo máte tmavou stolicí,
  - jestliže máte časté bolesti břicha, především po jídle nebo po užití přípravku EXJADE,
  - jestliže Vás často pálí žába,
  - jestliže zpozorujete částečnou ztrátu zraku,
  - jestliže trpíte silnou bolestí v horní části břicha (zánět slinivky břišní),
- přestaňte užívat tento lék a řekněte to ihned svému lékaři.**

### **Některé nežádoucí účinky by se mohly stát závažnými.**

*Tyto nežádoucí účinky jsou méně časté*

- Pokud se u Vás objeví rozmazané nebo zamlžené vidění,
  - Pokud u Vás dojde ke zhoršení sluchu,
- řekněte to svému lékaři, co nejdříve to je možné.**

### **Další nežádoucí účinky**

*Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí)*

- Poruchy ve funkčních testech ledvin.

*Časté (mohou postihnout až 1 z 10 lidí)*

- Poruchy zažívání, např. pocit na zvracení, zvracení, průjem, bolesti břicha, nadýmání, zácpa, porucha trávení
- Vyrážka
- Bolest hlavy
- Neobvyklé výsledky funkčních testů jater
- Svědění
- Neobvyklé výsledky testů moči (bílkovina v moči)

Pokud je kterýkoli z těchto projevů závažný, řekněte to svému lékaři.

*Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí)*

- Závratě
- Horečka
- Bolest v krku
- Otoky rukou nebo nohou
- Změny zbarvení kůže
- Úzkost
- Poruchy spánku
- Únava

Pokud je kterýkoli z těchto projevů závažný, řekněte to svému lékaři.

**Četnost není známá** (z dostupných údajů nelze určit).

- Snížení počtu buněk zapojených do krevní srážlivosti (trombocytopenie), počtu červených krvinek (zhoršení anemie), počtu bílých krvinek (neutropenie) nebo počtu všech typů krevních buněk (pancytopenie)
- Padání vlasů
- Ledvinové kameny
- Snížený výdej moči
- Proděravění stěny žaludku nebo střeva, což může být bolestivé a způsobit pocit na zvracení
- Silná bolest horní části břicha (zánět slinivky břišní)
- Abnormální hladina kyseliny v krvi

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak EXJADE uchovávat**

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na sáčku a na krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Neužívejte EXJADE, pokud si všimnete poškození nebo známek manipulace s přípravkem.
- Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.



## 6. Obsah balení a další informace

### Co EXJADE obsahuje

Léčivou látkou je deferasiroxum.

- 1 sáček přípravku EXJADE 90 mg granule obsahuje deferasiroxum 90 mg.
- 1 sáček přípravku EXJADE 180 mg granule obsahuje deferasiroxum 180 mg.
- 1 sáček přípravku EXJADE 360 mg granule obsahuje deferasiroxum 360 mg.

Dalšími složkami jsou mikrokrytalická celulóza, krosповidon, povidon, magnesium-stearát, koloidní bezvodý oxid křemičitý a poloxamer.

### Jak EXJADE vypadá a co obsahuje toto balení

EXJADE granule jsou ve formě bílých až téměř bílých granulí v sáčku.

Jedno balení obsahuje 30 sáčků.

Na trhu nemusí být všechny síly přípravku.

### Držitel rozhodnutí o registraci

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

### Výrobce

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Norimberk  
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

#### **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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>